総 説

特集：創薬から見た免疫疾患の新たな治療ターゲット

関節リウマチの治療標的としての NF- κ B岡 本 尚^{*1}, 土屋 篤 志^{*1}NF- κ B as a therapeutic target of rheumatoid arthritisTakashi OKAMOTO^{*1} and Atsushi TSUCHIYA^{*1}^{*1}Department of Molecular and Cellular Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

(Received August 21, 2007)

summary

Nuclear factor kappa B (NF- κ B) is an inducible transcription factor that is activated through intracellular signal transduction pathways. Its target genes include those that are responsible for immuno-inflammatory responses, apoptosis inhibitors, growth promoting factors, virus-encoded proteins involved in viral replication, and self-regulatory proteins for NF- κ B actions. Thus, it has been reported that NF- κ B plays major roles in the pathogenesis of cancer, leukemia, autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, and AIDS. On the other hand, it has been revealed that some drugs that are effective in the treatment of rheumatoid arthritis have actually inhibitory activities of NF- κ B actions. In this review, we have attempted to analyze various pathological steps of rheumatoid arthritis especially by depicting the steps that involve NF- κ B. We also discuss possible therapeutic strategies with NF- κ B as a major target.

Key words——NF- κ B; transcription; signal transduction; apoptosis; redox regulation

抄 録

NF- κ B (nuclear factor kappa B)は、細胞外シグナルによって活性化される「誘導型」転写因子のひとつであり、その標的遺伝子は炎症免疫応答関連因子、アポトーシス抑制因子、細胞増殖促進因子、一部のウイルスおよび NF- κ B 自体の制御に関わる因子をコードするものである。そのため、関節リウマチ (RA) をはじめとする自己免疫疾患、がんや白血病などの悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、など多彩な病態の発現と維持に関与する。他方、RA の治療薬として使われてきた薬剤の中には NF- κ B 阻害活性の見つかった化合物もあり、RA と NF- κ B との間には、それと意識する以前から強い関連があると考えられる。ここでは、改めて RA の病態を整理し、NF- κ B の関連する部分とそうでない部分をできるだけ明確にし、NF- κ B を阻害することによって治療効果が得られると期待される病態と、そうでないものとを分けて考えるを試み、近い将来の NF- κ B を分子標的とした新しい治療法の是非を論じる。

はじめに

関節リウマチ (RA) は、免疫異常を背景に全身の関節を主座とする慢性・持続性かつ全身性の炎症疾患であり、罹患関節における滑膜の異常増殖と関節破壊を特徴とする。正常の滑膜は可動な関節を裏打ちする薄い膜組織であり、通常数層の細胞層と緩やかな結合組織からなる。この薄い細胞層は繊維芽細胞様の滑膜細胞とマクロファージからなり、細胞外基質を形成する分子と関節滑液を産生する。RA では、滑膜組織が著明に肥厚し、リンパ球、マクロ

ファージおよびマスト細胞などの炎症細胞が浸潤し、これらの細胞から種々のサイトカインや自己抗体が作られ、慢性の炎症応答が引き起こされる¹⁾。とりわけ、繊維芽細胞様の滑膜細胞は多数のサイトカインや他の炎症メディエーターを産生し、RA 炎症の成立に中心的な役割を担っていると考えられる。最近、Lee ら²⁾は、カドヘリン-11 が無い遺伝子ノックアウトマウスでは炎症性関節炎が起らないこと、繊維芽細胞様滑膜細胞はカドヘリン-11 分子を産生することによって細胞同士がくっつき合って滑膜組織を構成することを明らかにした。他方、Amano ら³⁾は、滑膜細胞に特異的に発現している分子、シノビオリンと命名した、が E3 ユビキチン

リガーゼ活性を持ち、この遺伝子を部分的に欠失したマウスはコラーゲン誘導性関節炎 (CIA) になりにくいことを示した。これらの事実は、何故関節リウマチでは慢性かつ進行性の炎症が関節を場として起こるかを考えるヒントを与えると共に、関節リウマチ特異的な治療の分子標的を示唆する。

RA 病態の二層性

RA の病態では、滑膜組織を構成する細胞とこれらの細胞から分泌される炎症起因性物質が慢性で進行性のリウマチ炎症を支えている。しかしながら、これらのいわば「液性変化」を主体とする炎症・免疫応答と滑膜細胞の増殖や軟骨組織の破壊などの「細胞性変化」を分離して分けて考える必要がある。より端的に言えば、TNF や IL-6 を始めとする炎症性サイトカインの異常産生を伴う免疫・炎症応答系の異常と滑膜細胞の細胞学的異常に分けて考えることができる。この後者の課題である滑膜細胞の RA 関節病変の場における異常増殖については、これまで科学的根拠にもとづいた議論が充分にはなされていなかったため、我々は遺伝子発現プロファイル解析を施行してこの問題にチャレンジした⁴⁻⁶⁾。その結果、RA の滑膜細胞にすでに *a priori* な異常が存在し、RA 滑膜細胞の異常は環境要因を取り除けば直ちに正常に復帰するものではない、という結論を得た⁶⁾。この結論は、増殖している細胞をアポトーシスに導けば RA は治るかもしれない、という発想

に結びついて、幾つかの試みがなされた。しかしながら、これらの研究成果は、アポトーシスを滑膜組織特異的に導くことが必ずしも十分ではなく、直ちに新しい画期的な治療法の開発につながるという性質のものではなかった。そこで、本稿では、すでに多くの治療薬も開発され、多くの研究者や製薬企業が関心を持っている RA における炎症反応と宿主応答の実体とこれらを分子標的にした治療法について論じることにした。実は、炎症・宿主応答と正面から取り組んだ伝統的な治療法をよく吟味してみると、RA 病態を支えるもうひとつの局面である細胞性変化に対しても対処しうる可能性を秘めていることが明らかになった。

RA における関節炎症について

よく知られているように、RA に伴って関節局所において持続する炎症応答は免疫学的ネットワーク機構が積極的に関与している (図 1)。RA 滑膜では、主に T リンパ球や活性化された骨髄細胞から IL-1 β , IL-2, IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , IL-13, IL-16, IL-17 などのサイトカインが大量に産生され、これらにケモカインや各種のメタロプロテアーゼの産生が加わる (例えば文献 7)。これらの作用によって、滑膜炎および滑膜増殖さらに軟骨や骨の破壊が引き起こされて行くのである。興味深いのは、これらのサイトカインなどの間に制御・被制御の関係があることである。例

図1 関節リウマチの病変の首座である滑膜細胞では NF- κ B の慢性的な活性化が起こっている。

関節の滑膜細胞は慢性的な炎症に曝され、細胞内シグナル伝達系を介する転写因子 NF- κ B の活性化が起こっている。活性化された滑膜細胞からは炎症性サイトカインなどが産生される。その中には NF- κ B 活性化シグナルを駆動するサイトカイン (TNF α や IL-1 β) も含まれ、正のフィードバック機構により、NF- κ B の活性化は恒常的に起こる。種々の生物製剤により TNF α や IL-1 β シグナルによるこの悪循環を断ち切ることで、大きな治療効果が得られる。さらに、活性化された NF- κ B の作用により、細胞の増殖促進とアポトーシスが引き起こされ、慢性的な細胞接着分子やメタロプロテアーゼの産生を伴って、関節破壊が進むことになる。

えば、関節液中の TNF- α や IL-1 β は NF- κ B などの転写因子を活性化し、TNF- α や IL-1 β 自身の遺伝子の誘導に加えて IL-2 や IL-6, IL-8, GM-CSF を始めとする様々な炎症性サイトカインや細胞接着分子の産生を誘導し、その結果炎症応答の遷延化と拡大に寄与する。他方、IL-10, IL-13, TGF- β などは炎症および免疫応答に対して抑制的に作用し、激しい NF- κ B 依存性の炎症・免疫応答の中で、フィードバックが働いていることを示唆している。すなわち、リウマチ炎症の局所ではいわば「ブレーキ」と「アクセル」が同時に踏み込まれた様な状況にある。また、このような RA の炎症応答は、すでに何度も指摘してきたように、TNF- α /IL-1 β →NF- κ B 活性化→TNF- α /IL-1 β →…というような論理的悪循環によって支えられている。このことが取りも直さず炎症の遷延化と拡大に寄与している。TNF 拮抗作用を持つ多くの生物製剤は、この悪循環を遮断することによってリウマチ炎症を効率よく抑えるわけである。このようなサイトカインネットワークの織りなす状況は RA に限らず、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) などの外科的緊急状況やおそらく敗血症の末期などでも見られるので、必ずしも RA に特異的なものではない。

また、RA では関節局所での免疫応答が全身の関節へと、しばしば対称性に、波及することが特徴的である。その中核には上記のような炎症免疫学的ネットワークの織りなす悪循環ロジックとならんで特定の細胞集団からなる実行部隊が存在しており、あたかもこの悪循環経路の永続性を保証するかの様に見える。すでに以前の総説や論文など⁶⁾で論じたように、このステージには、骨髄に由来する免疫・炎症応答系の前駆細胞（もしくは関節組織への分化の方向性を賦与された組織幹細胞）が関与している。破壊と再生の場としての炎症局所に骨髄などの関節以外の場所で増殖した上記の前駆細胞がリクルートされ、周囲の状況に応じて、それぞれの役割を分担するかのよう異なる細胞種へと分化してゆく可能性と、関節炎の局所で創りだされ増殖する可能性と、大きく分けてふたつの考え方が成り立つ。RA の病態を表現する時によく言われる「自己永続性」炎症というものの実体は以上のようなものではないだろうか。なお、後者の過程では、様々なエビデンスから NF- κ B 活性化の「非古典的」シグナル伝達系の関与が示唆されるのであるが、ここではそのことだけを述べるにとどめておこう。

RA における NF- κ の関与について

さて、このように RA の病態の洞察を始めるととりとめもなく行き先のない迷路に迷い込みがちである。著者らが与えられた論文課題により焦点を絞って論議を進めることにしよう。

nuclear factor κ B (NF- κ B) は、1986 年に免疫グロブリン κ 軽鎖の遺伝子エンハンサー配列に結合する蛋白分子として B リンパ球の核抽出液中に発見された⁸⁾。その後、この蛋白はほぼ全ての細胞種に存在し、またショウジョウバエにも存在することが判った⁹⁾。細胞が様々な刺激を受けて活性化されると、NF- κ B は細胞質から核に移動し、様々な遺伝子の転写を活性化する。図 2 に NF- κ B によって転写制御をうける遺伝子の例をあけて機能的な分類を試みた。このように、NF- κ B は高等生物に備わった生体防御系の「マスタースイッチ」と考えることができる⁶⁾。

図 2 にあげた NF- κ B 標的遺伝子の代表的なものは、炎症と免疫応答に関わるサイトカイン・ケモカインおよび細胞接着分子や組織破壊に関わるメタロプロテアーゼなどである⁶⁾。また、興味深いことに、細胞増殖に関わる遺伝子群やアポトーシスを抑制する一連の遺伝子群も NF- κ B によって活性化される。その他に、p52/p100 や p50/p100 および RelB など NF- κ B 自体を構成する遺伝子や NF- κ B 阻害因子である I κ B α や I κ B β なども NF- κ B の活性化にともなって発現が誘導される。ここに NF- κ B カスケードの正および負のフィードバックの実体が見いだせる。すなわち、p50/p100 と p52/p105 はいずれも NF- κ B のサブユニットを形成し、DNA 結合ドメインを持つが転写活性化ドメインを持たないので、転写活性化ドメインを持つ RelA/p65, RelB および c-Rel とヘテロダイマーを作らなければ標的 DNA とは結合しても、転写をむしろ阻害する。そのため、I κ B α や I κ B β と同じく NF- κ B 依存性転写の阻害因子として作用するのである。他方、p65/p50 などのヘテロダイマーより成る NF- κ B は HIV-1, EBV および HSV など一部のウイルスの複製にも強く関わっているため、AIDS などのウイルス感染症の病態形成やその進行を修飾する。

NF- κ B は「誘導型」転写因子であり、細胞外からの様々な刺激因子によってその活性が誘導される。図 3 に、NF- κ B を誘導する種々の刺激因子をグループ別に表した。サイトカインやマイトーゲン

図2 NF- κ B の標的遺伝子. 活性化された NF- κ B により, (1) アポトーシス抑制関連遺伝子, (2) 細胞増殖推進遺伝子, (3) 炎症・免疫応答関連遺伝子, (4) ウイルス複製に関連する遺伝子, および (5) 自己制御に関連する遺伝子, などが活性化される. ただし, 個々の遺伝子はそれぞれ複数の転写活性化因子によって制御されているので, 活性化された NF- κ B によってそれぞれの遺伝子の転写が活性化される度合いは細胞や組織ごとに異なると考えられる.

図3 NF- κ B 活性化を引き起こす因子. NF- κ B は「誘導型」の転写因子であり, その活性化は細胞外因子によって誘導される. ここでは, NF- κ B の活性化を引き起こす代表的な因子を列記した. それぞれの活性化誘導因子は異なる細胞内シグナル伝達系を利用して NF- κ B を活性化する.

は, NF- κ B の活性化を生理的に引き起こす物質であるが, 微生物成分やストレスおよび発がん誘導物質などは, 病理的な NF- κ B の活性化に関連する. ここでは詳しく述べないが, 個体の自然免疫に関わる Toll-like receptor (TLR) からの刺激も, 例えば微生物成分の LPS やペプチドグリカンなどは TLR2, 4, 5, 6 などを通して図4で述べる MyD88 や TRAF6 を介して, NF- κ B の活性化に関わる.

NF- κ B の活性化シグナル

図4に, 細胞外からの種々の刺激因子によって NF- κ B の活性化が起こる際に使われるさまざまなシグナル伝達因子についてまとめて示した. この図にあるように, NF- κ B の活性化には大きくふたつ

の経路がある. また, 図3で示したように刺激因子によって, TRAF2 $\rightarrow$ IKK α ·IKK β ·IKK γ からなる IKK 複合体 $\rightarrow$ I κ B α リン酸化という「古典的経路」と TRAF6 $\rightarrow$ TRAF2 $\rightarrow$ NIK $\rightarrow$ IKK α $\rightarrow$ p100/RelB および RelA リン酸化という「非古典的経路」のふたつの異なる経路が選択的に使われている可能性がある⁶⁾. さらに, 両者のカスケードの下流にある NF- κ B の分子種も異なっている可能性があり, 例えば「古典的経路」の下流は p65 (RelA) と p50 とのヘテロダイマー, これがもっとも典型的な NF- κ B, があり, 「非古典的経路」の下流には RelB/p52 (p100) のヘテロダイマーが主に存在するといわれている. しかも, これらの NF- κ B 蛋白の標的遺伝子配列 (結合配列) は微妙に異なっているため, こ

図4 NF- κ B 活性化に関わる「古典的 canonical」および「非古典的 non-canonical」シグナル伝達系。「古典的経路」では IKK β を含む IKK 複合体の関与と IKK による I κ B α のリン酸化と分解が関与しているが、「非古典的経路」では、NIK $\rightarrow$ IKK α の経路が中核にあり、IKK β は関与しない。前者の経路は、TNF α や IL-1 β などによって惹起され、IKK β 遺伝子をノックアウトしたマウスが致死性であるのに対して、後者の経路はリンフォトキシン β (LT β) や BAFF などによって駆動され、NIK や IKK α の遺伝子をノックアウトすることによって 2 次リンパ装置の発生障害は起こるがマウスはほぼ正常に生まれてくる。筆者らは、LT β の下流にある IKK α が p65 の 536Ser のリン酸化を起こし、NF- κ B 依存性転写を誘導することから、両者の経路がクロストークする可能性を提唱した⁶⁾。

これらの異なる経路によって活性化される遺伝子の種類は完全には重ならないと考えられる。ただし、筆者らが明らかにしたように¹⁰⁾、p65 (RelA) の 536 番目の Ser はリンフォトキシン β (LT β) によって駆動される非古典的経路の NIK $\rightarrow$ IKK α によってリン酸化されて活性化型となるので、これらのふたつの経路の間にはクロストークが存在することになる。また、これらの経路は必ずしも厳密なものではなく、細胞表面に発現しているレセプターの種類によってその下流の構成も異なっている可能性がある。

NF- κ B のレドックス制御とは何か

NF- κ B は細胞内の酸化還元 (レドックス) 状態を反映することからレドックス・センサーとしての作用をしていると考えられる。すなわち、NF- κ B の活性は細胞のレドックス状態によっても制御されている^{11~13)}。図 5 にその考え方を模式的に表した。その過程には、すくなくとも 2 段階あると考えられる。第 1 段階は I κ B の遊離に至る過程での活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) の関与である。実際に pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) や N-acetyl-L-cysteine (NAC) には抗酸化剤としての活性があり、その作用によって ROS が中和さ

図5 NF- κ B のレドックス制御。活性化経路が駆動され、NF- κ B が I κ B α と離れて核に移行する際に、還元酵素の一種であるチオレドキシン (TRX) が NF- κ B に一時的に複合体を形成する。I κ B の離脱を促す IKK の活性化に活性酸素 (ROS) もしくはシステイン残基の酸化反応が関与すると考えられている。この際に、NF- κ B の分子上で標的 DNA と相互作用するシステイン残基と TRX 分子上の酸化還元に関わるシステインとが近接し (このことは Qin ら¹⁸⁾ により NMR で構造生物学的に証明された)、NF- κ B 上システイン側鎖の-S-S-から-(SH)₂への還元反応が起こる。次いで、-(SH)₂に亜鉛イオンが配位してはじめて NF- κ B は DNA と結合できるようになると考えられている^{6,11)}。また、TRX 自体は活性酸素でも誘導されることが判っている。すなわち、NF- κ B の酸化還元 (レドックス) 調節は少なくとも 2 段階で行われている。抗酸化化合物の多くは NF- κ B を抑制するが、これらの過程を抑制していると考えられる。

れ、その結果、I κ B の解離および NF- κ B の活性化を抑制することが報告されている。また、ROS は蛋白分子レドックス制御の有効なエフェクター分子である細胞内還元酵素チオレドキシン (Trx) の産生を誘導することが知られている。しかし、I κ B の解離に関与する ROS が細胞内のどこで生成されるのか、あるいは ROI が上記の NF- κ B 活性化に関わるどのキナーゼ分子の活性に影響を与えるのかなど、まだ未解明の部分が多く残されている。さらに PDTC が NF- κ B を抑制する作用はその還元作用によらないという実験事実から、NF- κ B の活性化に ROS は関与しないのではないかと¹⁴⁾とする考えもある。果たしてシグナル伝達系の一部に分子としての ROS が関与するのか、あるいは ROS を介さないで単に電子のやりとりだけですんでいるのかは、今後さらに検討を進める必要がある。筆者らは、酸化還元 (レドックス) 制御というのは必ずしも常に ROS の産生を伴うのではなく、蛋白分子が標的である以上、主にシステイン残基の「ジチオール」(SH)₂ $\leftrightarrow$ 「ジスルフィド」-S-S-交換反応だけでも十分ではないかと考えている。問題は S 原子に配位する電子や蛋白分子の一部が-S-S-となった場合の構造変化をどのように検出するかという方法論的な問題が最もこの問題の緊急の課題であろうと考えている。

レドックス制御による NF- κ B 制御の第 2 段階は酸化還元反応による NF- κ B の DNA 結合能の制御である。部分精製した NF- κ B を用い、試験管内で DNA 結合実験を行ったところ、NF- κ B の DNA 結合能が酸化還元反応によって可逆的に制御調節されており、そのエフェクター分子として Trx が関与することが明らかにされた^{11,12)} (図 5)。実際に、NF- κ B の p50 サブユニットのレドックス制御にかかわる特定領域と Trx の活性領域が構造特異的に結合することが示されている。

Trx は細胞外にも放出され、細胞外からも NF- κ B の活性化を増強する。関節リウマチ (RA) 患者の炎症を起こしている関節液中では Trx 濃度の著しい増加がみられる。また、RA 患者の罹患関節から分離した滑膜細胞を用いて調べたところ、Trx は、TNF による細胞内での NF- κ B 活性化の閾値を有意に低下させ、TNF による IL-6、IL-8 などのサイトカイン産生を増強した¹⁵⁾。このことは、慢性炎症に伴って産生される ROS が Trx の産生を促し、産生された Trx が炎症応答を増強する可能性を示

し、慢性炎症に対して抗酸化化合物がこの悪循環を止めて炎症応答を抑える作用を持つ事を示唆する。

NF- κ B を標的とするリウマチ性疾患および自己免疫疾患の治療について

多くの自己免疫疾患では NF- κ B の恒常的な活性化が観察され⁶⁾、さらに、NF- κ B が恒常的に活性化された状況では NF- κ B シグナル伝達系の構成が改変されている可能性もあり、抗 NF- κ B 療法が自己免疫疾患やリウマチ性疾患の画期的な治療法になる可能性がある。しかしながら、病態ごとに個別に詳細に調べる必要がある。乱雑な発想で、NF- κ B の活性化は多くの生体防御系に関わっているのでその活性化を薬などで抑えると免疫不全となるため治療の標的にはなりにくい、というのは「生兵法は怪我のもと」を画に描いたようなものである。NF- κ B に関する中途半端な理解が、NF- κ B 研究がもたらす豊穡な医療をあらかじめ妨げているとしたら、その根拠が無知に根ざしているものであるために、医学にとっては実に不幸な状況であると言わざるをえない。むしろ、病態ごともしくは症例ごとに NF- κ B 活性化異常を詳細に調べて、どの箇所にシグナル伝達系の異常が生じているかを調べることによって、その箇所に特異的な治療法を講じることによって、副作用の少ない治療が可能となるのではないかと考えられる (このことの具体的な方法と挙動を探索すべき NF- κ B 相互作用分子としては、p65 相互作用分子が最右翼であるが、ここでは紙面の関係で触れることはできない。興味ある読者は筆者の最近総説⁶⁾を読んで頂きたい)。また、関節リウマチでは慢性炎症過程のみならず滑膜細胞の異常 (いわゆる「腫瘍様の増殖」とメタロプロテアーゼ類の産生による関節破壊であるが、いずれも NF- κ B シグナルの関与が強く示唆される^{16,17)}) についても治療の対象として無視することはできない。すなわち、NF- κ B を標的とした「tailored medicine」が今後構築されることがリウマチ性疾患の最適治療の開発につながる可能性が強く示唆されるわけである。

文 献

- 1) Lipsky PE : Why does rheumatoid arthritis involve the joints? *N Engl J Med.* **356**(23) : 2419-2420, 2007.
- 2) Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, Noss EH, Watts GF, Chisaka O, Takeichi M, Brenner

- MB. : Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science*. **315**(5814) : 952-953, 2007.
- 3) Amano T, Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Aratani S, Fujita H, Zhang L, Ikeda R, Fujii R, Miura N, Komiya S, Nishioka K, Maruyama I, Fukamizu A, Nakajima T. : Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitin ligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy. *Genes Dev*. **17** : 2436-2449, 2003.
 - 4) Watanabe N, Ando K, Yoshida S, Inuzuka S, Kobayashi M, Matsui N, Okamoto T : Gene expression profile analysis of rheumatoid synovial fibroblast cultures revealing the overexpression of genes responsible for tumor-like growth of rheumatoid synovium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **294** : 1121-1129, 2002.
 - 5) Ando K, Kanazawa S, Tetsuka T, Ohta S, Jiang X, Tada T, Kobayashi M, Matsui N and Okamoto T : Induction of Notch signaling by tumor necrosis factor in rheumatoid synovial fibroblasts. *Oncogene* **22** : 7796-7803, 2003.
 - 6) Okamoto T : NF- κ B and rheumatic diseases. 〈Review〉 *Drug Targets- Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*. **6** : 359-372, 2006.
 - 7) Lipsky P. E. Rheumatoid arthritis in “*Harrison’s principles of internal medicine*” 13th edition (Braunwald et al., eds.) 1994, pp 1648-1655.
 - 8) Sen R, Baltimore D. : Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*. **46**(5) : 705-716, 1986.
 - 9) Karin M, Greten FR. : NF- κ B : linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. **5** : 749-759, 2005.
 - 10) Jiang X, Takahashi N, Matsui N, Tetsuka T, Okamoto T : The NF- κ B activation in the lymphotoxin beta receptor signaling depends on the phosphorylation of p65 at serine 536. *J. Biol. Chem.* **278** : 919-926, 2003.
 - 11) Okamoto T, Sakurada S, Yang JP and Merin JP : Regulation of NF- κ B and Disease control : Identification of a novel serine kinase and thioredoxin as effectors for signal transduction pathway for NF- κ B activation. *Curr. Top. Cell. Regul.* **35** : 149-161, 1997.
 - 12) Hayashi T, Sekine T and Okamoto T : Identification of a new serine kinase that activates NF κ B by direct phosphorylation. *J. Biol. Chem.* **268** : 26790-26795, 1993.
 - 13) 三田貴臣, 岡本 尚 : 医学の歩み別冊酸化ストレス Ver. 2 pp. 28-33 (2006. 10).
 - 14) Hayakawa M, Miyashita H, Sakamoto I, Kitagawa M, Tanaka H, Yasuda H, Karin M, Kikugawa K. : Evidence that reactive oxygen species do not mediate NF- κ B activation. *EMBO J.* **22** : 3356-3366, 2003.
 - 15) Yoshida S, Katoh T, Tetsuka T, Uni K, Matsui N and Okamoto T : Involvement of Thioredoxin in rheumatoid Arthritis : Its co-stimulatory roles in the TNF- α -induced production of IL-6 and IL-8 from the cultured synovial fibroblasts. *J. Immunol.* **163** : 351-358, 1999.
 - 16) Okamoto T : The epigenetic alteration of synovial cell gene expression in rheumatoid arthritis and the roles of nuclear κ B and Notch signaling pathways. *Mod. Rheumatol.* **15** : 79-86, 2005.
 - 17) 岡本 尚 : 臨床免疫 **42**(6) : 58-667, 2004.
 - 18) Qin J, Clore GM, Kennedy WM, Huth JR, Gronenborn AM. : Solution structure of human thioredoxin in a mixed disulfide intermediate complex with its target peptide from the transcription factor NF κ B. *Structure*. **15**(3) : 289-297, 1995.