

虚血,再灌流障害における転写因子NF- κ B活性化の関与

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード: 作成者: 村岡, 恵一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15289

学位授与番号	医博甲第1175号
学位授与年月日	平成7年3月25日
氏名	村岡 恵一
学位論文題目	虚血、再灌流障害における転写因子NF- κ B活性化の関与
論文審査委員	主査 教授 宮崎 逸夫 副査 教授 山本 健一 教授 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

移植臓器の機能的予後に大きな影響を与える虚血、再灌流障害において、腫瘍壊死因子 α 、インターフェロン- γ 、インターロイキン-6 (interleukin-6, IL-6)、インターロイキン-8などのサイトカインや細胞間接着分子、E-セレクトリンなどの接着分子が関与していると考えられているが、その機序に関しては未だ解明されていない点が多い。また、これらのサイトカイン遺伝子および接着分子遺伝子の発現には、転写因子である核内因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)の活性化が必要である。虚血、再灌流障害におけるNF- κ Bの関与についてその機序を明らかにする目的で以下の実験を行った。マウス線維芽細胞(L-TK細胞)を用い、低酸素化によるIL-6遺伝子の転写活性をクロラムフェニコールアセチル化酵素アッセイで、低酸素化および再酸素化におけるNF- κ BのDNA結合活性を電気泳動シフトアッセイ法で、さらにNF- κ Bのインヒビターである阻害因子 κ Bのプロセッシングをウエスタンブロット法にて検討した。得られた結果は以下の如く要約される。

1. 低酸素化によって、転写因子NF- κ B活性化によるIL-6遺伝子の転写活性は経時的に増強し、低酸素開始後5時間では、コントロールに比べ約5倍まで増強した。
2. 転写因子NF- κ Bの活性化は、再酸素化により、元に復した。
3. 低酸素化によるNF- κ Bの活性化は、抗酸化剤であるNAC、トコフェロール、チロシンキナーゼインヒビターであるゲニステインによって抑制された。
4. 低酸素化によるNF- κ Bの活性化は、MAPキナーゼファミリーに特異的なフォスファターゼであるCL-100の多量発現により抑制されたが、NEKドミナントネガティブの多量発現によっては抑制されなかった。

以上より、虚血、再灌流障害の一機序として、低酸素化による転写因子NF- κ Bの活性化の関与が示唆された。本研究は、虚血、再灌流障害における転写因子NF- κ B活性化の関与およびその機序を示したものであり、分子生物学上および臨床医学上価値ある労作と評価された。