

論文の内容の要旨

氏名：正 岡 鷹

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：血液凝固第IX因子由来ペプチドは複数の細胞内シグナル伝達系を抑制する

【目的】

血液凝固第IX因子（FIX）は血液凝固に必須のタンパクである。血漿中のFIXはN末端側の軽鎖、C末端側の重鎖と、それらを繋ぐ activation peptide から構成される。FIXは凝固時に activation peptide が切断されることにより活性化する。活性化される前のFIXには機能がないと考えられていたが、私の研究室では、FIXは凝固反応で働くのみならず、細胞に対する作用があることを発見した。その機能は activation peptide に局在し、細胞間接着の強化、細胞膜上脂質ラフトの集積抑制、エンドサイトーシスの抑制など多岐にわたる。動物モデルを用いた実験では、化学合成された activation peptide (F9AP) の静脈内投与は、敗血症や脳挫傷での血管透過性を強く抑制し、予後の改善をもたらした。私は、現在深刻な事態を引き起こしている新型コロナウイルス感染症で生じる急性呼吸窮迫症候群で、Interleukin-6 (IL-6) 等のサイトカインや凝固因子である thrombin などの複数因子が活性化し、肺血管の透過性が亢進していることに注目した。脂質ラフトにはさまざまな種類の受容体が集合しており、多数の細胞外液性因子のシグナルが細胞内に入る玄関口といえる。従って、脂質ラフトの形成を抑制すれば複数の受容体を介するシグナル伝達を同時に抑制することができ、複雑な病態の治療に有効な可能性がある。本研究では、F9APがIL-6とthrombinの細胞内シグナルに及ぼす影響を検討する。

【方法】

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）の培養液中に10 pmol/mlのF9APを添加し、IL-6やthrombinの刺激によって細胞に引き起こされる現象にF9APが及ぼす影響を、細胞免疫染色法やウェスタンブロット法を用いて評価した。

【結果】

F9APの培養液中への添加は、Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) タンパクの核内分布を抑制した。培養液中に、可溶性IL-6受容体（sIL-6R）を加えない実験系において、IL-6を添加してもSTAT3タンパクのリン酸化は起きず、F9APの添加によるリン酸化への影響も認められなかった。しかし、STAT3の核への移行が観察され、F9APはそれを抑制した。また、培養液中にthrombinを添加すると、ストレス・ファイバーの形成が亢進し、F9APはそれを抑制した。

【結論】

F9APは、IL-6のシグナルを核内に伝えるSTAT3タンパクが核内へ移行するのを抑制するだけでなく、IL-6-STAT3系とは表現型が異なるthrombinによる反応も抑制した。この結果は、F9APによる治療が複数のシグナル伝達経路を同時に遮断することにより、ARDS等の重症疾患で制御困難に陥った細胞内シグナル伝達を鎮静化できる可能性を示唆した。