

炎症に関する複数の細胞内シグナル伝達系を同時に抑制するペプチド

医学部 社会医学系医学教育学分野 教授 日台智明

諸言

従来技術とその問題点

播種性血管内凝固症候群 (DIC) や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) のような複雑で自律的な病態の治療法は確立していない。複雑な病態では、多くの分子がネット状に関与しており、単一の原因分子を想定した治療法には限界がある。未知のシグナルも含めて、同時に複数のシグナルを抑制する方法が必要である。

本研究の目的

血液凝固第九因子 (FIX) は血液中に存在し、血液凝固に必須のタンパクである。これまでに我々は、FIXタンパクの一部である activation peptide に細胞膜上で脂質ラフトの凝集を妨げる効果があり、その合成ペプチド (F9AP) がいくつかの疾患モデル動物の治療に有効であることを報告した。本研究ではF9APが同時に複数の細胞内シグナル伝達を抑制できるか検討した。

Figure 1, 重症化による病態の変化と治療戦略

病態の原因となる少数の分子が同定できる場合は分子標的薬が有効であるが、反応の複雑化やネットワーク化が起きると治療は困難になる。

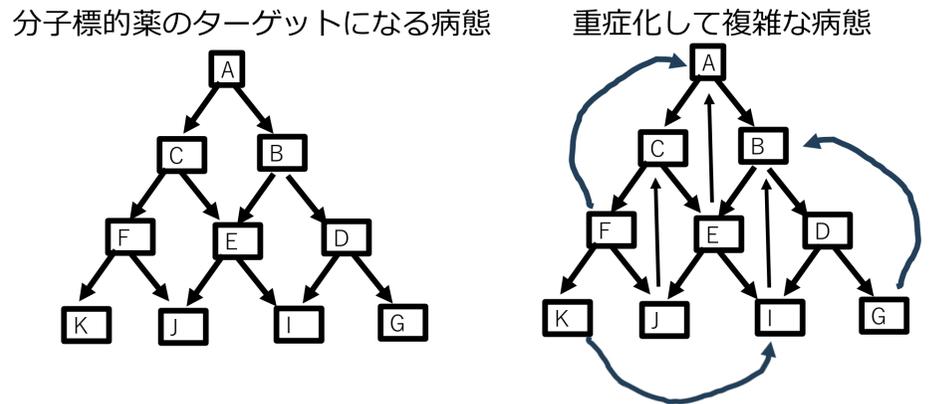


Figure 2, FIXのactivation peptide

FIXは凝固反応の過程でactivation peptideを切り離されて活性化する。

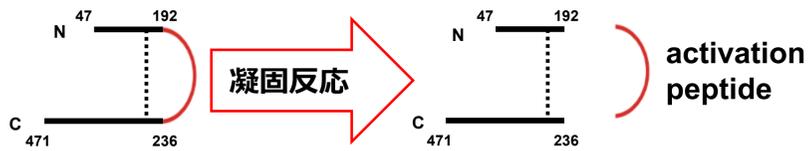


Figure 3, 脂質ラフトは細胞内情報伝達の玄関である

脂質ラフトは細胞膜の他の部位と脂質の組成が異なっている。多くの受容体タンパク (黄色) や受容体結合タンパクが局在している。

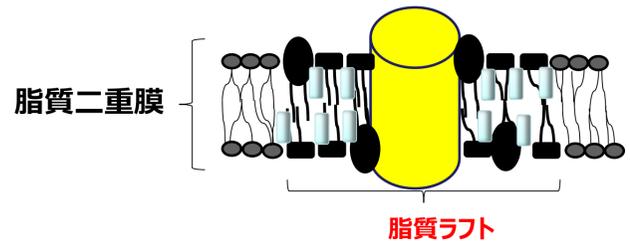


Figure 4, ARDS/DIC/sepsisモデルマウスのF9APによる治療

大腸菌毒素 (LPS) を用いたモデルマウスにF9AP (350 μg/kg) を静脈内投与した。肺水腫の評価のために、肺の湿重量を測定した。F9APにより肺水腫の発生が抑制された。

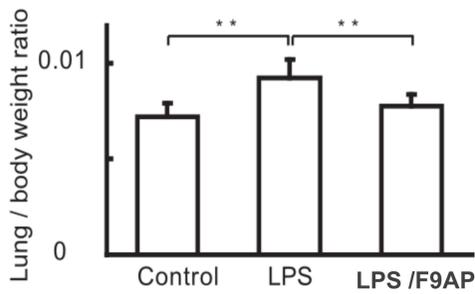
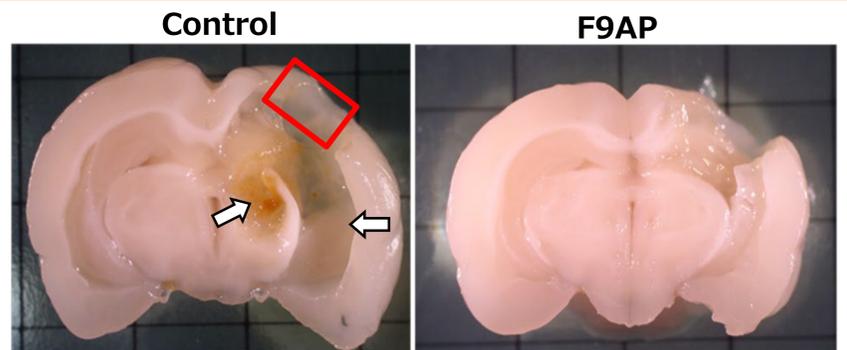


Figure 5, 脳挫傷モデルラットのF9APによる治療

赤い長方形で示したサイズの器具で打撲による脳挫傷を作製した。コントロールでは、一ヶ月後に、二次性炎症反応により白矢印で示したような大きな壊死巣ができる。F9APはこの反応を著しく抑制した。



結果

Figure 6, IL-6刺激時のSTAT3の細胞内局在への影響

培養血管内皮細胞に炎症を引き起こすIL-6を投与すると、JAK-STAT系を介して、炎症反応タンパクの転写因子STAT3 (緑) が核内に移行する。F9AP (10 pmol/mL)の投与は、この反応を抑制した。赤: beta actin, 青: 核

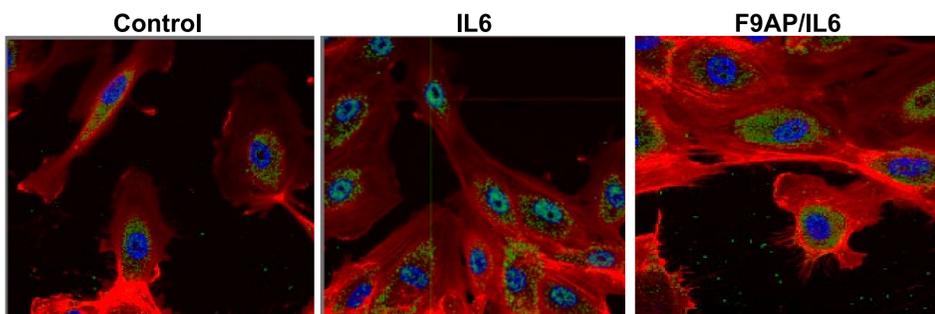
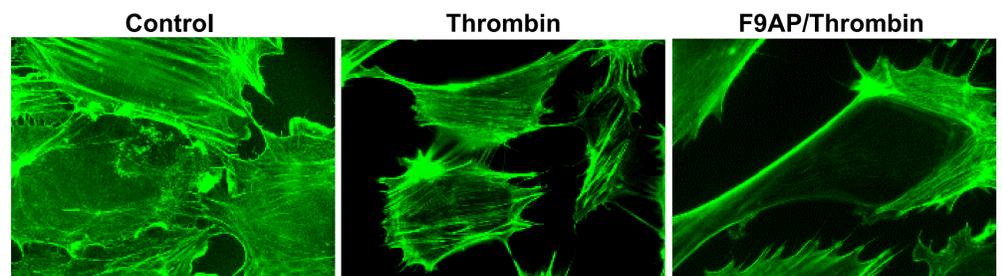


Figure 7, トロンビン刺激時のアクチンや細胞形態への影響

培養血管内皮細胞に凝固反応の最終段階にかかわるトロンビンを投与すると、Rho-Rock系を介して、細胞骨格のbeta actin (緑) がストレスファイバーを形成し、細胞は収縮して小さくなった。F9APの投与は、この反応を抑制した。



結論

FIX由来のペプチド (F9AP) は、炎症に関連するサイトカインであるIL-6の刺激による反応も、凝固反応に関連するトロンビン刺激による反応も抑制した。この性質は、ARDS/DIC/sepsisモデルや脳挫傷モデルにおいて、F9APが治療効果を示す理由を説明するばかりでなく、炎症と凝固が関与する他の疾患においても効果的である可能性を示唆している。

一つのペプチドで
複数の情報伝達系をブロック



6日(木) 13:00
ACA-A

複雑化した
炎症反応・凝固反応の
ネットワークにブレーキをかける

- ペプチドを静脈内投与するだけ
- ヒトタンパク由来だから安全
- *in vivo*で効果を確認済

NUBIC

