

審査の結果の要旨（別紙2）

論文提出者氏名 梅溪 通久

遺伝子の発現の調節機構は転写調節因子によって担われ、その作用機構の解明は、ヒトゲノムの解読がほぼ終了した今日において生命科学の中心的課題となっている。炎症や動脈硬化、臓器移植後の拒絶反応において白血球の血管内皮細胞への接着とトランスミグレーションとよばれる血管外への遊走過程は、血管疾患の解明と治療法開発の上で中心的問題となっている。本論文において梅溪は、この白血球の接着、トランスミグレーションの過程をになう新たな転写調節機構を明らかにし、その機序に介入する新たな治療薬のスクリーニングに成功した。

梅溪らは、培養されたヒトの血管内皮細胞と単球系細胞のシステムを用いて炎症性サイトカインまたは刺激物質による刺激後の単球の接着とトランスミグレーションを抑制する新たな化合物のスクリーニングを進めた。K7174はこうしたスクリーニングの結果得られた新規の白血球の内皮細胞への接着とトランスミグレーションを抑制する化合物であり、動物実験において毒性のみられない濃度である種の炎症性疾患を抑制する効果が認められ新規の抗炎症薬として注目される。

梅溪らは、この薬物が血管内皮細胞に作用して炎症性サイトカインによる接着因子VCAM-1の発現誘導を抑制することを発見した。従来、接着因子のサイトカインによる誘導は転写因子NF κ Bを介することが知られるが、K7174はこうした従来知られる転写因子系列ではなく、血球や血管内皮細胞の機能調節に重要なことが知られるGATAファミリー転写因子群に作用することを証明した。

炎症性サイトカインによる転写調節にGATAファミリー蛋白が作用することが従来報告されていなかったため、VCAM-1やエンドセリン1のプロモーター配列を用いて解析し、K7174がGATA因子の作用を抑制し、炎症性サイトカインによる誘導を抑制していることを確認した。この抑制は転写調節レベルで行われている。

GATAファミリーには6個のよく類似した蛋白がある。従来は内皮細胞においてはGATA2の作用が報告されている。しかしGATA2の特異的抗体を作成して検討したところではGATA2だけでなく他のGATA因子の関与も示唆された。そこでそれぞれの特異的抗体を用いてGATAファミリーのどれが内皮細胞での接着因子の転写にかかわるかを検討した。その結果GATA2、3、4、6の4種類が接着因子の転写調節にかかわることがDNAと内皮細胞由来の核内蛋白の相互作用で示された。さらに炎症性サイトカインの添加時にこれらのGATA因子自体の転写が調節を受けmRNAの量に変動することが確認された。

こうしたGATAファミリーの多重的な作用（リダンダントな働き）は内皮細胞では予測されていなかった新たな作用機構のためGATAファミリー因子のアンチセンスオリゴヌクレオチドを内皮細胞にとりこませ、それぞれの作用をみた。接着因子VCAM-1の発現に対しGATA3は抑制的にGATA6は促進的に働く事が証明され、リダンダントな作用がそれぞれ実は抑制と促進の両方向に働くことが証明された。

本論文は第一に炎症の基本過程において内皮細胞と白血球が相互作用する際に炎症性サイトカインによるシグナルがGATA転写因子群の作用をうけることの発見、第二にGATAファミリーの中に促進的な作用のものと抑制的な作用のものがあることの発見と証明、第三にこの機構を介する新規薬物の発見、という3つの新たな知見を報告し、転写調節の原理解明とそれを用いた疾患治療薬開発に新たな方向を示す業績であると考えられた。またこれらの業績を短期間になしとげた能力は特例適応に該当する出色の成果であると評価された。

よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められた。