九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

誘導型NF-$ _kappa B $制御因子$ I_kappa B-¥xi $の研究

竹重, 公一朗
九州大学大学院医学研究院分子細胞生化学分野 : 教授 : 自然免疫担当細胞の刺激-応答反応機構

https://doi.org/10.15017/3607

出版情報：福岡醫學雜誌. 98 (1), pp.11-18, 2007-01-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

誘導型 NF-κB 制御因子 IκB-ζ の研究

九州大学大学院医学研究院 分子細胞生化学分野
竹　重　公一朗

はじめに

動・植物による感染菌などの異物認識・応答・処理機構は，多細胞生物の出現とともに発生した生命維持に不可欠な機構である[1]．自然免疫系と呼ばれるこの機構は，獲得免疫系をもつ哺乳動物においても，侵入した微生物を認識しサイトカインや副刺激分子を生成することによって獲得免疫系の活性化を制御している[2]．最近の研究により，自然免疫系は種々の細菌やウイルスの構成成分であるリポポリサッカリド(LPS)，ペプチドグリカン，非修飾核酸を認識し応答することが明らかとなってきた[3][4]．

単球・マクロファージ，樹状細胞などの自然免疫担当細胞が，一旦微生物のリガンドを認識すると，タンパク質キナーゼのカスケード反応により転写因子 NF-κB や MAP キナーゼが活性化され，多くの炎症性遺伝子の発現が誘導される．この一連の反応は，侵入した微生物に対する防御機構として必須ではあるが，同時に厳密に制御される必要がある．なぜなら，過度の活性化は敗血症にみられるような全身性炎症反応症候群を惹起するからである．

グラム陰性菌の LPS は，自然免疫系の最も強い活性化剤である[5]．マクロファージを LPS で刺激すると，種々の炎症性遺伝子が誘導される．その誘導遺伝子には，抗菌物質，サイトカイン，ケモカイン，副刺激分子，細胞接着分子などがあるが，いずれも微生物に直接作用して殺すかあるいは獲得免疫系の活性化を制御するものである．誘導遺伝子のもう１つの重要なグループに，自然免疫反応を二次的に制御するものがある．すなわち，二次的な遺伝子誘導の強さや持続時間そして発現する遺伝子の選択を制御するものである．

我々は，マクロファージを LPS で刺激した際に発現誘導される分子を検索し，新規分子を見出し IκB-ζ (zeta)と命名した[6]．IκB-ζ は，NF-κB やその他の因子との相互作用を介して，ある一群の遺伝子の転写の亢進に必須な役割を果たす一方，別の遺伝子群の転写に対しては抑制的に機能する二面性をもち，炎症の方向性を左右する極めて重要な因子であることが明らかとなった．

ここでは，IκB-ζ の分子機能，生理機能および刺激特異的誘導機構について概説したい．

１．IκB-ζの構造

IκB-ζ の命名は，その構造と機能が IκB ファミリータンパク質に似ていることに由来している．すなわち，そのＣ末端側にアンキリンリピートをもち，NF-κB サブユニットと結合する．図１に，IκB-ζ と他の IκB ファミリータンパク質の構造を示している．IκB-α，β，ε は，最も典型的な IκB タンパク質であり，よく研究されてきた．これらの細胞質に局在する IκB タンパク質はアンキリンリピートを介してNF-κB サブユニットの Rel ドメインと結合し，NF-κB が核移行して DNA に結合することを阻害している．細胞が刺激を受けると，N 末端側のセリン残基がリン酸化され，次にリン酸化された部位に近いリシン残基がユビキチン化される．ユビキチン化された IκB タンパク質は，プロテアソームにより分解され，遊離した NF-κB は核へ移行して標的遺伝子の転写を誘導する．NF-κB は，転写活性化ドメインをもつ Rel ファミリータンパク質の Rel A，Rel B，c-Rel そして転写活性化ドメインをもたない p 50 と p 52（それぞれ p 105 と p 100 からできる）のホモあるいはヘテロダイマーとして存在する．アンキリンリピートのあるＣ末端側は，N 末端側と分子内相互作用を介して N 末端領域の活性を阻害すると信じられている．

Koichiro TAKESHIGE
Department of Molecular and Cellular Biochemistry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
IκB-ζ: An Inducible Regulator of Nuclear Factor-κB

IκB-γ と IκB-δ は，それぞれ p 105 と p 100 の C 末端領域に由来しており，選択的転写開始または翻訳後修飾によってできる．IκB-ζ のアンキリンリピートは，bcl-3 と IκBNS に最もよく似ている．これらは IκB-ζ とともに核内 IκB ファミリータンパク質として直接 NF-κB の転写活性を制御していると考えられている．比較的その機能が明らかになっている C 末端側のアンキリンリピートとは対照的に，IκB-ζ の N 末端側領域は，これまで知られている他のタンパク質と全く相同性を示さない．

約 30 kb からなる IκB-ζ 遺伝子は，14 エキソンからなる IκB-ζ（L）をコードしている[7]．選択的スプライシングによってできる IκB-ζ（S）は，第 3 エキソンをスキップすることにより生成される[6]．さらに，他の選択的スプライシングによってできる IκB-ζ（D）は，ほとんどタンパク質として検出できないが，第 7 エキソンがさらにスプライシングを受け，中央部が大きく欠損している[8]．

2．自然免疫系の活性化による IκB-ζの誘導

無刺激状態のマクロファージでは，IκB-ζ の発現はほとんどみられないが，低濃度（0.1〜1 ng/ml）の LPS で刺激すると急激な発現誘導がみられる[6]．その誘導は，刺激後 1 時間でピークに達し，その後減弱してゆくが，刺激後 48 時間は持続する．この IκB-ζmRNA の誘導は，シクロヘキシミド処理によっても阻害されないので，新規タンパク質合成によるものではない．マウス腹腔に LPS を投与すると，IκB-ζ の発現は脾臓，リンパ節，胸腺だけでなく，肺，心，肝，腎，睾丸にもみられる．

IκB-ζ の選択的スプライシングにより生成するものの中では，IκB-ζ (L) が最も多く発現する[9]．IκB-ζ (S) の発現は，mRNA とタンパク質レベルで確認されたが微量である．IκB-ζ (D) は，LPS 刺激マクロファージにおいて，その mRNA は検出されるが，タンパク質は検出されていない[8]．

Toll-like receptor（TLR）4/MD-2 のリガンドである LPS だけでなく，他の TLR のリガンドも IκB-ζ の発現を誘導する．すなわち，TLR 2，5，7，9 のリガンドのペプチドグリカン，細菌やマイコプラズマのリポペプチド，フラジェリン，イミダゾキノリン誘導体（R-848），CpG オリゴヌクレオチドである[10][11]．炎症性サイトカインの IL-1β も IκB-ζ を強く誘導する[6][9][10]．IL-1β が活性化する細胞内シグナリング経路は，TLRs のそれとほぼ同じである．しかし，TLRs や IL-1β と同じように NF-κB と MAP キナーゼを活性化する別の炎症性サイトカインの TNF-α は，IκB-ζ の誘導を惹起しない[9][10]．

3．IκB-ζの分子機能

図 1 に示した IκB ファミリータンパク質のアンキリンリピートの全ては，NF-κB と相互作用するので，IκB-ζ は NF-κB 活性を制御していると考えられた．NF-κB レポーター解析により，マクロファージを LPS で刺激した時みられる活性化した NF-κB 活性は，IκB-ζ を強制発現することにより阻害されることが明らかとなった[6]．この阻害効果は，LPS のみならず，IL-1β や TNF-α 刺激で活性化した NF-κB 活性についても観察された．さらに，NF-κB の p 65 サブユニットや IκB キナーゼ（IKK）-β をトランスフェクションした際に活性化される NF-κB 活性も IκB-ζ により阻害された．これらの結果は，IκB-ζ は NF-κB を活性化するシグナリング経路を阻害するのではなく，直接 NF-κB 自身を阻害することを示している．

IκB-ζ の細胞内局在をみてみると，他の典型的な IκB タンパク質とは明らかな違いが見られた[6]．最もよく知られている IκB-ζ タンパク質の IκB-α は，細胞全域に分布していたが，IκB-ζ は核にのみ存在していた．IκB-α は NF-κB の核移行を阻害するが，IκB-ζ は核内に局在することから期待されるように，IκB-ζ の発現によって NF-κB の核移行は影響を受けなかった．

C 末端側にアンキリンリピートをもち核に局在する IκB-ζ は，NF-κB の p 50 サブユニットと強く結合した[6]．p 65 サブユニットとも結合するが，その結合は著しく弱かった．IκB-ζ のアンキリンリピートと最も相同性の高いアンキリンリピートをもつ IκBNS と bcl-3 も，p 65 より p 50 により強く結合した．NF-κB の p 50 ホモダイマーと p 65/p 50 ヘテロダイマーの DNA 結合能は，リコンビナント IκB-ζ タンパク質によって阻害されることが，ゲルシフト解析によって明らかとなった．そしてこの阻害には，IκB-ζ の

アンキリンリピート領域が関与していた．しかし，NF-κB の DNA 結合能に対する IκB-ζ の効果については，後述するように，IκB-ζ は異なる遺伝子のプロモーターに依存して 2 つの相反する NF-κB への作用を示すため，注意深く判断する必要がある．

IκB-ζ の N 末端領域は，他の IκB ファミリータンパク質のものより非常に長い（図 1）．すでに述べたように，IκB-ζ のこの領域は，他のタンパク質と相同性のある配列をもたない．2 つに分かれた核移行シグナル（-K-R-X_{12}-K-R-）が，アミノ酸配列 163-178 の領域に認められた[8]．IκB-ζ の核移行シグナルを欠いたアンキリンリピート部分を遺伝子導入すると，それは細胞質に局在し NF-κB を阻害した[6]．このように N 末端領域に核移行シグナルが存在することは判ったが，その残りの部分の機能に関しては不明のままであった．それで，酵母の転写因子 GAL 4 の DNA 結合ドメインとの融合タンパク質を用いた人工的実験系を作成し，N 末端領域の解析を行った．その結果，N 末端領域には強い転写活性能があることが判った．すなわち，IκB-ζ の N 末端領域の GAL 4 融合タンパク質は，プロモーター部位に GAL 4 結合配列をもつレポーターを用いた時，転写を活性化した[8]．さらに，この領域の中央部分（アミノ酸配列 329-402）にその活性があることが明らかとなった（図 2）．

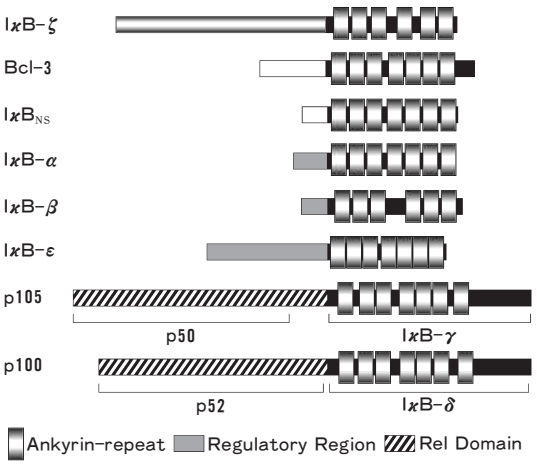

図 1　IκB ファミリータンパク質の構造
全ての IκB タンパク質は，C 末端領域にアンキリンリピートをもつ．IκB-α，β，ε の N 末端領域は，リン酸化およびユビキチン化される特異的配列を含む．p 105 と p 100 は，それぞれ NF-κB p 50 と p 52 サブユニットの前駆体であり，Rel ドメインをもつ．その C 末端領域は IκB-γ と IκB-δ となる．IκB-ζ の N 末端領域は，既知タンパク質との相同性を示さない．

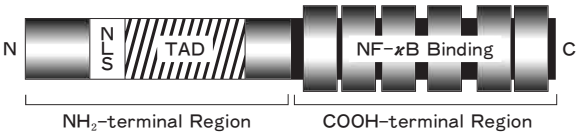

図 2　IκB-ζ の構造
IκB-ζ の C 末端領域には，NF-κB と結合するアンキリンリピートがある．N 末端領域には，核移行シグナル（NLS）と転写活性化ドメイン（TAD）が存在する．

しかしながら，IκB-ζ（L）と（S）の全長タンパク質の融合タンパク質には転写活性は認められなかった．このことは，アンキリンリピートをもつ C 末端領域が N 末端領域の活性を阻害することを示している．アンキリンリピートは p 50 サブユニットと結合することが判っていたので，p 50 サブユニットと IκB-ζ との複合体の活性を GAL 4-p 50 サブユニット融合タンパク質を用いて解析した．IκB-ζ も GAL 4-p 50 融合タンパク質もそれら単独では転写活性化能を示さなかったが，GAL 4-p 50 融合タンパク質と全長 IκB-ζ（L）または（S）とを共発現すると転写活性化能が現われ，その複合体に転写活性化能が存在することが明らかとなった．転写活性化能を示すためには，IκB-ζ の転写活性のための活性部位をもつ N 末端領域と Rel ドメインと結合する C 末端領域の両方が必要である．このように，IκB-ζ は C 末端領域のアンキリンリピートにより隠された潜在的転写活性能をもっており，それは p 50 サブユニットと複合体を形成することにより誘導される立体構造変化によって出現してくると考えられる．

IκB-ζ は，人工的レポーター系だけでなく，内在性遺伝子の発現をも活性化することが示された．すなわち，マクロファージや線維芽細胞に IκB-ζ を強制発現すると，LPS に応答して IL-6 生成が亢進した．この効果が転写レベルで起っていることは，IL-6 mRNA 発現も同様に亢進していることから示された．興味あることには，IκB-ζ の効果は遺伝子特異的であり，IκB-ζ の強制発現は，マクロファージの LPS 刺激

による TNF-α 生成を阻害した．

IκB-ζ(D)は，転写活性能に必要な中央部を大きく欠損しているので，期待したとおり，GAL 4 レポーター系で転写活性化能を示さなかったし，LPS 刺激によっても IL-6 生成を誘導しなかった．それにもかかわらず，IκB-ζ（D）は NF-κB レポーター系で阻害活性を示した．IκB-ζ（D）は，タンパク質として検出されてはいないが，その機能は，もしある特別な生理的あるいは病理的条件下で発現するならば，IκB-ζ（L）や（S）とは異なる性質をもつが故に，興味あることである．

4．IκB-ζの生理機能

IκB-ζ の生体内での機能を明らかにする目的で，大阪大学の審良教授のグループと共同で IκB-ζ 遺伝子欠損マウスを作製した[11]．ヘテロ接合体どうしの交配で得られたホモ接合体の IκB-ζ 遺伝子欠損マウスの数は，メンデルの法則から期待されるよりもずっと少なかった．約 90 %の胎児は，出生前に死亡した[12]．IκB-ζ 遺伝子欠損マウスは，出生後 4 ～ 5 週まで正常に成長し，B 細胞と T 細胞も正常数を示した．全てのノックアウトマウスは，生後 10 週までに，有棘層肥厚を伴うアトピー性皮膚炎と炎症性細胞の浸潤を伴った苔癬様の変化を示した．また，眼の表層に慢性炎症が認められた．組織学的には，結膜上皮の結合組織層に CD 45 R/B 220$^+$細胞と CD 4$^+$細胞を主としたリンパ球の著しい浸潤がみられ，ほとんど全ての杯細胞がなくなっていた．IκB-ζ は，野性型マウスの皮膚や粘膜組織に構成的に発現しているので[12]，常在する微生物と接触する体表面に発現して炎症細胞の活性化を負に制御しているようにみえる．

IκB-ζ 遺伝子欠損マウスの腹腔マクロファージは，LPS 刺激により正常に TNF-α と NO の生成を示したが，IL-6 生成は完全に消失していた[11]．LPS 刺激により NF-κB と MAP キナーゼの活性化は正常に起こるので，IL-6 mRNA の発現誘導がみられないことは，IκB-ζ が LPS 刺激による IL-6 遺伝子の転写に必須であることを示している．IL-6 生成の消失は，LPS 刺激時だけでなく IκB-ζ を誘導する他の刺激物質，たとえばペプチドグリカン，リポペプチド，CpGDNA，R-848，IL-1β などで刺激した時にもみられた．一方，IκB-ζ 遺伝子欠損マウスの胎児線維芽細胞を IκB-ζ 誘導を惹起しない TNF-α で刺激したときには，IL-6 の生成は正常であった．

すでに述べたように，IκB-ζ は NF-κB の p 50 サブユニットと複合体を形成して転写を活性化する[8]．このことと一致して，p 105 遺伝子欠損マクロファージ（p 105 は p 50 の前駆体）を IκB-ζ を誘導する上記刺激物質で刺激した時，IL-6 生成は著しく障害されていた[11]．さらに，p 105 欠損胎児線維芽細胞を LPS 刺激した時，TNF-α 生成は起こるが IL-6 生成はみられなかった．IκB-ζ が関与する転写の標的遺伝子は，IL-6 に限られていない．DNA マイクロアレイ解析により，LPS 刺激で誘導される IL-12，GM-CSF，M-CSF などの一群の遺伝子の発現は，IκB-ζ 遺伝子欠損マウスでは消失していたか著しく低いことが明らかとなった．このように，IκB-ζ は，一群の炎症性遺伝子の転写活性化に NF-κB の p 50 サブユニットと協調して必須の役割を果している．

IκB-ζ 遺伝子欠損マウスの in vivo 解析は，サイトカイン生成の制御機構が複雑であることを示した．LPS を腹腔投与した時，血清の IL-12 濃度は野生型マウスのそれより明らかな低値を示したが，血清 IL-6 レベルは，野生型マウスとほとんど差はなかった．IL-12 と IL-6 とは違って，TMF-α の生成は，IκB 欠損マウスの方がむしろ高値を示した．野性型マウスにおいて，血清 TNF-α 値は LPS 投与後一時的に検出されたが，速やかに消失した．IκB-ζ 欠損マウスの血清 TNF-α レベルは，LPS 投与後 1．5 時間で野性型マウスのそれより高く，またより長く高値を持続した．IκB-ζ 欠損マウスの IL-6 生成が正常値を示したのは，少なくともこの TNF-α の生成が亢進したことが原因の 1 つであろう．抗 TNF-α 抗体で TNF-α を中和すると，IκB-ζ 欠損マウスの LPS で誘導された IL-6 生成が著しく低下し，野生型のレベルよりも低くなった．従って，IκB-ζ 欠損マウスで LPS 誘導の IL-6 生成消失がみられなかったのは，亢進した TNF-α 生成によって誘導された二次的な IL-6 生成によるものと考えられる．

5．刺激特異的 IκB-ζ誘導機構

IκB-ζ は，TLRs を活性化する微生物構成成分と IL-1β によって強く誘導されるが，TNF-α によっては誘導されなかった[9)10)]．TLRs と IL-1β 受容体の細胞質領域は，アミノ酸配列に相同性を示すため，Toll/IL-1 receptor（TIR）ドメインと呼ばれている．その相同性から期待されるように，アダプタータンパク質 MyD 88 によって開始される共通のシグナリング経路を有している．ただし，別のアダプター分子 TRIF/TRICAM が関与している TLR-3 においては，IκB-ζ は誘導されなかった[13)14)]．MyD 88 に依存する IκB-ζ の誘導は，従って，MyD 88 欠損細胞ではみられなかった[11)]．

TLR リガンドが受容体に結合すると，TIR ドメインのクラスター形成が起こり，MyD 88 が結合する．引き続いて，IRAK 1 と 4 および TRAF 6 が活性化される．ユビキチンリガーゼ TRAF 6 の活性化は，次に TAK 1 の活性化を導く．活性化 TAK 1 以後シグナルは 2 つに分れ，IKKβ を介して NF-κB が，そして MKK 6 を介して MAP キナーゼが活性化される[15)]．TNF-α のシグナリングは，TRAF 6 のかわりに TRAF 2 が働き，NF-κB と MAP キナーゼを活性化する[16)]．TNF-α は IκB-ζ を誘導しないという事実は，NF-κB と MAP キナーゼの活性化だけでは IκB-ζ の誘導に十分ではないこと，そしてその誘導には MyD 88 からのシグナルが必要であることを示している．

ピロリジンジオカルバメイト（PDTC）やアセチルサリチル酸などの NF-κB 阻害剤そしてプロテアソーム阻害剤で細胞を処理すると，IκB-ζ の誘導は阻害された．さらに，NF-κB の細胞質に局在する阻害剤とも言える IκB-β を細胞に強制発現すると，IκB-ζ の誘導は抑制された．一方，MAP キナーゼ（ErK，JNK，p 38）の阻害剤あるいは活性化剤は，誘導を阻害せず，MAP キナーゼは関与していないことが明らかとなった[9)]．IκB-ζ 遺伝子のプロモーター領域には，転写開始点の上流 300 bp に 3 つの NF-κB 結合部位が存在する[9)]．プロモーターのレポーター解析により，遠位の 2 つの NF-κB 結合部位が，LPS 刺激による IκB-ζ の誘導に必須であることを示したが，NF-κB だけではその誘導には十分ではない．なぜなら，TNF-α 刺激時に IκB-ζ の誘導はみられないからである．事実，NF-κB の 5 つのサブユニットを遺伝子導入した時，NF-κB の活性化はみられたにもかかわらず，IκB-ζ の誘導はみられなかった[10)]．

IκB-ζ 遺伝子のプロモーターとイントロンの塩基配列に関してレポーター解析を行ったが，刺激特異的誘導に関わっているエンハンサーエレメントを同定することはできなかった．そして，IκB-ζ 遺伝子について nuclear run-on 解析を行ったところ，IκB-ζ 遺伝子の転写は，LPS や IL-1β だけでなく TNF-α によっても同様に活性化されていた[10)]．これらの結果から，IκB-ζ の誘導は転写後に制御されていることが予想された．よく知られている転写後制御機構の 1 つは，mRNA 安定化の制御である[17)]．それで，IκB-ζmRNA の安定化について，その転写が刺激によって影響を受けず IκB-ζ の全長 mRNA が発現するニワトリの β-アクチンプロモーターを用いて，アクチノマイシン D 処理で転写を止めた後の mRNA の分解を追跡した．IκB-ζmRNA は，不安定でその半減期は約 30 分であった．しかし，LPS や IL-1β で刺激すると IκB-ζmRNA の安定化がみられた．一方，TNF-α 刺激では，その安定化はみられなかった．IκB-α の mRNA も不安定であったが，刺激に依存した安定化はみられなかった．mRNA を不安定化するいくつかの AU-rich element（AREs）が知られているが，IκB-ζmRNA の 3'-非翻訳領域にも AREs が存在する．しかしながら，変異導入実験によって，これらの AREs は IκB-ζmRNA の刺激特異的安定化には関与しないことが判明した．さらに，AREs に結合して mRNA を安定化する HuR や Apobec-1 を強制発現しても IκB-ζmRNA の安定化はみられなかった．

LPS や IL-1β だけでなく，IL-17 も IκB-ζmRNA を安定化することがわかった．TNF-α や IL-17 の単独刺激では IκB-ζ は誘導されないが，TNF-α と IL-17 の共刺激によって IκB-ζ は誘導された．このことは，TNF-α 刺激による NF-κB を介した転写と IL-17 刺激による特異的な IκB-ζmRNA の安定化とが，IκB-ζ の発現誘導に十分であることを示している．炎症や自己免疫疾患における TNF-α と IL-17 の役割を考えると，IκB-ζ の誘導はこれらの疾患に深く関わっているのかもしれない．

おわりに

細胞が炎症性刺激を受けた時，転写因子NF-κBは惹起される転写活性化において重要な役割を果している．LPSや他のTLRリガンドが細胞を刺激した時，細胞質の阻害因子であるIκB-αやβはリン酸化され，その後分解されることにより，NF-κBは核に移行する．核のNF-κBは炎症性遺伝子のある一群（図3，genes A）を活性化する．同時に，NF-κBはIκB-ζの転写を活性化する．しかし，NF-κBだけではIκB-ζの誘導には十分でなく，特異的mRNAの安定化のような転写後制御機構が必要である．発現誘導したIκB-ζは，NF-κBと結合し，その複合体は別の炎症性遺伝子の一群（図3，genes B）を活性化する．また同時に，IκB-ζは炎症性遺伝子Aの転写を阻害する．

IκB-ζ欠損マウスの解析は，IκB-ζがNF-κB関与の転写を正と負の両方向に制御していることを示した．IκB-ζは，IL-6に代表される遺伝子群の転写反応のための複合体形成に必須の因子である．しかしながら，同じ遺伝子上に形成される転写複合体は，刺激の種によって異なっているようにみえる．TNF-α刺激の場合には，IκB-ζはIL-6生成に必要ではない．従って，他の未知の因子，おそらくTNF-αによって誘導される因子が，IκB-ζの役割を果していると考えられる．負の制御因子としてのIκB-ζの役割は，分離した細胞では明らかではなかったが，それはNF-κBに対する別の負の制御因子が働いているためだろう．しかし，NF-κB関与の転写に対するIκB-ζの抑制的な役割は，生体においてホメオスタシス維持のために炎症反応を微妙に制御する必要がある時，重要となるであろう．それを示すものとして，IκB-ζ欠損マウスでは，自然免疫系の活性化時にTNF-αの発現が強くまた長い持続時間を示し，皮膚と眼の慢性炎症の原因の1つとなっていたことが挙げられる．

IκB-ζによって阻害または活性化される遺伝子を区別する決定因子は，それぞれの遺伝子のプロモーターに存在する．我々の最近の研究では，IκB-ζが関与する転写活性化には，NF-κB結合部位の他に，C/EBP結合部位が必要で

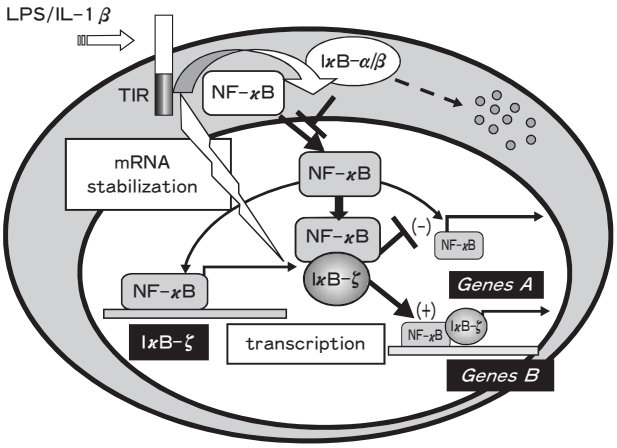

図3　炎症反応におけるIκB-ζの役割
LPSやIL-1βによりTIRをもつ受容体が活性化されると，細胞質のIκB-α/βはリン酸化とユビキチン化を受け，分解される．続いて，遊離したNF-κBは核へ移行し，IκB-ζを含む一群の遺伝子（Gene A）の転写を活性化する．IκB-ζの発現には，NF-κBの活性化とともにTIRドメインをもつ受容体からの特異的mRNA安定化シグナルが必要である．発現したIκB-ζは，NF-κBと結合し，その複合体は別の遺伝子群（Gene B）の転写を引き起こす．同時に，IκB-ζはGeneAの転写を阻害する．

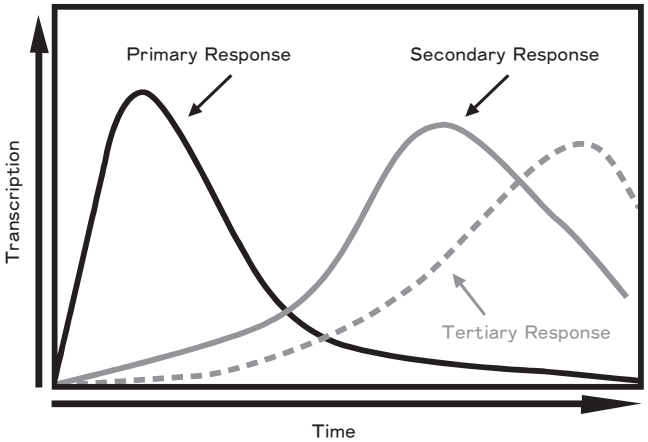

図4　炎症反応時にみられる転写活性化の多段階的制御
炎症性刺激により，一次応答はNF-κBやAP-1のような主要転写因子によって活性化される．二次応答は，主要転写因子と一次応答で誘導されたIκB-ζのような制御因子との転写複合体形成によっておこる．二次応答によって，別の転写制御因子が生合成され，それらは三次応答に関与する．

あることが判明した．一般的な NF-κB 結合部位のみをもつプロモーターでは，IκB-ζ は抑制的制御因子として働いていた．IκB-ζ の転写活性化能は，NF-κB の p 65 サブユニットと比べて著しく弱いので，他の転写因子が効率的な IκB-ζ 関与の転写のために必要であろう．また，IκB-ζ はクロマチン構造を変化させる活性ももっているかもしれない．IκB-ζ のアンキリンリピートは，bcl-3 と IκBNS のそれとよく似ているので，これらの核内 IκB ファミリータンパク質は互いに競合因子として働いている可能性がある．実際，IκBNS は LPS 刺激による IL-6 生成を阻害する[18]．

IκB-ζ の研究は，炎症応答反応が多段階的に制御されていることを示した（図 4 ）．炎症細胞が活性化した時，一次応答は NF-κB に代表される主要転写因子の急速な活性化によって起こる．この期間中に，IκB-ζ のような転写制御因子が誘導される．主要転写因子と誘導された制御因子によって，二次応答が活性化され，一次応答はしだいに減弱してゆく．二次応答で活性化される遺伝子もまた別の転写因子を含んでいるので，刺激特異的な転写の活性化は，細胞の活性化後時とともに多段階的に進行してゆくのであろう．

参 考 文 献

1) Janeway CA Jr.: Approaching the asymptote: Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 54 pt 1: 1-13, 1989.
2) Medzhitov R and Janeway CA Jr.: Innate immune induction of the adaptive immune response. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 64: 429-435, 1999.
3) Janeway CA Jr. and Medzhitov R: Innate immune recognition. Annu. Rev. Immunol. 20: 197-216, 2002.
4) Takeda K, Kaisho T and Akira S: Toll-like receptors. Annu. Rev. Immunol. 21: 335-376, 2003.
5) Ulevitch RJ and Tobias PS: Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. Curr. Opin. Immunol. 11: 19-22, 1999.
6] Yamazaki S, Muta T, Matsuo S and Takeshige K: A novel IκB protein, IκB-ζ, induced by proinflammatory stimuli, negatively regulates nuclear factor-κB in the nuclei*. J. Biol. Chem. 276: 27657-27662, 2001.
7) Shiina T, Morimatsu M, Kitamura H, Ito T, Kidou S, Matsubara K, Matsuda Y, Saito M and Syuto B: Genomic organization, chromosomal localization, and promoter analysis of the mouse gene. Immunogenetics. 53: 649-655, 2001.
8] Motoyama M, Yamazaki S, Eto-Kimura A, Takeshige K and Muta T: Positive and negative regulation of nuclear factor-κB-mediated transcription by IκB-ζ, an inducible nuclear protein. J. Biol. Chem. 280: 7444-7451, 2005.
9] Yamazaki S, Muta T, Matsuo S and Takeshige K: Stimulus-specific induction of a novel nuclear factor-κB regulator, IκB-ζ, via Toll/Interleukin-1 receptor is mediated by mRNA stabilization. J. Biol. Chem. 280: 1678-1687, 2005.
10] Eto A, Muta T, Yamazaki S and Takeshige K: Essential roles for NF-κB and a Toll/IL-1 receptor domain-specific signal (s) in the induction of IκB-ζ. Biochem. Biophys. Res. Commun. 301: 495-501, 2003.
11] Yamamoto M, Yamazaki S, Uematsu S, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Kuwata H, Takeuchi O, Takeshige K, Saitoh T, Yamaoka S, Yamamoto N, Yamamoto S, Muta T, Takeda K and Akira S: Regulation of Toll/IL-1-receptor-mediated gene expression by the inducible nuclear protein IκB-ζ. Nature 430: 218-222, 2004.
12) Shiina T, Konno A, Oonuma T, Kitamura H, Imaoka K, Takeda N, Todokoro K and Morimatsu M: Targeted disruption of MAIL, a nuclear IκB-ζprotein, leads to severe atopic dermatitis-like disease. J. Biol. Chem. 279: 55493-55498, 2004.
13) Oshiumi H, Matsumoto M, Funami K, Akazawa T and Seya T: TICAM-1, an adaptor molecule that participates in Toll-like receptor 3-mediated interferon-β induction. Nat. Immunol. 4: 161-167, 2003.
14) Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, Takeuchi O, Sugiyama M, Okabe M, Takeda K and Akira S: Role of adaptor TRIF in the MyD 88-independent Toll-like receptor signaling pathway. Science 301: 640-643, 2003.
15) Irie T, Muta T and Takeshige K: TAK 1 mediates an activation signal from toll-like receptor (s) to nuclear factor-κB in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. FEBS Lett. 467: 160-164, 2000.

16) Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL, Goltsev YV, Kovalenko AV and Boldin MP : Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. Annu. Rev. Immunol. 17 : 331-367, 1999.
17) Mitchell P and Tollervey D : mRNA stability in eukaryotes. Curr. Opin. Genet. Dev. 10 : 193-198, 2000.
18) Hirotani T, Lee PY, Kuwata H, Yamamoto M, Matsumoto M, Kawase I, Akira S and Takeda K : The nuclear IκB protein IκBNS selectively inhibits lipopolysaccharide-induced IL-6 production in macrophages of the colonic lamina propria. J. Immunol. 174 : 3650-3657, 2005.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です．）

プロフィール

竹重 公一朗（たけしげ こういちろう）
九州大学教授（大学院医学研究院分子細胞生化学専攻）医学博士
◆略歴 1943年福岡県福岡市に生る．昭和43年3月九州大学医学部医学科卒業，昭和47年4月九州大学医学部助手，昭和52年6月九州大学医学部講師，昭和56年2月九州大学医学部助教授，平成5年7月九州大学医学部教授
◆研究テーマ 自然免疫担当細胞の刺激-応答反応機構