

---

内因性抗生物質カセリシジンの肝再生における役割  
—ノックアウトマウスを用いて

---

課題番号 15590612

平成15年度～平成17年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成18年4月

研究代表者 大竹孝明  
(旭川医科大学医学部助手)

## 研究組織

研究代表者 : 大竹 孝明 (旭川医科大学医学部助手)

研究分担者 : 高後 裕 (旭川医科大学医学部教授)

## 交付決定額 (配分額)

	直接経費	間接経費	合計
平成 15 年度	2,100 千円	0	2,100 千円
平成 16 年度	700 千円	0	700 千円
平成 17 年度	600 千円	0	600 千円
総計	3,400 千円	0	3,400 千円

## 研究発表

### ア 学会誌等

Phillip H. A. Lee, Takaaki Ohtake, Mohamed Zaiou, Masamoto Murakami, Jennifer A. Rudisill, Kenneth H. Lin, Richard L. Gallo. Expression of an additional cathelicidin antimicrobial peptide protects against bacterial skin infection. Proc. Natl . Acad . Sci . USA. 102:3750-3755, 2005

### イ 口頭発表

1. 大竹孝明, 高後 裕. 内因性抗菌ペプチド PR-39 の PI3-Kinase p85 $\alpha$  を分子標的とした ras transformant の増殖抑制. がん分子標的治療研究会, 平成 15 年 6 月 2 日

2. TAKAAKI OHTAKE, PHILLIP H. A. LEE, MASAMOTO MURAKAMI, JENNIFER RUDISILL, KENNETH LIN AND RICHARD L. GALLO b. THE GENE TRANSFER OF CATHELICIDIN PROTECTS AGAINST INVASIVE BACTERIAL INFECTION OF THE SKIN. 内藤カンファレンス, 平成 15 年 10 月 28 日

### ウ 出版物

なし

## はじめに

脊椎動物の防御機構は獲得免疫と自然免疫からなる。前者は脊椎動物特有の系で、病原体認識を免疫グロブリンやT細胞受容体で特異的に行う。一方、後者は昆虫などの下等動物から普遍的に存在する系で、感染初期の生体防御に重要な役割を果たしている。カセリシジンは自然免疫担当分子であり、皮膚感染モデルを用いて生体防御における重要性を示し(Nature, 2001), 発現欠如がアトピー性皮膚炎の二次感染の原因として報告した(N Engl J Med, 2002)。カセリシジンは皮膚創傷モデルにおいて EGFR の co-factor の proteoglycan の発現を介して創傷治癒も促進している。さらにブタカセリシジン PR-39 は心筋梗塞モデルにおいて血管新生を誘導すると報告された。マクロファージ内にはカセリシジンが発現しており,LPS の刺激が Toll like receptor (TLR)を介してカセリシジンの発現を誘導することが確認されている。近年、肝再生において Kupffer 細胞の重要性が指摘されているが、我々は肝再生時に Kupffer 細胞および炎症性細胞中のカセリシジンが腸管から門脈系に侵入する細菌に対し防御的作用をするだけでなく、直接的または間接的に肝細胞の増生を誘導すると推測した。実際に正常肝組織において TLR3-8,10 mRNA の発現を RT-PCR で確認した。しかし、免疫組織学的検討ではマウス正常肝組織の Kupffer 細胞にカセリシジンの発現を認めず、ごく一部の循環している顆粒球に発現しているだけであった。そこで、我々はカセリシジンの感染防御能および組織修復能を評価するために、皮膚感染モデルの系を用いることとし、2種類のカセリシジントランスジェニックマウスを作成した。この結果、複数のカセリシジン遺伝子の発現が感染防御および組織修復の促進に寄与することを証明した(PNAS, 2005)。

研究成果として公表された論文にて以下報告する。