

学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

所 属	Department of Immunology 甲 Mie University Graduate School of Medicine	氏 名	Chelakkot Govindalayathil Ayshwarya Lakshmi
-----	---	-----	--

主論文の題名

Protein S exacerbates alcoholic hepatitis by stimulating liver natural killer T cells

(プロテイン S は肝 NKT 細胞を刺激することで、アルコール性肝炎を増悪する)

Ayshwarya-Lakshmi Chelakkot - Govindalayathil, Rumi Mifuji - Moroka, Corina
N D'Alessandro - Gabazza, Masaaki Toda, Yoshikazu Matsuda, Paloma Gil -
Bernabe, Ziaurahman Roen, Taro Yasuma, Yutaka Yano, Esteban C Gabazza,
Motoh Iwasa, Yoshiyuki Takei

Journal of Thrombosis and Haemostasis 2015 13(1): 142-154.

主論文の要約

導入

アルコールを大量摂取するとアルコール性肝炎が発症し、さらにアルコール性肝線維症、アルコール性肝硬変へと進行する。肝臓は凝固系因子、抗凝固因子の多くを産生する器官であり、肝臓の障害は血液凝固系に影響を与える。

プロテイン S は活性化プロテイン C の補酵素として働き、凝固系の活性型第 V 因子、活性型第 VIII 因子を分解、不活化して抗凝固作用を示す。さらに、プロテイン S は TAM 受容体に結合し、炎症反応、細胞増殖、アポトーシスを調節する役割を示すことが知られている。

背景

慢性肝障害の患者では血中プロテイン S レベルが低下することが報告されているが、アルコール性肝障害における機能は不明である。

目的

われわれは、急性アルコール性肝障害におけるプロテイン S の機能を明らかにするため、ヒトプロテイン S トランスジェニック (hPS-TG) マウスを作製し、アルコール投

与による影響を野生型 (WT) マウスと比較し検討した。

方法

hPS-TG マウスを作製し、エタノールを 12 時間毎に計 3 回腹腔内投与し、6 時間後に肝臓、血液を採取し、肝炎症マーカー、炎症性サイトカインの発現等を RT-PCR 法、ELISA 法によって解析した。肝臓の一部は組織標本として脂肪肝の程度、炎症の程度を解析した。また、マウス肝臓から、肝 NKT 細胞、肝実質細胞を採取し、試験管内の解析に用いた。

結果

肝機能テスト、肝組織炎症性サイトカインレベル、脂肪肝の程度が WT マウスに比べ、hPS-TG マウスで有意に悪化していた。また、hPS-TG マウスでは肝 NKT 細胞が活性化し、そのアポトーシスが抑制されていることが明らかになった。CD1d 中和抗体によってエタノールによる細胞障害は抑制された。プロテイン S siRNA 投与、抗プロテイン S 抗体投与によって対照群と比べアルコール性肝障害は有意に軽減した。患者の血中プロテイン S レベル、肝臓でのプロテイン S および CD1d の発現も健常人に比べ増加していた。

考察

アルコールによって肝 NKT 細胞は肝実質細胞の発現する CD1d をリガンドとして活性化し、炎症性サイトカインを分泌し、さらに他の炎症細胞を活性化することによって肝障害の中心的な役割を担っていると考えられる。プロテイン S は肝 NKT 細胞上の TAM 受容体に結合し、NKT 細胞の活性化に伴うアポトーシスを抑制し、肝障害を増悪させる機能を持つことが明らかになった。

結論

プロテイン S は活性化した NKT 細胞のアポトーシスを抑制することにより、急性アルコール性肝障害の発症に関与していることが示された。