

## 審査の結果の要旨

氏名山本友美

核因子NF- $\kappa$ Bは一連の転写因子群で生体の炎症性反応に関与する数多の遺伝子の発現を制御している。NF- $\kappa$ Bにはその特異的阻害蛋白I $\kappa$ Bが結合してNF- $\kappa$ Bとの複合体を細胞質内に留める役を果たしているが、IKKとよばれる細胞質の磷酸化酵素によりI $\kappa$ Bが磷酸化されるとNF- $\kappa$ Bが遊離して核内に移行し転写因子としての活性を持つ。

IKKには $\alpha$ と $\beta$ があり、 $\alpha$ より $\beta$ の方がはるかに強い活性を持つため、実際にTNF $\alpha$ に依るNF- $\kappa$ Bの活性化にはIKK $\beta$ がより決定的な役割を演じている。しかしながら、IKK $\alpha$ の役割については不明な点がおおかった。申請者はIKK $\alpha$ がIKK $\beta$ をも磷酸化して活性化することを示した。更に培養細胞の遺伝子導入を用いてNF- $\kappa$ Bの制御下にある遺伝子の発現を定量することによりIKK $\alpha$ がIKK $\beta$ の上流にあることも明らかにした。これらの結果はIKK $\alpha$ が以前から知られた、I $\kappa$ Bを磷酸化する活性に加えて、IKK $\beta$ を磷酸化して活性化する作用を担っていることを示している。

一方アスピリン、サリチル酸、スリンドクやインドメタシンなどの非ステロイド系消炎薬NSAIDsのおもな作用はシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害によりプロスタグランジン産生を減少させることによることが知られている。これらの消炎作用に加えてNSAIDsには腸癌を予防する作用も知られており、少なくともその一部はCOX-2の阻害作用によることが証明されている。しかし、アスピリンやサリチル酸には、種々の炎症反応の病態発生に関与しているNF- $\kappa$ Bの活性をも阻害することが申請者の研究で明らかにされた。則ち、アスピリン、サリチル酸、スリンドクやスリンドクの代謝産物には腸癌細胞や他の細胞株でNF- $\kappa$ B経路の活性化に必要なIKK $\beta$ を阻害する。面白いことに、この阻害作用はインドメタシンには見られず、また、IKK $\beta$ を阻害するアスピリンやスリンドクの濃度によって培養腸癌細胞の増殖も抑制される。更にこれら薬物が直接IKK $\beta$ へ結合することによりIKK $\beta$ のATP結合が減少する。これらの結果はアスピリンやスリンドクの細胞増殖抑制や消炎作用の一部はNF- $\kappa$ B経路を制御する磷酸化酵素の阻害に依ることを強く示唆している。

NF- $\kappa$ Bは種々の炎症過程に重要な細胞質の制御因子でありNF- $\kappa$ Bの核移行を阻害することは生体の炎症性反応を著しく抑制することが期待される。IKK $\beta$ の構造とその制御機構を更に研究することによりNF- $\kappa$ B活性を阻害する新薬の候補を創成し、ひいては、生体の異常な炎症反応をよりよく制御することが可能になるかもしれない。

以上、本研究によって、NSAIDsの作用には、これまで知られていたCOXの阻害によるプロスタグランジン産生の減少と、これに加えてNF- $\kappa$ B経路の活性化に必要な

IKK $\beta$ を阻害するという新しい経路が存在することが明らかにされた。これらの結果はNF- $\kappa$ Bの制御の理解に貢献するのみならず、その機構を標的とした創薬にも新しい可能性を開くものであり、博士（薬学）に値すると判断した。