

氏名	唐越
授与した学位	博士
専攻分野の名称	学術
学位授与番号	博甲第5053号
学位授与の日付	平成26年9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科 バイオサイエンス専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Regulation of c-Jun-N-terminal kinase pathway by food phytochemicals and its application (植物性食品因子による c-Jun-N-terminal キナーゼ経路の制御とその応用)
論文審査委員	准教授 中村 宜督                      教授 村田 芳行                      教授 木村 吉伸

### 学位論文内容の要旨

c-Jun *N*-terminal kinases (JNKs) are one class of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) that are activated by inflammatory cytokines, growth factor, and environmental stresses, such as UV irradiation and oxidative stress. Therefore, JNKs represent attractive targets for therapeutic intervention with small molecule kinase inhibitors. Food phytochemicals, such as polyphenols and organosulfur compounds, have attracted wide attention in past decades as promising candidates for health promoting food chemicals. Among them, tea catechins and isothiocyanates (ITCs) have been focused on new types of food chemicals that have an ability to modify cellular signal transduction other than radical scavenging property. In this thesis, to apply these food chemicals as preventive agents against immune-related diseases, I demonstrate that pharmacological regulation of JNK is an effective strategy for the control of cytokine expression and cell death.

My findings provide biological evidences that (1) not only JNK and p38 MAPK but also NF- $\kappa$ B and nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) have roles in the down-regulation of IL-13 expression by BITC in human basophilic KU812 cells; (2) pretreatment of BITC attenuates the oxidative stress-mediated IL-13 gene expression, partly through the interference of nuclear localization of c-Jun by GSTP1 induction; (3) tea catechins are able to concertedly induce cytotoxicity through the JNK/IFN- $\gamma$  pathway in hydrogen peroxide-dependent and -independent manners in human T lymphocytic leukemia Jurkat cells. Taken together, these series of studies proposed that pharmacological regulation of JNK by food chemicals such as tea catechin and ITCs is a promising strategy for the prevention against immune-related disorders.

## 論文審査結果の要旨

炎症性サイトカイン、増殖因子や環境ストレスによって活性化されるシグナル伝達因子であるc-Jun-N-terminalキナーゼ (JNK) は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 群の一つであり、現在最も注目されている免疫関連疾患の治療標的の一つである。一方、ポリフェノールや含硫化合物などの植物性食品因子 (フィトケミカル) は高い健康維持機能を持つことから、社会的に注目が集まっている。しかし、これらフィトケミカルがJNK経路に与える影響については未だ不明な点が多い。そこで本論文では、免疫関連疾患に対する予防剤としてのフィトケミカルの生物学的根拠を得る目的で、1) 好塩基球においてアレルギー応答増感に寄与するIL-13発現への含硫化合物ベンジルイソチオシアネート (BITC) の効果、2) T細胞での分化決定に重要なIL-13発現に対するBITCの効果、3) 緑茶カテキン単独及び組合せによる細胞死誘導に関して、各現象へのJNKの関与と各フィトケミカルの調節メカニズムを明らかにしようとしている。

まず、ヒト好塩基球細胞、ヒトTリンパ球細胞におけるBITCのIL-13発現に対する影響を調べた結果、BITCはいずれの細胞においてもIL-13 mRNAの発現を減少させ、好塩基球細胞ではJNKの直接的な抑制が、T細胞では下流のc-Junの核内移行調節が、それぞれ貢献していることを明らかにした。さらに、glutathione S-transferase P1をIL-13発現調節における負の制御因子として同定している。

さらに、緑茶カテキン同士が協調的に抗がん作用を増強することを示すだけでなく、そのメカニズムとして、過酸化水素依存的及び非依存的なJNK経路の活性が重要であることを指摘し、緑茶カテキンの新しい機能特性を示した。

本研究内容は、学術的な価値のみならず、実用に結びつく技術の礎となるものであり、本審査委員会は、本論文が博士 (学術) の学位論文に値するものと判断した。