

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門	生体情報学
学籍番号	15D746	氏名	劉文華
論文題目	Coagulation factor XI induces Ca ²⁺ response and accelerates cell migration in vascular smooth muscle cells via proteinase-activated receptor 1		

(論文要旨)

活性化型血液凝固第XI因子 (FXIa) はセリンプロテイナーゼであり、内因系凝固開始経路において重要な役割を果たす。第XI因子欠損マウスの解析から第XI因子が動脈硬化に寄与することが示唆されている。しかしながら、その基盤となるメカニズムには不明な点がある。セリンプロテイナーゼであるトロンビン、第VII因子、第X因子はプロテイナーゼ活性化型受容体1 (PAR₁) を介して血管平滑筋作用を発揮することが報告されている。本研究では、FXIaがPAR₁を介して血管平滑筋作用を発揮するという仮説を立て、培養平滑筋細胞を用いて検証した。Fura-2 蛍光測定によって、ラット胎児大動脈平滑筋細胞 A7r5 細胞において FXIa が細胞内カルシウムシグナルを発生させることが明らかとなった。このカルシウムシグナルの発生には、細胞内貯蔵部からのカルシウム放出より細胞外からのカルシウム流入がより重要な役割を果たす。FXIa が引き起こすカルシウムシグナルは PAR₁ 拮抗薬アトパクサおよびプロテイナーゼ阻害剤 4-アミジノフェニルメタンスルホニルフルオライド (p-APMSF) の前処置によって消失した。PAR₁ 欠損マウス由来の胚線維芽細胞においても FXIa が引き起こすカルシウムシグナルは消失した。組換え蛋白質を用いた細胞外切断実験から、FXIa は、PAR₁ アゴニストであるトロンビンと同様の部位 (R45/S46) で、PAR₁ 細胞外領域を切断することが明らかとなった。FXIa が引き起こすカルシウム流入は、L型カルシウムチャネル阻害剤ジルチアゼムの前処置および siRNA の導入による Cav1.2 の発現抑制により阻害された。さらに、FXIa が引き起こすカルシウム流入は、プロテインキナーゼ C 阻害剤 GF109203X およびロトレリンによっても抑制された。創傷治癒実験において、FXIa は細胞遊走速度をコントロールの 2.46 倍に促進した。この遊走促進作用の一部はアトパクサおよびジルチアゼムによって抑制された。以上の結果から、FXIa は、血管平滑筋細胞において、主に PAR₁/Cav1.2 を介したカルシウム流入により、細胞内カルシウムシグナルを発生させ、細胞遊走を加速すると結論付けられる。本研究は、FXIa が血管平滑筋に直接に細胞作用を発揮する証拠を初めて提示するものである。

掲 載 誌 名	American Journal of Physiology-Cell Physiology 平成30年12月21日現在印刷中		
(公表予定) 掲 載 年 月	オンライン公表 平成30年12月19日	出版社(等)名	American Physiological Society
Peer Review	有		無

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。