

## Hepatic stellate cells secrete WFA+-M2BP; its role in biological interactions with Kupffer cells

別城, 悠樹

<https://hdl.handle.net/2324/1831401>

---

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：別城 悠樹

論 文 名：Hepatic stellate cells secrete WFA<sup>+</sup>-M2BP; its role in biological interactions with Kupffer cells

(臨床検体を用いた肝線維化マーカー WFA<sup>+</sup>-M2BP の分泌細胞の同定と機能についての検討)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

**背景:** 肝星細胞の活性化はクッパー細胞によって調整され、肝線維化において中心的な役割を果たしている。Wisteria floribunda agglutinin 陽性 Mac-2 結合タンパク質 (WFA<sup>+</sup>-M2BP) は最近、肝線維化の血清マーカーとして同定された。WFA<sup>+</sup>-M2BP は Mac-2 のリガンドとして同定された糖鎖タンパクであるが、肝線維化における WFA<sup>+</sup>-M2BP の役割は不明である。

**方法:** 肝硬変を有する 5 人、慢性肝炎を有する 5 人、及び肝線維化を有さない 5 人の患者から肝組織標本を得た。WFA<sup>+</sup>-M2BP の動態を、組織学的及び、肝構成細胞の培養系を用いて評価した。肝構成細胞は、肝星細胞、クッパー細胞、内皮細胞、胆管上皮細胞、及び肝細胞に分けて培養系で評価した。WFA<sup>+</sup>-M2BP の作用は western blot 法にて評価した。

**結果:** 肝組織における WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性細胞数は、線維化ステージの進行に伴って増加した。WFA<sup>+</sup>-M2BP 陽性細胞数は、線維化ステージ F0 と F1-2 (P = 0.012)、線維化ステージ F1-2 と 3-4 (P < 0.001) の間に有意差を認めた。肝構成細胞の培養系を用いてサンドイッチ免疫アッセイで評価したところ、WFA<sup>+</sup>-M2BP は肝星細胞より分泌されていた。ヒト肝星細胞株である LX-2 の細胞を用いた検討でも同様に WFA<sup>+</sup>-M2BP の分泌を認めた。肝組織の免疫組織化学染色では、WFA<sup>+</sup>-M2BP は Mac-2 を発現するクッパー細胞に局在していた。western blot による検討では、WFA<sup>+</sup>-M2BP の添加によりクッパー細胞における Mac-2 発現増加を認めた。肝星細胞をクッパー細胞と共培養すると  $\alpha$ -SMA 発現の増加を認めたが、siRNA により Mac-2 をノックダウンしたクッパー細胞との共培養では、肝星細胞の  $\alpha$ -SMA 発現増加は認めなかった。

**結論:** 肝星細胞から分泌される WFA<sup>+</sup>-M2BP はクッパー細胞の Mac-2 発現を誘導し、この Mac-2 は肝星細胞を活性化する。