

氏 名 (本籍)	柴 ^{しば} 崎 ^{ざき} 晶 ^{まさ} 彦 ^{ひこ}
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1 9 6 0 号
学位授与年月日	平 成 1 5 年 3 月 2 4 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Pyridinyl imidazole 化合物による CYP1A1 mRNA の誘導抑制とその機構

(主 査)

論文審査委員	教授 安 井 明	教授 田 村 眞 理
	教授 堀 井 明	

論文内容要旨

チトクローム P-450 (CYP) 1A1 は, 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) などにより, Ah レセプターを介して誘導される。その誘導はグラム陰性細菌の菌体成分である lipopolysaccharide (LPS) や, サイトカインの tumor necrosis factor (TNF) α などにより抑制されることが知られており, Ah レセプターの経路と LPS などによって活性化される MAP キナーゼ経路が, 何らかのクロストークをしていることが推測される。我々は, LPS によって活性化される p38 MAP キナーゼ経路と Ah レセプター経路との関係を検討している過程で, その特異的阻害剤 SB 203580 により, TCDD による CYP 1A1 mRNA の誘導が顕著に抑制されることを見いだした。そこで CYP 1A1 mRNA 誘導における p38 MAP キナーゼ経路の関与を予想し, p38 MAP キナーゼのドミナントネガティブをもちいたレポーター遺伝子アッセイをおこなった結果, CYP 1A1 mRNA の誘導には p38 MAP キナーゼ経路は関与していないことが示唆された。また Electromobility shift assay (EMSA) より, 活性化 Ah レセプターは SB 203580 存在下で, その認識配列 xenobiotic responsive element (XRE) への結合が抑制されないこと, Ah レセプターのアンタゴニスト α -naphthoflavone (α NF) の CYP 1A1 mRNA 抑制機構とは異なることなどから, Ah レセプターに対する直接の作用によらないことが示唆された。さらに SB 203580 の構造類似化合物, SB 202474, SB 202190 によっても CYP 1A1 mRNA の誘導が顕著に抑制されることから, pyridinyl imidazole 構造に依存した効果であることが予想された。

我々は SB 化合物の作用点として, *Cyp1a1* 遺伝子のクロマチンの構造を制御する因子への作用を想定し, ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤, Trichostatin A (TSA) をもちいて検討した。その結果 TCDD による CYP 1A1 mRNA の誘導が, TSA 処理で約 4 倍に増強されることから, CYP 1A1 mRNA の転写機構として遺伝子のアセチル化が関与していることが明らかになった。そのような増強も SB 化合物により顕著に抑制されることから SB 化合物は, 何らかのクロマチン因子に作用するものと示唆された。

以上のような現象は, 今まで報告されておらず, p38 MAP キナーゼに非常に特異性の高い阻害剤として, 一般的に広くもちいられている SB 化合物のあらたな作用点の存在を示すものであり, pyridinyl imidazole 構造をもつ抗炎症剤の開発に, 重要な情報を与える知見である。

審査結果の要旨

本研究で著者は、TCDDによるCYP1A1mRNAの発現誘導が、p38MAPキナーゼの特異的阻害剤として知られるSB203580によって阻害されることを見つけた。しかし、p38MAPキナーゼのドミナントネガティブ蛋白を発現させてもCYP1A1mRNAの発現誘導は阻害されないこと、p38MAPキナーゼ阻害しないSB203580の構造類似化合物でもCYP1A1mRNAの発現誘導が阻害されることからpyridinyl imidazole構造に依存した効果であることを見つけた。その効果の作用点として、著者が見つけた、TCDDによるCYP1A1mRNAの発現誘導を約4倍に増強するヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤、トリコスタチンA (TSA) の効果に於いてもSB化合物で顕著に抑制されることを発見し、SB化合物が何らかのクロマチン因子に作用することによりCYP1A1mRNAの発現誘導を阻害することを示した。本研究はTCDDの作用機構の解明に資するのみならずSB化合物の新規作用を発見したことも特筆され、優れた博士論文として評価出来る。