

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主 査) 教授 羽 尾 裕 之

(副 査) 教授 松 本 太 郎 教授 中 村 英 樹

教授 榎 島 誠

血液凝固第IX因子 (FIX)は activation peptide (F9AP)が切断されて活性化するが、F9AP の切断前にも FIX は細胞接着や受容体の集合体である脂質ラフトの集積抑制、細胞遊走能の制御などの機能があることが明らかとなってきた。これまで F9AP の機能制御によって、脳挫傷や敗血症、悪性腫瘍に対する治療効果が期待できる基礎研究成果も報告されている。

本研究は F9AP の更なる分子メカニズムの解析のため、培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cell: HUVEC)を用いて、炎症性サイトカインや thrombin による JAK/STAT 系、Rho/Rock 系シグナル伝達経路への影響を in vitro で検討した基礎研究である。

0.2%ウシ胎児血清存在下に培養・継代した HUVEC に化学的に合成した 10 pmol/ml の F9AP を添加したところ、脂質ラフトに結合する Cholera toxin B subunit の細胞膜における集積を抑制した。さらに蛍光免疫染色および共焦点レーザー顕微鏡を用いた観察で、F9AP は JAK/STAT 系の活性化シグナル伝達物質である Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)の核内での分布を抑制した。JAK を活性化する Interleukin (IL)-6 添加によって HUVEC における STAT3 の核内集積が認められたが、F9AP は蛍光免疫染色の蛍光強度の測定により STAT3 の核内集積が抑制されていた。さらに凝固反応における液性因子である thrombin により細胞骨格蛋白であるアクチン線維の増加と細胞の収縮が認められ、この現象は F9AP によって抑制された。一方で thrombin は STAT3 の蛋白分布の変化を来さず、IL-6 は細胞骨格蛋白の増加や細胞形態に影響は見られなかった。

本研究で FIX の F9AP が STAT3 の核内移行による JAK/STAT 系のシグナル伝達のみならず、JAK/STAT 系とは独立して thrombin による Rho/Rock 系シグナル伝達も抑制する可能性が示唆された。F9AP が重症感染症などで引き起こされるサイトカインストームなどにおいて有効な治療戦略の一つとなる可能性が示唆され、医学的に意義のある研究内容であると考えられる。

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

令和 5 年 2 月 22 日