

論文審査の結果の要旨

氏名：田 村 恵 理

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：血液凝固第IX因子の EGF-1 ドメインはトロンビンの血管内皮細胞への効果を増強する

審査委員：(主 査) 教授 早 川 智
(副 査) 教授 羽 尾 裕 之 教授 奥 村 恭 男
教授 相 澤 信

血液凝固因子は進化の上で無脊椎動物から保存された一群の機能タンパク群である。学位申請者田村恵理氏は、所属する生理学教室の一連の先行研究より、血液凝固第IX因子 (FIX) の一部に存在する EGF-1 ドメインに注目しこれが細胞内シグナルに及ぼす影響、特にトロンビン (FIIa) のシグナル伝達との関係を検討した。本研究では、凝固第IX 因子の EGF-1 ドメイン (EGF-FIX)を導入することにより、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における FIIa の Rho-ROCK (Rhoassociated protein kinase) 系シグナル伝達活性が亢進され、これに特有の知見であるブレブ形成が誘導されるとともに直線的なアクチン線維が増えることを明らかにした。さらに、この作用が、FIIa の受容体である protease-activated receptor-1 (PAR1) を介するシグナル伝達の修飾する機序として PAR1 分布が変化による細胞前後軸の変化による極性偏移、そして細胞遊走に關与する可能性を示した。凝固因子欠損が創傷治癒遅延を来す事実は既に報告されているが、本研究では凝固因子が積極的に細胞遊走や組織修復に關与する可能性を示唆している。

本研究発表に対し、審査員から EGF-FIX から FIIa - Rho-ROCK 系シグナル伝達活性化に至る分子機構や、HUVEC の遊走と創修復の生物学的意義、EGF-1 ドメイン多様化の分子進化的機序、この知見の歯科臨床における発展性などの質問がなされた。予備審査会において申請者は的確にこれに返答し、Thesis もこれをもとに適切に加筆修正がなされた。

本研究は血管生物学、とくに血管内皮と活性化した凝固因子の相互作用を基礎的に検討したものであり、指導者の一連の先行研究を発展させたものである。近年、口腔疾患の全身への影響が注目されており、歯周炎、外傷、腫瘍などにおける血栓形成と血管損傷、さらに修復過程における血管新生の研究は臨床に深く關与する。その意味で、申請者の専攻する歯科・口腔外科学の臨床的応用性という点からも価値のある論文である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 31 年 2 月 27 日