

## 30Q-am10

多発性硬化症再発治療薬創薬ターゲットとしてのNF- $\kappa$ Bシグナル伝達系

○佐藤 準一<sup>1</sup>, 天竺桂 弘子<sup>1</sup>, 三澤 多真子<sup>1</sup>, 陸 玲玲<sup>1</sup> (<sup>1</sup>明治薬大)

目的・方法：多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は自己抗原反応性 T 細胞により惹起される時間的・空間的再発を特徴とする中枢神経系炎症性脱髄疾患である。若年成人に好発し、再発を反復し炎症が遷延化することにより軸索傷害・神経変性を来して、対麻痺や視力障害などの不可逆的な機能障害を残す。現在まで再発予測法は樹立されていない。事前に再発を予知出来れば、免疫抑制薬を集中的に投与し軽症化出来る。ヒトゲノムプロジェクト完了により、遺伝子アレイを用いてヒト細胞全遺伝子(約 22,000)の発現情報を網羅的・系統的に解析可能になった。本研究では MS 再発期と寛解期ではリンパ球遺伝子発現に顕著な差異を認めると仮定し、6名のMS患者の末梢血 CD3 陽性 T 細胞の遺伝子発現プロフィールを経時的に DNA マイクロアレイ(1,258 genes; Hitachi Life Science)で解析、再発特異的遺伝子発現パターンを同定した。結果：再発期 vs 寛解期の群間検定( $p < 0.05$ )で 43 遺伝子の発現差異(再発で上昇 18 と低下 25)を認め、これらを指標に階層的クラスタ解析で再発期サンプルと寛解期サンプルを識別出来た。KeyMolnet (医薬分子設計研究所)による分子ネットワーク解析でNF- $\kappa$ B 遺伝子発現制御系異常の再発への関与が示唆された。考察・結論：NF- $\kappa$ B は proinflammatory cytokine の発現制御転写因子で、特異的発現抑制はMS動物モデルEAEの発症を抑制する(van Loo et al. Nature Immunol 7: 954-961, 2006)。従ってNF- $\kappa$ Bシグナル伝達系制御因子はMS再発治療薬・予防薬の創薬ターゲットとなると思われる(厚生労働科学研究費補助金H17 ころ一般 020)。文献：Sato et al. Neurobiol Dis 18: 537-550, 2005; J Neuroimmunol 174: 108-118, 2006; BMC Neurol 6: 18-34, 2006。