

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 創 第 46 号	氏 名	中野 友寛
学位論文題目	阿波晩茶由来抗アレルギー物質ピロガロールの同定とその薬理機構の解明		
<p>内容要旨</p> <p>protein kinase Cδ (PKCδ) /heat shock protein 90 (HSP90) シグナルを介した H1R 遺伝子発現、および nuclear factor of activated Tcells (NFAT) シグナルを介した IL-9 遺伝子発現が、花粉症を引き起こす原因遺伝子であることが解明されている。これらのアレルギー疾患感受性遺伝子の発現レベルは、アレルギー症状の重篤度と相関しており、アレルギー疾患感受性遺伝子発現の抑制は有効な治療法となり得る。</p> <p>徳島県特産の乳酸発酵茶である阿波晩茶には、抗アレルギー作用があると考えられている。私は阿波晩茶の熱水抽出物が、toluene-2,4-diisocyanate (TDI) 感作ラットの鼻症状を緩和することを明らかにした。しかし、その抗アレルギー活性の根本的なメカニズムはまだ明らかでない。</p> <p>そこで、まず阿波晩茶より抗アレルギー物質の単離・同定を試み、有効成分としてピロガロールを同定した。ピロガロールは RBL-2H3 細胞において、イオノマイシン刺激による IL-9 遺伝子発現レベルの上昇を強く抑制した。また、抗ヒスタミン薬のエピナスチンとピロガロールの併用投与は、TDI 感作ラットの鼻症状を緩和し、IL-9 遺伝子発現レベルの上昇を抑制した。</p> <p>次に、ピロガロールの IL-9 遺伝子発現機構の解明を試みた。ピロガロール単独では、NFAT シグナルにおけるカルシニューリンの脱リン酸化活性を阻害しなかった。しかしピロガロールは、イオノマイシン刺激による NFAT の脱リン酸化と、それに伴う NFAT の核移行を抑制した。</p> <p>以上の結果から、ピロガロールが阿波晩茶に含まれる有効成分であること、ピロガロールは NFAT の脱リン酸化阻害により IL-9 遺伝子発現を抑制すること、が示唆された。</p> <p>続いてピロガロールの標的分子の探索を行った。その結果、標的タンパク質として、Aldolase A および Poly(U)-binding-splicing factor (PUF60) を同定した。</p> <p>Aldolase A はイオノマイシン刺激によって NFAT から解離した。また Aldolase A をノックダウンした細胞では、ピロガロールの IL-9 遺伝子発現抑制作用が阻害された。以上より、ピロガロールは NFAT と Aldolase A の結合を強め、NFAT の脱リン酸化を抑制することが示唆された。</p> <p>PUF60 はイオノマイシン刺激によって NFAT との結合量が増加した。また PUF60 をノックダウンした細胞では、イオノマイシン刺激による IL-9 発現亢進が抑制された。以上より PUF60 は NFAT の脱リン酸化亢進に関与しており、ピロガロールは PUF60 と NFAT の結合を阻害する事で IL-9 遺伝子発現亢進を抑制することが示唆された。</p> <p>NFAT は細胞内において複数のタンパク質と複合体を形成しており、それら調節因子の働きによって活性を調節されているという報告がなされている。同定された Aldolase A と PUF60 は NFAT 調節因子の一つであり、ピロガロールはこれらの因子を介して、間接的に NFAT 脱リン酸化阻害作用を示すことが示唆された。</p>			