

論文審査の結果の要旨

氏名 徳永 彩未

本論文は3章からなり、第1章は TauBr による IkB α 分解抑制と NF κ B 活性化阻害、第2章はブロマミンの細胞膜透過性、第3章は好酸球におけるタウリンの生理的機能について述べられている。

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患は、その難治性と近年の環境の変化に伴う患者数の増加によって社会的な問題となっている。このようなアレルギー性疾患では、白血球の1つである好酸球が骨髄、末梢血および炎症部位で増加し、細胞内顆粒を放出することによって組織を傷害し、炎症を誘発すると考えられている。これまでに喘息の実験モデルにおけるタウリン処理の有益な効果が報告されているが、その詳細なメカニズムはわかっていない。また、好酸球がアレルギー疾患の炎症部位で集積する理由やその役割については不明な点が数多く残されており、解明されていない。

本論文提出者の徳永彩未は、新たなアレルギー疾患治療法の開発を目指して、ウェスタンブロット、ゲルシフトアッセイ、ルシフェラーゼアッセイを始めとする種々の分子生物学的手法によって好酸球における抗炎症機構の解明を行った。本論文は、世界的に模索されている新規なアレルギー疾患治療法の開発に一石を投ずるものである。

タウリンは、好酸球に高濃度で存在し、刺激によって、好酸球特異的に発現している Eosinophil peroxidase (EPO) の触媒反応より生じる HOBr と反応してタウリンブロマミン (Taurine Bromamine, TauBr) が生成されると考えられる。

第1章では、炎症を制御する重要な転写因子である NF κ B を取り上げ、NF κ B 活性化経路に対する TauBr の効果を検証している。TauBr は NF κ B 活性化プロセスの要である IkB α を酸化することにより、分解を抑制し、NF κ B の核移行と転写を阻害、抗炎症効果を発揮するという抗炎症機構が明らかになった。

TauBr の生物学的性質はほとんど知られていない。第2章では、その一つとして細胞内シグナル伝達に重要な要素である細胞膜透過性を解析している。ウェスタンブロット、Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) アッセイの結果から、TauBr は細胞膜透

過性が高く、極めて低濃度で細胞内サイトへ到達できることが初めて明らかになった。

第3章では、以上のような TauBr のはたらきが *in vivo* で観察できるのかという疑問を解決するため、好酸球の培養細胞を用いて検討した。細胞内に EPO が存在すれば、TauBr が生成されることが予想される。TauBr が生合成されることによって IkB α の分解が抑制されるが、タウリン、Br は生体内に存在するので、残りの条件である EPO 活性をもつ細胞モデルの探索をまず行った。分光学的手法により選択的酵素活性測定法を開発し、過酸化水素処理することにより、TauBr が生合成される条件の整った株化細胞を選択した。EPO-H₂O₂-halide system のもうひとつの主産物である HOSCN は HOBr のようにアミノ酸とは反応せず、またそれ自体にも IkB α を酸化する能力がなかった。白血球内の臭素イオン濃度は未だ報告されていないため、どの程度の TauBr が細胞内で生成されているかについてはさらに解析する必要があるが、以上の結果から、好酸球において EPO により TauBr が生成され、NF κ B の活性化を抑制することが間接的に示唆された。TauBr は高い細胞膜透過性をもつため、周囲の細胞内に直ちに入り、NF κ B 活性化を阻害することが可能である。したがって、いずれにせよ TauBr は好酸球の炎症部位において、強い抗炎症効果を発揮することが予想される。

本研究の結果から、本論文提出者は、TauBr が喘息を含むさまざまなアレルギー疾患の炎症部位において好酸球によって細胞内外で生成され、NF κ B の活性化を抑制する役割をもつという仮説を提案した。細胞膜透過性の高い TauBr はまた、他の様々なメディエーター経路をも制御し得ることが考えられ、生理的に重要である可能性を秘めている。タウリンだけ投与する従来の方法とは異なり、TauBr もしくはタウリンと臭素イオンの両者を投与するという新しい着想により、アレルギー疾患に対する新たな治療法となる可能性があり、今後の研究への進展が大いに期待される。

なお、本論文第1章は、金山敦宏、宮本有正との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。