



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Modulatory Potential of Fuzapladib and Pentosan Polysulfate Sodium on Adhesion Molecules and Chemokine Receptors in canine endothelial cells
Author(s)	DARAWIROJ, Kanittha
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16947号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16947
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99792
Type	doctoral thesis
File Information	Kanittha_Darawiroj_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：DARAWIROJ Kanittha

審査委員	主査	教授	木	村	享	史
	副査	教授	池	中	良	徳
	副査	教授	奥	村	正	裕
	副査	講師	須	永	隆	文

学位論文題名

Modulatory Potential of Fuzapladib and Pentosan Polysulfate Sodium on Adhesion Molecules and Chemokine Receptors in canine endothelial cells
(犬血管内皮細胞におけるケモカイン受容体機能と接着因子発現に対する
フザブラジブおよびポリ硫酸ペントサンの干渉能)

炎症は血管と細胞が協調して誘導され、その過程で血管透過性の亢進、炎症誘発性メディエーターの放出、炎症組織への好中球の急速な集積が行われる。過度な炎症を抑制して臨床症状を改善させるため、炎症性メディエーター産生抑制とさらなる好中球流入制限、炎症細胞のアポトーシス誘導、細胞傷害性好中球エフェクター機能制御など、いくつかの薬理的戦略が提案されているなか、好中球の毛細血管への接着を抑制する薬剤が本邦で開発され、医学・獣医学を通して初めて LFA-1 阻害剤フザブラジブナトリウム水和物 (FZP) が抗炎症薬（犬用）として臨床適用されるようになった。ポリ硫酸ペントサン (PPS) は、セレクチンを介した接着を阻害するとされている、木材由来ヘミセルロースから誘導されるヘパリン様化合物であり、炎症発現時における好中球の組織浸潤を制御することが期待されている。これらの薬剤は臨床的かつ強力な抗炎症効果が認められているにもかかわらず、血管内皮細胞および好中球における接着分子およびケモカイン受容体経路に及ぼすより広範な影響、特に用量依存的な反応との関連については、十分に解明されていない。本論文では、犬由来血管内皮細胞と好中球を用いて、FZP の好中球接着機序の詳細を明らかにし、さらに抗炎症薬としての PPS の効果発現機構において好中球接着抑制効果を評価することを目的とした。

第 1 章では、FZP が転写レベルで P セレクチンを用量依存的に抑制した。しかし、E セレクチンと ICAM-1 への影響は限定的であった。タンパク質レベルでは、FZP は高濃度で犬血管内皮細胞 (CnA0EC) からの CXCL1 分泌を抑制する傾向がみられた。また、FZP は最高用量で好中球の L セレクチンと PSGL-1 mRNA の発現を低下させた。さらに、FZP は LFA-1 (CD11a サブユニット) の発現も抑制した。これらの結果から、

FZP は強固な接着過程ではなく、テザリングとローリング過程を調節していることが示唆された。これらの知見は、FZP の影響が LFA-1 阻害にとどまらず、セレクトイン関連経路にも及ぶことを示した。

第 2 章では、第 1 章で検証した FZP の作用機構における PPS の相対的な作用の有無を評価した。PPS は、CnAOEC の P-セレクトイン mRNA 発現を一貫して低下させた。一方、PPS の CnAOEC に対する E-セレクトイン、ICAM-1 mRNA 発現抑制、および CXCL1 タンパク質産生効果は最小限であった。培養犬好中球において、PPS は接着分子 mRNA 発現のわずかな変動を示したのみで、CD11a 表面タンパク質は変化させなかった。また、PPS が全ての処理濃度において、CnAOEC および培養犬好中球に対する細胞障害性がみられなかった。FZP と同様に、PPS でも機能的静的接着測定では有意な阻害は認められなかったことから、PPS の好中球浸潤抑制はインテグリンを介した強固な接着段階ではなく、セレクトインを介したテザリングおよびローリング段階を標的としていることが示唆された。

前述の 2 章の結果を定量的に比較することにより、FZP と PPS の作用メカニズムの特性の違いが明らかとなった。PPS は内皮細胞の調節に関して顕著な効力を示し、低濃度でも P-セレクトインの顕著なダウンレギュレーションを誘導した。一方、PPS の効果は好中球接着分子の発現には有意な変化を生じさせなかった。対照的に、FZP はより広範な活性スペクトルを示した。高濃度において、FZP は内皮細胞 (P-セレクトイン) と好中球 (L-セレクトイン、PSGL-1) の両方の接着標的をダウンレギュレーションさせた。つまり、PPS が非常に強力な内皮細胞特異的な接着抑制機能を有するのに対し、FZP は内皮細胞および好中球の両方においてローリング複合体を包括的に阻害することが示唆された。

以上の成績より、画期的な抗炎症薬である FZP のより詳細な抗炎症効果発現機序が解明され、それらの機序における別の抗炎症薬である PPS の好中球組織浸潤における相対的な効果発現機序が解明された。これらのことによって、FZP の適用および PPS の抗炎症薬としての臨床応用に関連する概念が解明され、今後の臨床的な適用に有益な情報が提供された。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Kanittha DARAWIROJ 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。