

NF- κ B

手塚俊文, 岡本 尚 / 名古屋市立大学医学部分子医学研究所分子遺伝部門

NF- κ Bはサイトカイン (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNFなど), 接着分子 (E-セレクトリン, ICAM-1, VCAM-1など), NO合成酵素, IL-2受容体 α 鎖など, 炎症や免疫応答にかかわる遺伝子の発現を制御する転写因子であり, 慢性関節リウマチや腎炎などさまざまな炎症局所で活性化されている¹⁻³⁾. また, AIDSウイルスやサイトメガロウイルスは自己複製にNF- κ Bを利用している.

NF- κ Bは免疫グロブリン κ 鎖遺伝子のエンハンサーに結合する蛋白質として同定され, その後遺伝子が分離されて, トリのレトロウイルス発癌遺伝子relとホモロジーを有することが明らかになった. 多くの細胞ではNF- κ Bはp65 (relA)とp50 (NF κ B1)のヘテロ二量体からなる. それ以外にも同じ遺伝子ファミリーに属しrelホモロジドメインを有するp52 (NF κ B2), c-rel, relBがさまざまな組合せでヘテロまたはホモ二量体を形成しうる. これらの蛋白はGGGpuNNPyPyCCというほぼ共通のDNA配列(κ B配列)に結合する. NF- κ Bは通常の細胞では不活性化因子I κ Bと複合体を形成し細胞質にとどまっているが, 各種の刺激によりI κ Bが分解されNF- κ Bが核へと移行し遺伝子の転写が活性化される. I κ Bはアンキリンリピートとよばれる繰返し配列とSH3ドメインを有し, これらの領域でNF- κ Bあるいは細胞質内局在に必要な蛋白と相互作用することが示されている. I κ Bも遺伝子ファミリーを形成し, I κ B α , I κ B β , I κ B γ , Bcl-3などがこれまでに同定されている.

NF- κ Bの活性化を引き起こす刺激としては, IL-1やTNFなどの炎症性サイトカイン, 紫外線, マイトゲンなどが知られている. これらの刺激が活性酸素の産生を促進すること, また抗酸化剤がNF- κ B活性化を抑制することから, 活性酸素が細胞内のシグナル伝達物質として重要な役割を果たすと考えられている⁴⁾. さらに, NF- κ BがDNAと結合するさいに細胞内還元酵素チオレドキンが作用する. これらを総称して“レドックス”制御機構とよぶ.

最近の進展として, TNFなどの刺激によりI κ B α の32番目と36番目のセリンがリン酸化され, 引き続いて21, 22番目のリジンにユビキチン化が生じ, I κ B α がプロテオゾームにより分解されてNF- κ Bが活性化されることが明らかになってきた. また, c-junキナーゼ (JNK) やMAPキナーゼファミリーの上流に位置す

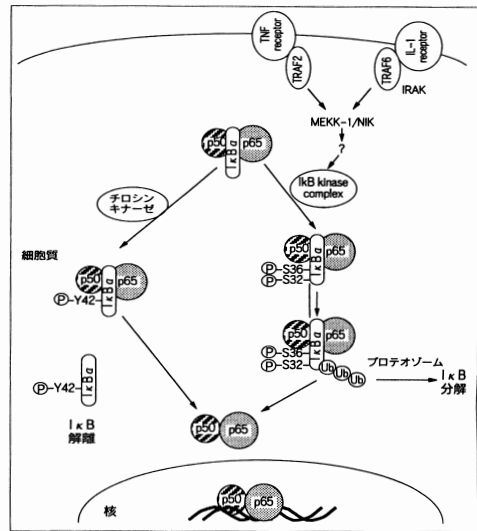


図1 NF- κ B活性化へのシグナル伝達機構

ここではI κ Bリン酸化に関連するカスケードを示す. NF- κ B活性化におけるレドックス制御機構やNF- κ Bキナーゼについては文献^{4,5)}を参照のこと.

るMEKK-1やそのホモログのNIKなどのキナーゼ群を活性化するとNF- κ B経路が活性化することが明らかになってきている. しかし, NF- κ Bを活性化する経路とJNKを活性化する経路がどこから分岐するのか, 活性酸素がこれらのステップのどこに関与しているのかなどはまだ明らかになっていない. 一方, I κ B α の42番目のチロシンリン酸化はI κ B α の分解を伴わない解離を引き起こし, NF- κ Bを活性化することが明らかになってきている. 他方, NF- κ Bのp65をリン酸化する酵素 (NF- κ Bキナーゼ) も同定されている⁵⁾. 実際, 細胞刺激後のリン酸化パターンをみると, 細胞によってはNF- κ Bがリン酸化されるものとI κ Bのリン酸化されるものがあり, シグナル伝達系とそれにかかわるエフェクター分子は均一ではない.

NF- κ Bを標的とした疾患の治療戦略として, まだ実験的な段階であるが, 抗酸化剤や κ B配列のデコイDNAなどが試みられている. 一方, グルココルチコイドはI κ B α を誘導することやNF- κ BのDNAへの結合を抑制することが知られており, グルココルチコイドの抗炎症作用の一部はNF- κ Bの抑制によるものと考えられる.

- 1) Baeuerle, P. A. and Baltimore, D.: *Cell*. **87**: 13-20, 1996.
- 2) 渡辺伸昌, 藤田尚志: 蛋白質・核酸・酵素. **41**: 1198-1209, 1996.
- 3) 井上純一郎: *Mol. Med.* **33**: 10-16, 1997.
- 4) 岡本 尚: 活性酸素とシグナル伝達 (井上正康編). 講談社サイエンティフィック, 1996, pp.37-46.
- 5) 岡本 尚: 現代医学. **43**: 615-621, 1996.