

審査の結果の要旨

氏名 後藤 祐輔

現在国内において、関節リウマチに悩む患者は 70-100 万人と言われており、今後高齢化社会が進むにつれてその数はさらに増加すると考えられている。関節リウマチに対しては、これまで根治療法はみつかっておらず、関節リウマチの治療で重要なのは、関節の破壊を食い止めることである。その治療の標的として、炎症性サイトカインにより活性化される IKK/NF- κ B シグナルが注目されている。後藤は、リン酸化酵素 PKN1 による同シグナルの活性調節機構の解明と、IKK β と NEMO の結合阻害を標的とした新規創薬システムの構築という2つのアプローチにより、関節リウマチ等の炎症性疾患の治療に貢献することを目指し、本研究を行った。

I. PKN1 の TRAF/IKK/NF- κ B シグナルへの関与

PKN1 は C 末端側に PKC ファミリーと相同性の高い触媒領域を有するセリン/スレオニンキナーゼである。生体内で PKN1 は多くの組織で発現が認められるが、特に胸腺・脾臓といった免疫系組織に発現が多い。近年後藤らは PKN1 の新規結合因子として TRAF2 を同定したが、両者の結合の生理的意義は不明であった。TRAF2 は TNF 受容体ファミリーの下流で IKK/NF- κ B 活性化を仲介する鍵分子である。また IKK/NF- κ B 活性化は炎症反応を惹起することから、炎症性疾患の創薬における重要な標的である。従って、TRAF/IKK/NF- κ B の活性化機構を明らかにすることは、炎症性疾患治療薬の開発において重要な知見となる。そこで後藤は、PKN1 による TRAF/IKK/NF- κ B シグナルの活性調節機構を明らかにすることを目指した。

本研究で後藤は、PKN1 は TRAF1 をリン酸化し、TNFR2 との結合を促進することで、TNFR2 下流の IKK/NF- κ B の活性化を抑制すること、PKN1 による TRAF1 のリン酸化が起こらない場合、TRAF1 と TNFR2 の結合は減弱し、TRAF2 と TNFR2 の結合が増強することで、IKK/NF- κ B の活性化が起こることを明らかとした。つまり PKN1 は TRAF1 をリン酸化し IKK/NF- κ B の恒常的活性化を抑制することで、過剰な炎症反応を抑制していると考えられる。本研究から得られた知見はリウマチ等の慢性的な炎症疾患の病態理解において重要な知見であると言える。

II. IKK β -NEMO の結合阻害を指標とした新規 IKK 阻害薬のスクリーニングシステムの開発

サイトカインにより活性化される IKK/NF- κ B は、リウマチ病態の炎症反応で中核的な役割を担っている。特に IKK β は抗リウマチ薬の開発において重要な標的分子であるが、IKK β のキナーゼ活性阻害薬として臨床試験入りしている化合物は少ない。一方、IKK β が機能を発揮するには NEMO との結合が必須であり、両者の結合を阻害する NBD peptide が種々刺激による IKK β /NF- κ B の活性化を抑制することが報告されている。そこで後藤は、両者の結合を阻害する低分子化合物を探索するために、ハイスループットスクリーニング (HTS) に適した新規スクリーニングシステムの開発を目指した。

本研究において後藤は、HTRF 法に着目し、高速かつ高感度な IKK β -NEMO 結合阻害化合物探

索を実現し、ELISA 法を応用した結合測定法や IKK complex を用いたキナーゼ活性測定法を組み合わせることで、効率的なスクリーニングシステムを構築した。陽性であった7化合物の更なる解析を通して、新規 IKK 阻害薬開発の道を切り開いた。

以上の研究により、後藤は、PKN1 による IKK/NF- κ B 活性の新規調節機構の一端を明らかとし、PKN1 がリウマチ等の炎症性疾患の病態における IKK 異常活性化に関与する可能性を示した。また創薬の観点から、IKK β -NEMO の結合阻害を指標とした新規スクリーニングシステムを構築した。IKK は炎症性疾患や癌疾患の標的分子として重要であり、本研究より得られた知見及び創薬方法は、今後これらの疾患理解や治療において重要な知見である。これらの成果は博士(薬学)にふさわしい成果と審査委員会で評価された。