主　論　文　要　旨

報告番号	甲　乙　第　　号	氏　名	鈴木絵里子

主 論 文 題 目：
Suppression of natural immune and leukemia cell functions by NF-κB inhibitors
(NF-κB 阻害剤による自然免疫細胞および白血病細胞機能の抑制)

（内容の要旨）

近年、マクロファージやマスト細胞の過剰な活性化が炎症・癌の病態と密接に関与していることが分かってきた。本研究においては、マクロファージおよびマスト細胞の活性化における NF-κB 阻害剤 DHMEQ の効果の検討と機構解析を行って NF-κB の重要性を調べ、さらに B 細胞性リンパ腫細胞において、分子標的治療薬である rituximab の薬剤感受性向上の機構を解明した。第一章の序論において、マクロファージおよび NF-κB の役割と活性化機序、抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab の構造と機能、および癌細胞の薬剤耐性獲得機構について記述した。

第二章では、マクロファージ RAW264.7 細胞において、細菌毒素 lipopolysaccharide (LPS)に誘導される IL-1, 6, 12, TNF-αなどのサイトカイン産生、iNOS, COX-2 といった炎症性酵素の発現、phagocytosis (貪食能) 阻害効果を検討した。結果、DHMEQ が上記炎症性メディエーターの発現あるいは産生をいずれも毒性のない濃度域で抑制することが明らかになった。さらには、マクロファージの活性化の指標として貪食能を評価したところ、DHMEQ が *E.coli* の貪食を効果的に抑制し、NF-κB がマクロファージの貪食能に関与することを発見した。

第三章ではマスト細胞における leukotriene (LT)産生に着目し、DHMEQ による LT 産生抑制機構の解析を行った。ラット好塩基球系白血病細胞株 RBL-2H3 細胞において、IgE/DNP により誘導される NF-κB の活性化が DHMEQ により阻害され、LT 産生が抑制された。LT 産生の要となるのが、arachidonic cascade における 5-lipoxygenase (5-LO), FLAP の酵素による一連の反応である。DHMEQ は 5-LO, FLAP の発現を抑制した。免疫担当細胞において、古典的な経路として Bcl-10, MALT1, CARMA1 の 3 分子間結合 (CBM complex)を介した NF-κB の活性化が、成熟、分化、発達に大変重要であることが知られている。興味深いことに、CBM complex は DHMEQ により顕著に阻害され、これが CARMA1 の発現抑制を介したものであることが分かった。これが CBM complex の阻害、NF-κB 抑制というポジティブフィードバック機構につながることが示唆された。

第四章では B 細胞性非ホジキンリンパ腫における CD20 モノクローナル抗体 rituximab が薬剤感受性を向上させることを見出し、さらにその機構解析を行った。 薬剤耐性の機構には NF-κB も関与している。 B 細胞性バーキットリンパ腫 Ramos 細胞および同細胞の rituximab 耐性株 (Ramos RR1)、両細胞において薬剤耐性および rituximab 耐性に Akt 経路の関与があることを見出した。Akt 経路および下流の NF-κB の恒常的活性化は rituximab により阻害され、各種抗癌剤との併用による相乗的なアポトーシス誘導が見られた。またこの過程で、NF-κB 下流の抗アポトーシスタンパク Bcl-xL の発現抑制が関与することが示唆された。

以上より、DHMEQ を用いて、NF-κB が自然免疫細胞の活性化に直接関与することが分かった。この自然免疫の抑制は抗炎症作用、抗癌作用に繋がると考えられる。さらに rituximab は抗癌剤耐性を抑制し、その機構に Akt や NF-κB が関与することを新たに見出した。