

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 尾上 健太郎

本研究は自然免疫応答に関わるシグナル系を制御する新しい化合物を発見し、その作用機序の大枠を解明しただけでなく、本化合物によるシグナル制御が敗血症、関節炎、がんの治療に繋がることを明らかにした研究であり、以下のような結果を得ている。

1. 自然免疫の制御に重要なToll like receptor3(以下、TLR3)のシグナル抑制化合物の探索を行なった結果、polyI:C(合成二本鎖RNA)刺激による腹腔マクロファージからの炎症性サイトカイン産生を強力に抑制する化合物が得られ、この化合物をIMF-001と名付けた。
2. IMF-001 は TLR3 下流の炎症性サイトカイン誘導を強力に抑制するだけでなく、TLR 及び細胞質内核酸レセプター、TNF- α 下流の炎症性サイトカイン誘導を抑制することが判明した。
3. IMF-001 の作用機序を解析した結果、IMF-001 は、NF- κ B 経路の活性化を抑制する作用と、MAP kinase 経路を活性化する作用の 2 つの作用を持つ事が明らかとなった。
4. IMF-001 が炎症性疾患に治療効果を示すかどうかを検討するために NF- κ B が関与すると考えられる敗血症における IMF-001 の病態抑制効果を検討した結果、IMF-001 は LPS ショックによるマウスの個体死と血中炎症性サイトカインの産生を有意に抑制した。さらに、IMF-001 が関節炎の病態を抑制するかどうかを CIA(コラーゲン誘導性関節炎モデル)モデルを用いて解析した結果、IMF-001 は関節炎の病態を有意に抑制した。
5. NF- κ B の活性化ががんを増悪化させる一方で、MAPK を介した p53 遺伝子誘導が抗がん作用に重要であるという報告があることから、IMF-001 のがん抑制能を解析した結果、*in vitro* の実験において、IMF-001 は B16 及び HeLa 細胞の増殖を有意に抑制した。また、*in vivo* のマウスモデル実験においても IMF-001 は HeLa 細胞の皮下注射による腫瘍形成及び、B16 細胞静脈注射による肺転移・増殖をいずれも強力に抑制した。

以上、本論文において、自然免疫シグナルを制御する低分子化合物 IMF-001 を同定し、NF- κ B 経路の抑制と MAPK 経路の活性化を同時に行う作用が、敗血症、関節炎、がんの病態を抑制することを明らかにした。今後、IMF-001 の結合分子の同定などを通して、その作用点を明らかにすることによって免疫：発がんのシグナル伝達機構の更なる解明を推進することで、新しい角度から上記の病態の本態解明に資することが可能だと思われる。一方で、IMF-001 を構造改変し、より安全性が高く、薬効の強い化合物を作製することが、上記の疾患に対する治療薬の開発に繋がると考えられる。本研究はこれらの

基礎および応用医学研究の更なる発展への貢献が大きく期待できることから、学位の授与に値するものと考えられる。