

# The farnesyltransferase inhibitor tipifarnib protects against autoimmune hepatitis induced by Concanavalin A

郭, 婕

<https://hdl.handle.net/2324/4474968>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : (c) 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

氏 名：郭 婕

論 文 名：The farnesyltransferase inhibitor tipifarnib protects against autoimmune hepatitis induced by Concanavalin A

(自己免疫性肝炎モデルに対するファルネシル化の効果の検討)

区 分：甲

## 論 文 内 容 の 要 旨

肝移植を除いて、自己免疫性肝炎（AIH）の効果的な治療法は確立されていません。AIHの治療におけるファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTI）の役割とメカニズムについてはほとんど知られていない。したがって、肝炎のコンカナバリン A（Con A）誘発モデルにおける FTI、tipifarnib の特定の役割を調査しました。ティピファルニブ（10 mg / kg、腹腔内注射）の効果は、組織学的、生化学的、および免疫学的分析により、Con A（20 mg / kg、静脈内注射）チャレンジマウスで研究されました。ティピファルニブ処理マウスをリン酸緩衝生理食塩水（PBS）処理マウスと比較しました。Con A は、血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベルの増加と顕著な組織学的変化を特徴とする肝障害を引き起こしました。増加した血清 ALT、インターロイキン 6、またはインターフェロン- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）レベルは 2 または 8 時間で観察されました。Con A 投与後 2 時間の腫瘍壊死因子- $\alpha$  レベルは、チピファルニブ群で有意に減少しました。ティピファルニブはまた、肝臓および脾臓における CD4 + 細胞（CD8 + T 細胞ではない）の Con A 誘発活性化を抑制し、肝臓の Con A 誘発ナチュラルキラー T（NKT）細胞の減少を逆転させました。ティピファルニブは、Con A 投与後 2 時間で、肝臓における CD4 + T 細胞（CD8 + T および NKT 細胞ではない）からの IFN- $\gamma$  産生および STAT1 リン酸化を有意に阻害しました。ティピファルニブは、インビトロでの Con A 注射の 48 時間後に脾臓 CD4 + T 細胞による IFN- $\gamma$  産生を有意に阻害した。ティピファルニブは、Con A 投与によって誘発されたファルネシル化タンパク質の発現も阻害しました。結論として、チピファルニブは、STAT1 リン酸化のダウンレギュレーションにより、Con A 誘発 CD4 + T 細胞活性化に由来する IFN- $\gamma$  を阻害しました。