九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Activated Factor X Inhibition Ameliorates NF-κB-IL-6–Mediated Perivascular Inflammation and Pulmonary Hypertension

今給黎, 智美

https://hdl.handle.net/2324/7443305

出版情報：Kyushu University, 2025, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© 2025 The Authors.

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

氏　　名	今給黎　智美
論　文　名	Activated Factor X Inhibition Ameliorates NF-κB-IL-6 -Mediated Perivascular Inflammation and Pulmonary Hypertension （凝固第10因子の慢性阻害はNF-κB、IL-6を介した炎症性反応を抑制し肺高血圧症を改善する）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　塩瀬　明 副　査　　九州大学　　教授　　山浦　健 副　査　　九州大学　　教授　　國﨑　祐哉

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

背景：肺高血圧症(PH)は小肺動脈の血管攣縮、リモデリング、血栓などの複数因子を悪化させながら最終的には肺血管抵抗上昇を来す疾患である。PH患者肺病理像では肺動脈平滑筋細胞(PASMC)の過増殖による血管リモデリング像が見られ、その増殖には炎症性サイトカインであるIL-6によるMAPK経路の活性化が関わっている。ここ最近、凝固系第10因子がプロテアーゼ活性化受容体(PARs)を介して、ヒト動脈平滑筋細胞などにおいて炎症性反応細胞にて炎症性サイトカインの産生を誘発し、細胞増殖を誘導することが分かってきた。また筆者らの研究室や他論文にて肺動脈平滑筋細胞においてもPARsの存在が示されており、その阻害で肺高血圧症の改善を得られることが分かってきた。本研究では、FXaが肺動脈平滑筋細胞(PASMC)においてIL-6, MCP-1などの炎症性サイトカインを介して細胞増殖を誘導し、肺血管のリモデリングと PH の進行につながる可能性があると仮定し、MCTを用いて作成したPHラットモデルに対してFXaを慢性的に阻害する実験と、PASMCを用いてFXaの刺激による反応や経路を調べる実験を行うこととした。
結果：モノクロタリン(MCT)誘発PHのラットモデルを用いて、血行動態パラメータ、右室(RV)肥大、血管リモデリングに対する選択的FXa阻害剤エドキサバンの効果を検討した。MCT曝露ラットは、注射後21日目に血漿中FXa濃度および肺のIL-6 mRNAが有意に上昇し、右室収縮期血圧(RVSP)、肺血管抵抗指数(TPRI)および血管リモデリングの増悪を認めた。エドキサバンの経口投与は、MCTラットモデルの肺におけるNF-κB活性化および肺組織のIL-6 mRNA発現を有意に低下させ、21日目のRVSP、RV/LV＋S、TPVRI、血管リモデリングおよびマクロファージの蓄積を有意に改善した。健常者から分離した培養肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs)では、FXaの刺激にて、IL-6, MCP-1, PAI-1のmRNA発現の上昇、ERK１/2のリン酸化の亢進を来たし、細胞増殖を誘導した。PAR1を阻害した上で同様のFXa刺激を行うと、前述の３つの炎症性マーカの上昇、ERK１/２のリン酸化、ヒトPASMCsの増殖が優位に抑制された。
考察：FXaはPHの発症においてPAR1を介した炎症性反応の後、肺血管平滑筋細胞を増殖させ、肺血管のリモデリングに関与していると考えられた。FXaの阻害は、PAR1を介した炎症反応を抑制することにより、実験的PHおよび肺血管リモデリングを改善し、FXaがPH治療のターゲットとなる可能性を示した。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。
よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。