

# 学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 呼吸器内科学分野	氏 名	あさやま けんたろう 浅山 健太郎
<p>主論文の題名</p> <p>Protein S protects against allergic bronchial asthma by modulating Th1/Th2 balance</p> <p>主論文の要旨</p> <p>背景：気管支喘息は気道炎症、閉塞性変化、過敏性を特徴とする慢性疾患である。喘息に対する治療法は日々進歩しているが、依然として全世界に多数の患者が存在し今後も増加すると予想され、また喘息で死亡する者も少なくない。喘息には遺伝的・先天的要因のほか、アレルゲンや環境因子も病態に深く関わっている。2型ヘルパーT細胞（Th2）免疫応答は喘息の病態に重要な役割を果たしている。プロテインS（PS）は、主として肝臓にて産生および分泌される分子量69 kDaのビタミンK依存性糖タンパク質であり、抗凝固・抗炎症・抗アポトーシス作用を有する。我々はこのプロテインSに注目し、気管支喘息の病態に与える影響を評価した。</p> <p>方法：プロテインS過剰発現トランスジェニックマウスを作製し、野生型マウスと比較した。両群のマウスをovalbumin（OVA）感作し、卵白アルブミンで喘息を誘発した。これらのマウスについて血漿中の各種炎症マーカーの評価や、肺組織の病理学的評価を行った。また三重大学病院に通院している成人の気管支喘息患者および健常対照者において、血中の総プロテインS濃度および活性型プロテインSの濃度を測定した。</p> <p>結果：気管支喘息患者ではプロテインS血中濃度は健常対照群と比較して有意に下降していた。プロテインSトランスジェニックマウスは野生型と比較して、気道過敏性が減少し、肺組織への炎症細胞浸潤が低減し、Th2サイトカインおよび免疫グロブリンE（IgE）濃度の有意な減少を示した。また外因性ヒトプロテインSを投与することで野生型マウスの気道過敏性およびTh2媒介性炎症を対照群と比較して減少させた。ヒトプロテインSは樹状細胞から1型ヘルパーT細胞（Th1）サイトカイン（IL-12、TNF-<math>\alpha</math>）の分泌を促進し、Th1 / Th2バランスをTh1側へ誘導した。</p> <p>結論：これらの知見は、アレルギー性気管支喘息の病態に対するプロテインSの強力な保護活性を示唆しており、疾患治療に対する潜在的な有用性を示唆している。</p>			