

学位論文審査の要旨

学位申請者	中山 萌絵香 理学専攻 2017年度生		論文題目	アネキシンA4の血液凝固内因系経路の阻害機構
審査委員	主 査:	相川 京子 教授	インター ネット 公表	学位論文の全文公表の可否 : 否
	副 査:	鷹野 景子 教授		「否」の場合の理由
	副 査:	森 義仁 教授		<input type="checkbox"/> ア. 当該論文に立体形状による表現を含む
	審査委員:	宮本 泰則 准教授		<input type="checkbox"/> イ. 著作権や個人情報に係る制約がある
	審査委員:	笠原 浩二 副室長 (東京都医学総合研究所)		<input type="checkbox"/> ウ. 出版刊行されている、もしくは予定されている
学位名称	博士 (理学)	(Ph. D. in Science)		<input checked="" type="checkbox"/> エ. 学術ジャーナルへ掲載されている、もしくは予定されている
				<input type="checkbox"/> オ. 特許の申請がある、もしくは予定されている
				※本学学位規則に基づく学位論文全文の インターネット公表について

学位論文審査・内容の要旨

血液凝固反応は、外傷や血管損傷による失血を防ぐ止血反応として生体防御に大きな役割を果たす一方で、循環血中で起こると血栓症を引き起こし、心筋梗塞や脳卒中などの重篤な疾患を誘引する。血液中や血管内皮には凝固系の活性化を抑制し、血流を維持する様々な機構が存在しており、抗凝固タンパク質による血栓形成阻害もその一つである。血液凝固反応には内因系経路と外因系経路があり、内因系経路は止血反応に寄与せず、主に血栓形成に関与する。内因系経路はセリンプロテアーゼである血液凝固第XII因子 (FXII) が硫酸化糖脂質スルファチド (3-O-sulfated galactosylceramide)などの負電荷性物質に結合して活性化型FXII (FXIIa)に変換され、開始される。本学位論文では、ANXA4がFXIIの活性化過程を阻害し、血液凝固内因系経路を阻害する作用があることを発見し、その分子機構に関して解析を行っている。本審査委員会では、研究の独自性、新規性、当該分野の研究における貢献や発展性等の観点から本論文を審査し、以下の点を評価した。

- 1.スルファチドを用いて血液凝固内因系経路を活性化する新しい試験法を開発した。
- 2.ANXA4が、スルファチドによるFXIIの活性化と血漿における内因系経路活性化を共に阻害することを見出した。一方で、ANXA4はFXIIaのプロテアーゼ活性自体を阻害しないことも明らかにした。
- 3.プルダウンアッセイと、スルファチドリポソーム結合試験により、ANXA4とFXIIあるいはFXIIaは直接には結合しないが、FXIIのスルファチドリポソームへの結合とそれに続くFXIIaへの変換は、ANXA4により顕著に阻害されることがわかった。
- 4.種々の変異体ANXA4について野生型と活性を比較し、ANXA4のカルボキシ末端側のコアドメインを構成する4番目のフォールド構造が欠損すると、活性が完全に消失することが明らかにした。
- 5.ANXA4はFXIIのスルファチドへの接触を阻害することで、FXIIの活性化と血液凝固内因系経路を阻害することを明らかにした。
- 6.上記の知見とANXA4の立体構造の考察から、ANXA4はスルファチドに結合する際、二次元ラティス構造など、規則的で特殊な構造をスルファチド表面に形成することで、スルファチドとFXIIの接触を効果的に阻害する可能性が推定された。

本論文の内容の一部は、申請者を第一著者として、分子生物学関連書籍(英文)に査読付き原稿として、また血栓止血学領域の国際誌(英文)に査読付き原著論文として掲載が決定している。また申請者は、国内外の学術集会において口頭およびポスター形式により数回の発表を行なっている。

以上の審査を経て、本審査委員会は令和2年2月28日に行われた最終試験を合格と判定した。そして、英語での論文作成、学術集会での発表・質疑応答を行う能力も含めて、申請者は十分な研究能力を有しており、本学大学院人間文化創成科学研究科における博士(理学)、PhD in Scienceの学位を授与されるにふさわしいと判断した。