

---

総 説

---

## 抗菌ペプチド LL-37 の自然免疫における役割と 自己免疫疾患および炎症性疾患への関与

猪 俣 恵

### Role of the antibacterial peptide LL-37 in innate immunity, and its involvement in autoimmune and inflammatory diseases

INOMATA MEGUMI

自然免疫は微生物に対する防御ならびに炎症反応の開始に重要な役割を果たす。抗菌ペプチドは進化的に保存された自然免疫の 1 つである。何百もの抗菌ペプチドが好中球や上皮細胞より合成され存在する。中でもヒト cathelicidin ペプチドの LL-37 は抗菌特性に加えて、多様な免疫調節機能を有する。近年では LL-37 が乾癬や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、またアテローム性動脈硬化症や歯周病といった炎症性疾患の病態に関与していることが明らかにされている。この総説では LL-37 の自然免疫における役割、さらには自己免疫疾患および炎症性疾患への関与について近年の知見を報告する。

キーワード：抗菌ペプチド，LL-37，自然免疫，自己免疫疾患

*The innate immune system plays an important role in the defense against microbes and initiation of inflammatory responses. Antimicrobial peptides are evolutionarily conserved defense mechanisms. Numerous antimicrobial peptides are synthesized from neutrophils and epithelial cells. Among these, the human cathelicidin peptide LL-37 has immunomodulatory roles in addition to its antibacterial functions. Recently, LL-37 has been found to be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases, such as psoriasis and systemic lupus erythematosus, and inflammatory diseases, including atherosclerosis and periodontal disease. In this review, we report recent findings regarding the role of LL-37 in innate immune response and its involvement in autoimmune and inflammatory diseases.*

Key words : LL-37, antimicrobial peptide, innate immunity, autoimmune diseases

## 1. LL-37

自然免疫は、微生物に対して好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs), パターン認識受容体を介した炎症応答や抗菌ペプチドの放出によりその感染を防御する。抗菌ペプチドは進化的に保存された自然免疫の1つである。何百もの抗菌ペプチドが好中球や上皮細胞より合成され存在する<sup>1)</sup>。中でもカテリシジン cathelicidin はヒトを含む多くの哺乳類の他、魚類、鳥類に存在する抗菌ペプチドファミリーである<sup>2, 3)</sup>。カテリシジンは好中球、マクロファージ、NK細胞や上皮細胞などに発現し、炎症経路、ビタミンD経路および小胞体ストレスによって誘導される<sup>4-8)</sup>。カテリシジンはN末端側からシグナルペプチド、cathelin様ドメイン、そして成熟ペプチドドメインの3つの領域で構成される<sup>2, 3)</sup>(図1)。細胞から放出される過程においてシグナルペプチドとcathelin様ドメインがセラチノサイトのカリクレインファミリーであるセリンプロテアーゼあるいは好中球のプロテイナーゼ3などによって切断され、成熟ペプチドとなる<sup>5, 9, 10)</sup>(図1)。Cathelin様ドメインは種を超えて高度に保存されている一方で、抗菌活性を有する成熟ペプチドドメインは可変性を示す<sup>2, 3)</sup>。

ヒトではLL-37が唯一のカテリシジンとして同定されており、前駆体であるhuman cationic antibacterial polypeptide of 18-kDa (hCAP18)か

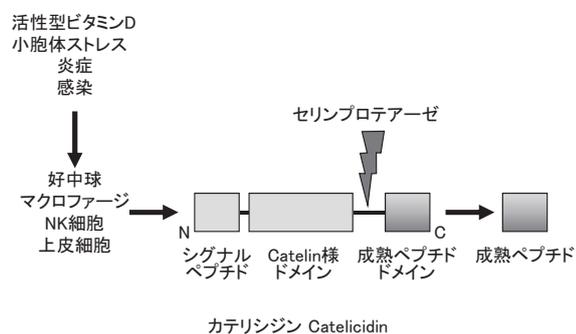


図1 成熟ペプチドはカテリシジンの切断を介して生成されるカテリシジン cathelicidin はN末端側からシグナルペプチド、cathelin様ドメイン、そして成熟ペプチドドメインの3つの領域で構成される。カテリシジンは好中球、上皮細胞、マクロファージやNK細胞にて合成され、炎症誘発性シグナルや小胞体ストレスによって細胞外に放出される。細胞外に放出される過程においてシグナルペプチドとcathelin様ドメインが好中球のプロテイナーゼ3などのセリンプロテアーゼによって切断され、抗菌活性を有する成熟ペプチドとなる。

ら切り出される<sup>5)</sup>。LL-37は、N末端より2つのロイシンから始まる37アミノ酸から成る陽イオン性ペプチドである<sup>11)</sup>。マウスでもcathelicidin-related antimicrobial peptide (CRAMP)が唯一のカテリシジンとして同定されており、LL-37とCRAMPのアミノ酸配列は47%一致する<sup>2)</sup>。LL-37は両親媒性で $\alpha$ ヘリックス状を呈し、親水性アミノ酸はらせん分子の片側に沿って並び、疎水性アミノ酸は反対側に沿って並ぶ(図2)<sup>12-14)</sup>。LL-37は他の抗菌ペプチドとは異なり、溶液中で凝集塊を成すため、タンパク質分解に耐性を持つという性質を持つ<sup>15)</sup>。

## 2. LL-37の抗菌作用

LL-37の親水性の面は正に帯電しており、負に帯電した細菌の細胞膜のリン脂質と結合する。もう一方の疎水性面は膜脂質と結合する<sup>15)</sup>。これにより、細菌の細胞膜に貫通孔を形成・溶菌し、グラム陽性菌・グラム陰性菌に対して抗菌活性を発揮する<sup>16-18)</sup>。

LL-37のマウスオルソログであるCRAMPの欠損マウスを利用した研究では、このペプチドの抗菌作用を証明している。CRAMP欠損マウスは皮膚での化膿レンサ球菌による感染が増悪する<sup>19)</sup>。またCRAMP欠損マウスでは結腸内での腸管出血性大腸菌の侵入が増加する<sup>20)</sup>とともに、尿路感染に対して感受性が亢進する<sup>21)</sup>。加えて結腸へのCRAMPの投与は、

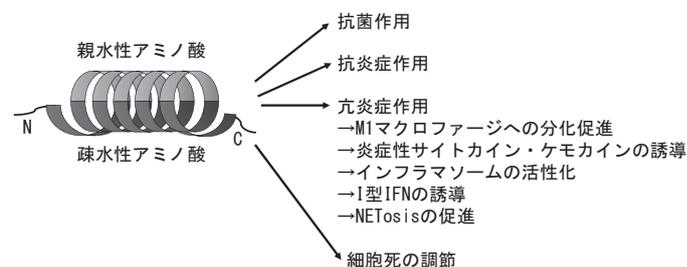


図2 LL-37は環境および細胞の状況に応じて多様な免疫機能を発揮する

LL-37の親水性アミノ酸は正に帯電していることから、負に帯電する細菌、LPSおよびDNAに結合する。細菌またはLPSに結合した場合には抗菌作用あるいは抗炎症作用を発揮するが、DNAに結合した場合にはI型IFN産生を強力に誘導し亢炎症作用を発揮する。詳細は本文参照。

*Clostridium difficile* の産生する毒素による結腸および回腸の損傷に対して保護作用をもたらす<sup>22)</sup>。さらに CRAMP は、インフルエンザ感染に対する保護作用も有することが示されている<sup>23)</sup>。これらの報告から、LL-37 は抗菌作用だけでなく、抗ウイルス作用も有していることが示唆されている。

### 3. LL-37 の抗炎症作用

LL-37 は抗菌作用の他に免疫調節作用を有している (図 2)。興味深いことに LL-37 は抗炎症性作用および亢炎症性作用の両方を有しており、これは微小環境および疾患の背景によって調節される。Toll-like receptor (TLR) は、微生物に存在する特有の分子パターンを認識する受容体である<sup>24)</sup>。細胞に LL-37 を作用させた後 TLR4 のリガンドである LPS を作用すると、LL-37 は LPS に結合し、TLR4 による LPS の認識を阻害することで TLR4 を介したシグナル伝達を抑制する<sup>5, 25)</sup>。LL-37 による TLR4 シグナルの抑制効果は上皮細胞株、形質細胞様樹状細胞、マクロファージやヒト歯肉線維芽細胞で観察されている<sup>26, 27)</sup>。また LL-37 は TLR5 のリガンドである鞭毛に結合し、TLR5 を介したシグナルを抑制する<sup>28, 29)</sup>。

一方で LL-37 は、LL-37 および LPS の作用の順序に応じて、TLR4 を介した応答を亢進する。マクロファージを LPS で前処理し LL-37 を作用させると、LL-37 は LPS による TNF- $\alpha$  の産生を促進する<sup>26)</sup>。LPS で前処理した単球では LL-37 はインフラマソームの活性化ならびに IL-1 $\beta$  および IL-18 の産生を増加する<sup>30)</sup>。興味深いことに、野生型マウスと CRAMP 欠損マウスを使用した実験では、両マウス間で LPS 誘発性敗血症性ショックに対する死亡率は変わらないことから、*in vivo* において内因性の CRAMP は LPS 刺激から生体を保護するようには働かないと考えられる<sup>31)</sup>。したがって、LPS に対する LL-37 の抗炎症性作用は、LL-37 が細胞に暴露されるタイミングおよび状況に依存すると考えられる。

### 4. LL-37 の亢炎症作用

LL-37 の亢炎症作用として、単球からマクロファージへの分化過程で LL-37 が存在すると、IL-10 の下方制御および IL-12p40 の上方制御がもたらされ、M1 マクロファージへの分化が促される<sup>32)</sup>。さらに LL-37 は、ヒト末梢血単核細胞において IL-1 $\beta$  の誘導する IL-6 などの炎症性サイトカインや MCP-1 / CCL-2 などのケモカインの産生を促進する<sup>33)</sup>。他にも G タンパク質共役受容体 (7 回膜貫通型受容体) であるホルミルペプチド受容体 2 (FPR2) の活性化を介して

好中球や好酸球の遊走を誘導する<sup>34)</sup>。また肥満細胞に発現する G タンパク質共役受容体でありオーファン受容体である Mas-related gene X2 (MrgX2) を活性化し遊走を誘導する<sup>35)</sup>。LL-37 による上皮成長因子受容体のトランス活性化は、ケラチノサイトの遊走を誘導し、創傷治癒を促進する<sup>36)</sup>。さらに LL-37 は、ケラチノサイトにおいて単独で CXCL8 の発現を誘導するとともに、TNF- $\alpha$  の誘導する CXCL8 の産生を促進する<sup>37)</sup>。マウスマクロファージやヒト肺胞基底上皮腺癌細胞では MCP-1 / CCL-2 の発現を用量依存的に誘導する<sup>38)</sup>。加えて LL-37 の暴露後に腸管上皮細胞から放出された TGF- $\beta$  は、上皮細胞の遊走および創傷治癒反応に重要な走化性作用を発揮する<sup>38)</sup>。したがって、感染部位または組織損傷部位で放出された LL-37 は、亢炎症反応を促進する一方で創傷修復をもたらすと考えられる。

LL-37 は ATP の受容体である P2X<sub>7</sub> 受容体を活性化し亢炎症作用を発揮することも明らかにされている。マクロファージでは P2X<sub>7</sub> 受容体を介して NLRP3 インフラマソームを活性化し、IL-1 $\beta$  および IL-18 の発現を誘導する<sup>30, 39)</sup>。ヒト歯肉線維芽細胞では P2X<sub>7</sub> 受容体を介して CXCL8 の発現を誘導すること<sup>40)</sup>、また ERK および JNK を活性化し COX2 ならびに PGE2 の産生を促進することが明らかにされている<sup>41)</sup>。ケラチノサイトでは P2X<sub>7</sub> 受容体を活性化し IL-8 および CXCL3 の産生を促進することが報告されている<sup>42)</sup>。

### 5. LL-37 の亢炎症作用

#### – LL-37 による I 型 IFN 応答の亢進 –

LL-37 の重要な亢炎症作用の 1 つとして、I 型 IFN 応答の亢進が挙げられる。I 型 IFN は微生物に対する自然免疫応答に重要であり、骨髄性 DC の成熟、リンパ球および NK 細胞の活性化を促進する<sup>43)</sup>。I 型 IFN は乾癬および全身性エリテマトーデスなどの多くの自己免疫疾患において上昇し、疾患の病因に寄与する<sup>(44): 後述)</sup>。

I 型 IFN 応答に対する LL-37 の亢進作用は、その正電荷および構造による二次的なものである。LL-37 は正に荷電しているため核酸に対して高い親和性を示し、DNA に結合することができる。そして核酸送達のために膜を横切るシャトルとして作用する<sup>45)</sup>。形質細胞様樹状細胞 (pDC) において LL-37 と結合した DNA は、エンドソーム区画へのアクセス、pDC の成熟および I 型 IFN の産生を促進することが報告されている<sup>46)</sup>。さらに LL-37 は、単球による dsDNA の取り込みを促進し STING および TBK1 キナーゼを介した TLR 非依存性の I 型 IFN の産生を促進する<sup>47)</sup>。

骨髄樹状細胞も LL-37 の存在下で細胞外 DNA を取り込むことができるが pDC または単球よりは効率的ではない<sup>47)</sup>。したがって、LL-37 が DNA と結合することで I 型 IFN 応答の亢進という異常な免疫応答が引き起こされる。

## 6. LL-37 の細胞死調節作用

LL-37 の細胞死に及ぼす影響は、関与する細胞型および状況に依存する。LL-37 は好中球においてカスパーゼ-3 およびカスパーゼ-8 の活性化を抑制しアポトーシスの誘導を阻害する<sup>48)</sup>。ケラチノサイトなどの上皮細胞においても COX-2 を誘導することでカンプトテシン（細胞毒性のあるキノリンアルカロイド）の誘導するアポトーシスを抑制する<sup>49)</sup>。腸管上皮細胞においても LL-37 の前処理は TRAIL (TNF related apoptosis-inducing ligand) によるアポトーシスを抑制する<sup>38)</sup>。一方で、中等度の用量の LL-37 は初代気道上皮細胞および骨芽細胞においてアポトーシスを促進する<sup>50)</sup>。

## 7. 自己免疫疾患への LL-37 の関与

### －乾癬－

LL-37 の発現レベルは乾癬の皮膚で上昇する<sup>51)</sup>。乾癬は皮膚の炎症、ケラチノサイトの増殖、I 型 IFN の増加および LL-37 の過剰発現によって特徴付けられる。そして重要なことに、この疾患における LL-37 の存在は病因の一因となり得る。LL-37 / DNA 複合体は乾癬の皮膚の pDC において TLR9 の刺激を促進するリガンドになり、I 型 IFN の産生を亢進する<sup>46)</sup>。さらに、LL-37 はケラチノサイトに対して抗アポトーシス作用を発揮し細胞増殖を引き起こす<sup>49)</sup>。乾癬では細胞質の dsDNA も AIM2 インフラマソームの活性化を介して IL-1 $\beta$  の産生を促進する<sup>47)</sup>。細胞質の dsDNA は LL-37 と複合体を形成した後は AIM2 インフラマソームの活性化および IL-1 $\beta$  産生の促進は誘導せず、I 型 IFN の産生を促進するようになる<sup>47)</sup>。したがって、乾癬の皮膚における高レベルな LL-37 は、IL-1 $\beta$  などの古典的な炎症応答を誘導するのではなく、I 型 IFN の応答を促進し病態を増悪すると考えられている。

### －全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus SLE－

SLE は重度の臓器症状を引き起こす免疫複合体の沈着と炎症による異種の体系的な症候群である。病因はとらえどころのないままだが、I 型 IFN が関与するとされている。SLE 患者の好中球では NETs の合

成が促進されるとともにその分解が抑制されているため、DNA や免疫刺激性物質が多く存在する<sup>52-54)</sup>。そして LL-37 が NETs 由来の DNA や免疫刺激性物質と複合体を形成しそれらの安定化を図っている<sup>55)</sup>。LL-37 / DNA 複合体抗体さらには SLE に特徴的な抗 dsDNA 抗体は pDC の TLR9 を刺激し I 型 IFN を強力に産生する<sup>55)</sup>。また SLE 患者は、LL-37 に対する自己抗体を形成し、これらの自己抗体は好中球の表面に発現する LL-37 を認識し NETosis を誘導するため、炎症サイクルを永続させより多くの I 型 IFN 産生を誘導する<sup>55)</sup>。さらに、組み換え LL-37 タンパクあるいは NETs 由来の LL-37 は NLRP3 インフラマソームを活性化し IL-1 $\beta$  および IL-18 の産生を促進することから、LL-37 は潜在的に SLE の病因に貢献していると考えられている<sup>39)</sup>。IL-18 は SLE 患者の血清中で上昇し、疾患活動性と相関するマーカーとされている<sup>56, 57)</sup>。

### －リウマチおよび骨代謝－

リウマチ患者では LL-37 の増加とプロテアーゼの活性化が見られる<sup>58, 59)</sup>。LL-37 は骨芽細胞のアポトーシスを誘導し、骨形成の減少を引き起こす<sup>50)</sup>。プリスタン（薬品）を用いたリウマチモデルラットでは顆粒球、マクロファージ、 $\gamma\delta$ T 細胞でのラット CRAMP の上昇が認められる<sup>60)</sup>。このような報告から、LL-37 がリウマチの進行に関与していることが示唆されているが、十分に明らかになっていない。

## 8. 炎症性疾患への LL-37 の関与

### －アテローム性動脈硬化症－

アテローム性動脈硬化症は炎症性疾患と考えられている<sup>61)</sup>。アテローム性動脈硬化症のプラークでは I 型 IFN 応答を含む自然免疫応答が活性化されており、疾患の発症に寄与する<sup>62-64)</sup>。LL-37 の発現はヒトアテローム性動脈硬化を発症した大動脈<sup>65)</sup> および新生内膜増殖に関わるマクロファージにおいて上昇している<sup>66)</sup>。さらに、高脂肪食を与えたアテローム性動脈硬化症のモデルマウス (Apoe<sup>-/-</sup>) では動脈において CRAMP の上昇が見られる<sup>62)</sup>。CRAMP を欠損させた場合では、プラークサイズが縮小する<sup>5)</sup>。また LL-37 は血管内皮細胞にも作用し ICAM-1 の発現を誘導し細胞の補充を引き起こす<sup>67)</sup>。これらの報告から、LL-37 がアテローム動脈硬化症の進行に関与すると示唆されている。

### －歯周病－

LL-37 は慢性歯周炎患者の歯肉溝浸出液中にお

いて増加していることが報告されている<sup>68)</sup>。また、LL-37 が欠損したあるいは発現が低い患者では歯周炎の進行が見られる<sup>69, 70)</sup>。これらの結果から、歯周組織における LL-37 の産生は歯周病関連細菌に対する自然免疫応答、すなわち防御機構に重要であると考えられている。実際 LL-37 は、歯周病関連細菌である *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* の増殖を抑制することが報告されている<sup>71, 72)</sup>。我々も以前 LL-37 が *P. gingivalis* の増殖を抑制することを明らかにした<sup>73)</sup>。また LL-37 はヒト歯肉線維芽細胞において *P. gingivalis* 菌体そのものおよび構成因子である LPS の誘導するケモカインおよびサイトカインを強力に抑制することを明らかにした<sup>27)</sup>。LL-37 は歯肉上皮細胞には発現しているものの歯肉線維芽細胞には発現していないことから、LL-37 の抗炎症作用はヒト歯肉線維芽細胞にパラクラインにもたらされると考えられた<sup>27)</sup>。一方で、ヒト線維芽細胞に LL-37 を単独で作用させると P2X<sub>7</sub> 受容体を介して IL-8 の産生を誘導する<sup>40)</sup>。さらに ERK および JNK を活性化し COX2 および PGE2 産生を誘導する<sup>41)</sup>。これらの報告から LL-37 は単独では歯周組織に亢炎症作用をもたらすが、感染が認められる場合には過剰な炎症を防ぐために抗炎症作用を発揮すると考えられた。

## 9. 結語

LL-37 は陽イオン性のペプチドであることから、負に帯電する細菌、LPS さらには DNA に結合する。細菌または LPS に結合した場合には抗菌作用・抗炎症作用を発揮するが、DNA に結合した場合には I 型 IFN 産生を強力に誘導し亢炎症作用を発揮してしまう。そしてこのような LL-37 の亢炎症作用が、自己免疫疾患や炎症疾患の病態に関与する。諸刃の剣のごとく生体に機能する LL-37 の性質は大変興味深く、その性質をより理解するためには、引き続きさらなる研究が必要である。

## 謝 辞

本総説は JSPS 科研費 18K09544 によって執筆されており、ここに厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Wang Z, Wang G. APD: the Antimicrobial Peptide Database. *Nucleic Acids Res.* 2004;32 (Database issue):D590-592.
- 2) Tomasinsig L, Zanetti M. The cathelicidins--structure, function and evolution. *Curr Protein Pept Sci.* 2005;6:23-34.
- 3) Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr Issues Mol Biol.* 2005;7:179-196.
- 4) Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol.* 2012;280:22-35.
- 5) Larrick JW, Hirata M, Balint RF, Lee J, Zhong J, Wright SC. Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun.* 1995;63:1291-1297.
- 6) Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* 2008;17:633-639.
- 7) Park K, Elias PM, Oda Y, Mackenzie D, Mauro T, Holleran WM, Uchida Y. Regulation of cathelicidin antimicrobial peptide expression by an endoplasmic reticulum (ER) stress signaling, vitamin D receptor-independent pathway. *J Biol Chem.* 2011;286:34121-34130.
- 8) Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 2007;179:2060-2063.
- 9) Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, Bonnart C, Descargues P, Hovnanian A, Gallo RL. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* 2006;20:2068-2080.
- 10) Sorensen OE, Follin P, Johnsen AH, Calafat J, Tjabringa GS, Hiemstra PS, Borregaard N. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood.* 2001;97:3951-3959.
- 11) Johansson J, Gudmundsson GH, Rottenberg ME, Berndt KD, Agerberth B. Conformation-dependent antibacterial activity of the naturally occurring human peptide LL-37. *J Biol Chem.* 1998;273:3718-3724.
- 12) Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002;415:389-395.
- 13) Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:238-250.
- 14) Hancock RE, Diamond G. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends Microbiol.* 2000;8:402-410.
- 15) Oren Z, Lerman JC, Gudmundsson GH, Agerberth B, Shai Y. Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid

- membranes: relevance to the molecular basis for its non-cell-selective activity. *Biochem J.* 1999;341(Pt 3):501-513.
- 16) Bucki R, Janmey PA. Interaction of the gelsolin-derived antibacterial PBP 10 peptide with lipid bilayers and cell membranes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2932-2940.
  - 17) Turner J, Cho Y, Dinh NN, Waring AJ, Lehrer RL. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:2206-2214.
  - 18) Lee CC, Sun Y, Qian S, Huang HW. Transmembrane pores formed by human antimicrobial peptide LL-37. *Biophys J.* 2011;100:1688-1696.
  - 19) Nizet V, Ohtake T, Lauth X, Trowbridge J, Rudisill J, Dorschner RA, Pestonjamas V, Piraino J, Huttner K, Gallo RL. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature.* 2001;414:454-457.
  - 20) Iimura M, Gallo RL, Hase K, Miyamoto Y, Eckmann L, Kagnoff MF. Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens. *J Immunol.* 2005;174:4901-4907.
  - 21) Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I, Hökfelt T, Gudmundsson GH, Gallo RL, Agerberth B, Brauner A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med.* 2006;12:636-641.
  - 22) Hing TC, Ho S, Shih DQ, Ichikawa R, Cheng M, Chen J, Chen X, Law I, Najarian R, Kelly CP, Gallo RL, Targan SR, Pothoulakis C, Koon HW. The antimicrobial peptide cathelicidin modulates *Clostridium difficile*-associated colitis and toxin A-mediated enteritis in mice. *Gut.* 2013;62:1295-1305.
  - 23) Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, Davidson DJ, Donis RO. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One.* 2011;6:e25333.
  - 24) Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011;34:637-650.
  - 25) Rosenfeld Y, Papo N, Shai Y. Endotoxin (lipopolysaccharide) neutralization by innate immunity host-defense peptides. Peptide properties and plausible modes of action. *J Biol Chem.* 2006;281:1636-1643.
  - 26) Scott MG, Davidson DJ, Gold MR, Bowdish D, Hancock RE. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol.* 2002;169:3883-3891.
  - 27) Inomata M, Into T, Murakami Y. Suppressive effect of the antimicrobial peptide LL-37 on expression of IL-6, IL-8 and CXCL10 induced by *Porphyromonas gingivalis* cells and extracts in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2010;118:574-581.
  - 28) Kandler K, Shaykhiev R, Kleemann P, Kleszcz F, Lohoff M, Vogelmeier C, Bals R. The anti-microbial peptide LL-37 inhibits the activation of dendritic cells by TLR ligands. *Int Immunol.* 2006;18:1729-1736.
  - 29) Mookherjee N, Brown KL, Bowdish DM, Doria S, Falsafi R, Hokamp K, Bals R. Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37. *J Immunol.* 2006;176:2455-2464.
  - 30) Elssner A, Duncan M, Gavrilin M, Wewers MD. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release. *J Immunol.* 2004;172:4987-4994.
  - 31) Pinheiro da Silva F, Gallo RL, Nizet V. Differing effects of exogenous or endogenous cathelicidin on macrophage toll-like receptor signaling. *Immunol Cell Biol.* 2009;87:496-500.
  - 32) van der Does AM, Beekhuizen H, Ravensbergen B, Vos T, Ottenhoff TH, van Dissel JT, Drijfhout JW, Hiemstra PS, Nibbering PH. LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature. *J Immunol.* 2010;185:1442-1449.
  - 33) Yu J, Mookherjee N, Wee K, Bowdish DM, Pistolic J, Li Y, Li Y, Rehaume L, Hancock RE. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1beta, augments immune responses by multiple pathways. *J Immunol.* 2007;179:7684-7691.
  - 34) Tjabringa GS, Ninaber DK, Drijfhout JW, Rabe KF, Hiemstra PS. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;140:103-112.
  - 35) Subramanian H, Gupta K, Guo Q, Price R, Ali H. Mas-related gene X2 (MrgX2) is a novel G protein-coupled receptor for the antimicrobial peptide LL-37 in human mast cells: resistance to receptor phosphorylation, desensitization, and internalization. *J Biol Chem.* 2011;286:44739-44749.
  - 36) Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, Yahata Y, Dai X, Tohyama M, Nagai H, Yang L, Higashiyama S, Yoshimura A, Sugai M, Hashimoto K. Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *J Immunol.* 2005;175:4662-4668.

- 37) Chen X, Takai T, Xie Y, Niyonsaba F, Okumura K, Ogawa H. Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;433:532-537.
- 38) Otte JM, Zdebek AE, Brand S, Chromik AM, Strauss S, Schmitz F, Schmitz F, Steinstraesser L, Schmidt WE. Effects of the cathelicidin LL-37 on intestinal epithelial barrier integrity. *Regul Pept.* 2009;156:104-117.
- 39) Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol.* 2013;190:1217-1226.
- 40) Montreekachon P, Chotjumlong P, Bolscher JG, Nazmi K, Reutrakul V, Krisanaprakornkit S. Involvement of P2X (7) purinergic receptor and MEK1/2 in interleukin-8 up-regulation by LL-37 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res.* 2011;46:327-337.
- 41) Chotjumlong P, Bolscher JG, Nazmi K, Reutrakul V, Supanchart C, Buranaphatthana W, Krisanaprakornkit S. Involvement of the P2X7 purinergic receptor and c-Jun N-terminal and extracellular signal-regulated kinases in cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 induction by LL-37. *J Innate Immun.* 2013;5:72-83.
- 42) Nijnik A, Pistolic J, Filewod NC, Hancock RE. Signaling pathways mediating chemokine induction in keratinocytes by cathelicidin LL-37 and flagellin. *J Innate Immun.* 2012;4:377-386.
- 43) Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity.* 2006;25:373-381.
- 44) Ronnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:248-253.
- 45) Zhang X, Oglecka K, Sandgren S, Belting M, Esbjorner EK, Norden B, Gräslund A. Dual functions of the human antimicrobial peptide LL-37-target membrane perturbation and host cell cargo delivery. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1798:2201-2208.
- 46) Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, Cao W, Wang YH, Su B, Nestle FO, Zal T, Mellman I, Schröder JM, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564-569.
- 47) Chamilos G, Gregorio J, Meller S, Lande R, Kontoyiannis DP, Modlin RL, Gilliet M. Cytosolic sensing of extracellular self-DNA transported into monocytes by the antimicrobial peptide LL37. *Blood.* 2012;120:3699-3707.
- 48) Barlow PG, Li Y, Wilkinson TS, Bowdish DM, Lau YE, Cosseau C, Haslett C, Simpson AJ, Hancock RE, Davidson DJ. The human cationic host defense peptide LL-37 mediates contrasting effects on apoptotic pathways in different primary cells of the innate immune system. *J Leukoc Biol.* 2006;80:509-520.
- 49) Chamorro CI, Weber G, Gronberg A, Pivarcsi A, Stahle M. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009;129:937-944.
- 50) Sall J, Carlsson M, Gidlof O, Holm A, Humlen J, Ohman J, Svensson D, Nilsson BO, Jönsson D. The antimicrobial peptide LL-37 alters human osteoblast Ca<sup>2+</sup> handling and induces Ca<sup>2+</sup>-independent apoptosis. *J Innate Immun.* 2013;5:290-300.
- 51) Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1151-1160.
- 52) Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:9813-9818.
- 53) Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, Punaro M, Baisch J, Guiducci C, Coffman RL, Barrat FJ, Banchereau J, Pascual V. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3:73ra20.
- 54) Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, Rubin CJ, Zhao W, Olsen SH, Klinker M, Shealy D, Denny MF, Plumas J, Chaperot L, Kretzler M, Bruce AT, Kaplan MJ. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187:538-552.
- 55) Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, Meller S, Chamilos G, Sebasigari R, Ricciardi V, Bassett R, Amuro H, Fukuhara S, Ito T, Liu YJ, Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011;3:73ra19.
- 56) Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, Cohen CD, Kretzler M, Kaplan MJ. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2011;187:6143-6156.

- 57) Favilli F, Anzilotti C, Martinelli L, Quattroni P, De Martino S, Pratesi F, Neumann D, Beermann S, Novick D, Dinarello CA, Boraschi D, Migliorini P. IL-18 activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:301-309.
- 58) Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, Wada H, Kobayashi T, Nakatani K, Tonomura H, Tono Y, Ohyabu M, Nobori T, Shiku H, Sudo A, Uchida A, Kurosawa DJ, Kurosawa S. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008;14:186-192.
- 59) Paulsen F, Pufe T, Conradi L, Varoga D, Tsokos M, Papendieck J, Petersen W. Antimicrobial peptides are expressed and produced in healthy and inflamed human synovial membranes. *J Pathol.* 2002;198:369-377.
- 60) Hoffmann MH, Bruns H, Backdahl L, Neregard P, Niederreiter B, Herrmann M, Catrina AI, Agerberth B, Holmdahl R. The cathelicidins LL-37 and rCRAMP are associated with pathogenic events of arthritis in humans and rats. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1239-1248.
- 61) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.
- 62) Doring Y, Zernecke A. Plasmacytoid dendritic cells in atherosclerosis. *Front Physiol.* 2012;3:230.
- 63) Niessner A, Sato K, Chaikof EL, Colmegna I, Goronzy JJ, Weyand CM. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation.* 2006;114:2482-2489.
- 64) Gage J, Hasu M, Thabet M, Whitman SC. Caspase-1 deficiency decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Can J Cardiol.* 2012;28:222-229.
- 65) Edfeldt K, Agerberth B, Rottenberg ME, Gudmundsson GH, Wang XB, Mandal K, Xu Q, Yan ZQ. Involvement of the antimicrobial peptide LL-37 in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1551-1557.
- 66) Ciornei CD, Tapper H, Bjartell A, Sternby NH, Bodelsson M. Human antimicrobial peptide LL-37 is present in atherosclerotic plaques and induces death of vascular smooth muscle cells: a laboratory study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006;6:49.
- 67) Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T, Issbrücker K, Unterberger P, Zaiou M, Lebherz C, Karl A, Raake P, Pfosser A, Boekstegers P, Welsch U, Hiemstra PS, Vogelmeier C, Gallo RL, Clauss M, Bals R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest.* 2003;111:1665-1672.
- 68) Turkoglu O, Emingil G, Kutukculer N, Atilla G. Gingival crevicular fluid levels of cathelicidin LL-37 and interleukin-18 in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80:969-976.
- 69) Puklo M, Guentsch A, Hiemstra PS, Eick S, Potempa J. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin LL-37 in the innate immune response against periodontogenic bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 2008;23:328-335.
- 70) Putsep K, Carlsson G, Boman HG, Andersson M. Deficiency of antibacterial peptides in patients with morbus Kostmann: an observation study. *Lancet.* 2002;360:1144-1149.
- 71) Rosen G, Sela MN, Bachrach G. The antibacterial activity of LL-37 against *Treponema denticola* is dentilisin protease independent and facilitated by the major outer sheath protein virulence factor. *Infect Immun.* 2012;80:1107-1114.
- 72) Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2005;7:119-133.
- 73) Horie T, Inomata M, Into T. OmpA-Like Proteins of *Porphyromonas gingivalis* mediate resistance to the antimicrobial peptide LL-37. *J Pathog.* 2018;2018:2068435.