

## [最近のトピックス]

共生細菌と宿主自然免疫系とのクロストーク  
抗菌ペプチドを介した制御機構磯貝 恵美子<sup>1</sup>, 奥村 一彦<sup>2</sup>, 広瀬 公治<sup>3</sup>, 磯貝 浩<sup>4</sup><sup>1</sup>北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系保健衛生学分野, <sup>2</sup>同生体機能・病態学系顎顔面口腔外科学分野,  
<sup>3</sup>奥羽大学歯学部口腔衛生学講座, <sup>4</sup>札幌医科大学医学部実験動物学施設

消化管粘膜上皮が共生細菌にさらされることは、消化管の恒常性維持に必須である。腸管は特に膨大な密度の細菌フローラに対して寛容状態にあるが、いったん病原細菌が侵入すると迅速にこれらを排除するための能力を発揮する。近年、研究が進んでいる Toll 様受容体 (TLR) や Nod 様受容体 (NLR) のようなパターン認識、抗菌ペプチドをはじめとする液性エフェクター機構、好中球、マクロファージ、血管内皮細胞などの細胞性エフェクター機構がそれぞれが多様な組み合わせでシグナルネットワークを構成し、恒常性維持に重要な役割を演じている。

消化管フローラはかならずしも常に健全な状態を保つわけではない。たとえば、クローン病や潰瘍性大腸炎では異常なフローラ構成となる。歯科領域でもう蝕や歯周病ではフローラ構成が病的状態に移行している。プロバイオティクスはフローラを病的状態に移行させないために乳酸菌などを投与することによってその正常化を目指すものである。乳酸菌がヒトに摂取され腸内に定着するためには、いくつかの関門がある。ひとつは、定着のために粘膜上皮細胞表層に付着できるかどうかである。細胞に付着できなければ、増殖の場を持つことができないので、排出されてしまう。消化管内の他の菌との競合に勝てるかということも大きな問題である。消化管内には極めて多くの細菌がフローラを形成している。それらの菌に対抗して生き残らなければ定着することができない。また、宿主には病原細菌を排除するために上皮細胞から抗菌ペプチドが分泌されている。こうした自然免疫系の宿主防御機構とのクロストークは共生か排除かを決定するためのファクターとなる。

*Lactobacillus* 属の細菌はバクテリオシンを産生することが知られている。乳酸菌が産生するバクテリオシンのような抗菌タンパクはこうした生き残りのための武器としても機能していると考えられる。*Lactobacillus* 属の細菌による他の菌に対する抗菌作用としては、*L. acidophilus* LB の摂取がマウスの *Campylobacter jejuni* 感染に抵抗

作用を示した実験、*L. casei* GG がマウスのサルモネラ感染に防御的に働いたという実験などがある。これらの感染防御あるいは感染抵抗作用がバクテリオシンの効果のみによって導き出されたものか否かは明らかではなかった。

乳酸菌が産生する抗菌ペプチドは現在までに様々なものが知られている。この中に、乳酸菌 *L. johnsonii* 由来の Lactacin F がある。Lactacin F は LafA と LafX の 2 つのペプチドから成り、グラム陰性及び陽性菌の細胞膜を特異的に破壊して抗菌効果を発揮することが示されている。我々はペプチド配列から抗菌活性を有すると考えられる LafA の 3 種類の合成ペプチドを作製した。これらは、*Porphyromonas gingivalis* に対して抗菌活性を示すだけでなく、腫瘍細胞に対しても濃度依存性に腫瘍細胞にアポトーシスを誘導した (図 1)。同様の活性はカセリジンファミリーの抗菌ペプチドである CAP18/LL-37 にも認められる (1, 2)。たとえば、*P. gingivalis* に対する抗菌活性を調べると濃度依存性に殺菌活性を示すことがわかる (図 2)。さらに、ペプチドのアミノ酸を置換することでより強い作用を示すようになった (図 2)。

それでは、乳酸菌由来の抗菌ペプチドとヒト由来の抗菌ペプチドは相乗効果を示すのだろうか? CAP18/LL-37 が抗菌活性を示さない濃度で乳酸菌由来抗菌ペプチドをさらに加えると、相乗効果としての抗菌活性が現れる。また、図 1 に示したように腫瘍細胞の培養系に Lactacin F と CAP18/LL-37 の両者を加えて培養すると生細胞数の減少が顕著に認められ、併用することでより強い抗腫瘍作用を発揮するようになることが明らかになった。

乳酸菌はヒト抗菌ペプチドの産生を誘導し、自ら産生する抗菌ペプチドの直接の抗菌作用とともに、病原細菌に対して宿主を防御する。抗菌ペプチドによる腫瘍細胞のアポトーシス誘導作用は、乳酸菌摂取による癌の予防効果を示唆するものであり、プロバイオティクスによる癌の予防効果として注目される。バクテリオシンである

Lactacin Fも抗腫瘍作用を持ち、CAP18/LL-37との相乗効果が認められることは、乳酸菌の摂取がヒト消化管内における抗菌および抗腫瘍の両作用として有用であることを示している。さらに、このことは乳酸菌にとっても抗生物質などによる人為的な排除作用を受けにくくし、消化管内での生存の確保という面で有益であるといえる。

1. Isogai E, Isogai H, Matsuo K, Hirose K, Kowashi Y, Okumura K, Hirata M. Sensitivity of genera *Porphyromonas* and *Prevotella* to the bactericidal action of C-terminal domain of human CAP 18 and its analogues. *Oral Microbiol. Immunol.* 18 : 329-332, 2003
2. Okumura K, Itoh A, Isogai E, Hirose K, Hosokawa Y, Abiko Y, Hirata M, Isogai H. C-terminal domain of human CAP18 antimicrobial peptide induces apoptosis in oral squamous cell carcinoma SAS-H1 cells. *Cancer Letter* 212 (2), 185-194, 2004

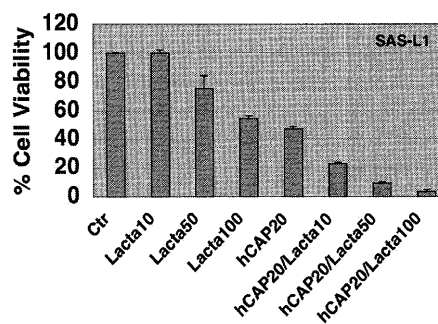


図1 Lactacin FとCAP18/LL-37の併用による抗腫瘍作用

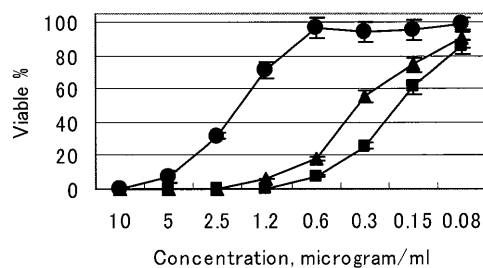


図2 CAP18/LL-37の*P. gingivalis*に対する抗菌活性 ● : hCAP18<sup>109-135</sup>, ▲ : アミノ酸置換LL/CAP18, ■ : アミノ酸置換FF/CAP18