



東北大学



報道機関各位

2014年5月19日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学災害科学国際研究所

デング出血熱において炎症と凝固系の相互作用を示す マーカータンパク質を発見

-オステオポンチンと切断型オステオポンチンの上昇が重症期と回復期の指標となる-

【研究概要】

東北大学災害科学国際研究所（大学院医学系研究科感染病態学分野兼務）の服部俊夫（はっとり としお）教授らのグループは、デングウイルス感染症^{注1}（通称：デング熱）の急性期において、血中のオステオポンチン^{注2}濃度が上昇し、症状の回復期では、血液凝固に関与する酵素トロンビン^{注3}によって切断されたオステオポンチンの血中濃度が上昇することを発見しました。これらの新たな知見により、オステオポンチンがデング出血熱において炎症と凝固系の相互作用を示す指標タンパク質（クロストークマーカー）となることが明らかになりました。これにより、新たな診断・治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究結果は、5月14日（日本時間5月15日）公開のThrombosis Research誌（電子版）に掲載されました。

【研究内容】

デング熱は世界で年間5千万人以上が発症するウイルス性感染症です。その患者の一部はデング出血熱となり、重症化し、約2%は死亡に至ることが知られています。しかし、感染による炎症が血小板減少や血漿漏出などの凝固異常を生じ、ショック死に至るメカニズムは明らかにされていませんでした。服部教授らは、炎症タンパクであるオステオポンチンに注目し、オステオポンチンがトロンビンによって切断される量を測定することにより、それがデング熱における炎症と凝固系の相互作用を示す指標タンパク質（クロストークマーカー）となることを明らかにしました。

服部教授らは、マニラのサンラザロ病院に入院した、デング熱及びデング出血熱患者の血漿を用いて、オステオポンチン、切断型オステオポンチン、凝固・線溶マーカーとしてのトロンビン-アンチトロンビン III 複合体^{注4}（thrombin-antithrombin complex: TAT）などを測定しました。

重症期の患者の血漿ではこれらのマーカーは上昇し、回復期の患者の血漿ではオステオポンチンと TAT は急減しましたが、切断型オステオポンチンだけは著明な上昇がみられました。オステオポンチンはフェリチン^{注5}などの炎症マーカーと正の相関が見られ、重症期における炎症の指標と成り得ることが分かりました。しかし一方で、回復期における切断型オステオポンチンの上昇は凝固系活性化のマーカーである TAT とは逆相関していました。

これは、炎症と同時期に凝固系が活性化され、その結果、切断型オステオポンチンが増加したと考えられます。これらの事実より、免疫の増強作用のあるオステオポンチンが、炎症の場でトロンビンにより切断され、別の炎症分子に結合できる事が知られる切断型オステオポンチンに変換されることが示されました。また回復期に、この切断型オステオポンチンが他の疾患では観察できない程に著増することがわかりました。よって、オステオポンチンは Dengue 出血熱において炎症と凝固系の相互作用を示すマーカータンパク質として有用であることが明らかになりました。

この発見は、Dengue 出血熱における炎症と凝固の双方が起こる際の動態メカニズムを知る上で重要な所見であり、今後診断・治療への応用が期待されます。

本研究は日本学術振興会基盤 A (海外学術調査)、災害科学研究所・特別研究費、米国 NIH、及び北海道大学人獣共通感染症センターによる共同研究予算によってサポートされました。

【用語説明】

- 注1. Dengue ウイルス感染症：Dengue 熱とも呼ばれ、ヤブ蚊によって媒介される。患者は、発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、はしかの症状に似た皮膚発疹などの症状を示す。重症化すると Dengue 出血熱に発展し、生命を脅かす場合もある。
- 注2. オステオポンチン (OPN)：OPN は糖タンパク質の1種で、初めは骨基質に存在するタンパク質として同定されたが、後に、乳汁、胎盤、尿、白血球、腎臓などの正常組織、およびいくつかの腫瘍組織にも存在することが明らかになった。細胞接着・遊走・増殖、癌転移、血管新生、骨吸収等に関与することが知られている。中央部にはトロンビンによる切断部位が存在している。
- 注3. トロンビン：トロンビンは、特定のアミノ酸配列を持つタンパク質を切断する酵素である。血管が損傷した際に活性化され、血液凝固において重要な役割を果たす。
- 注4. トロンビン-アンチトロンビン複合体：凝固系が活性化されると、トロンビンが生成される。生成されたトロンビンは直ちに、アンチトロンビン III (AT III) と複合体 (TAT) を形成することにより不活化される。したがって、血中の TAT を検出することは凝固系活性化の指標となる。
- 注5. フェリチン：全ての細胞に存在する鉄貯蔵タンパク質で、血中のフェリチンは急性・慢性感染症の炎症マーカーとして知られている。

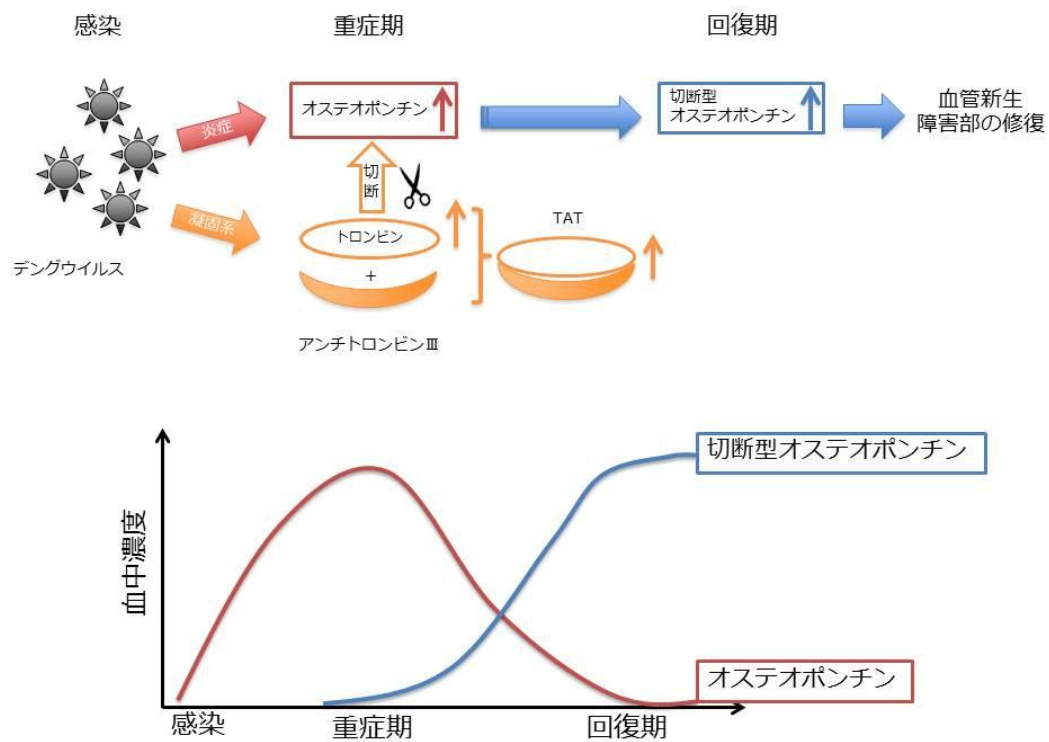


図 1. 炎症と凝固系のクロストークとオステオポンチンの血中濃度変化の概念図

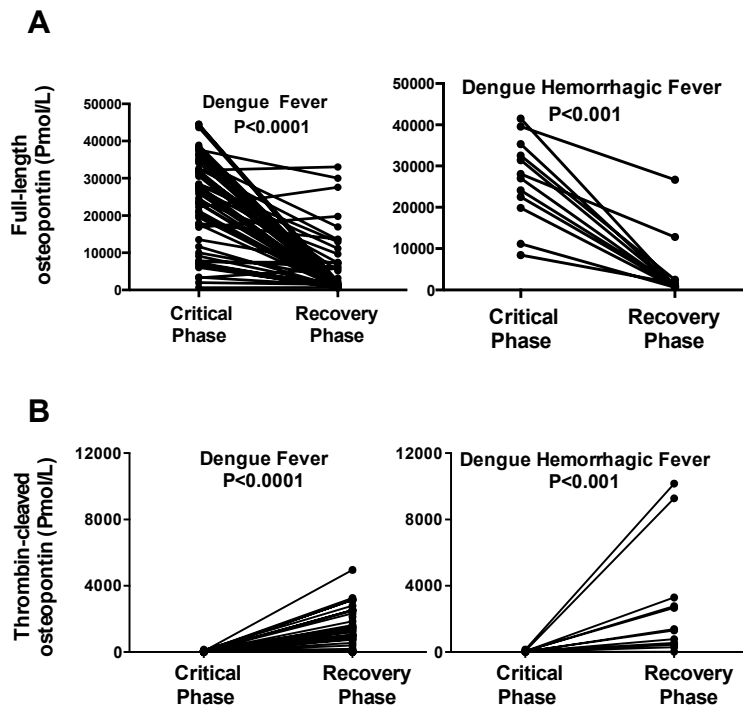


図 2. 重症期および回復期におけるオステオポンチン及びその切断型の血中濃度

【論文題目】

Elevated Levels of Full-Length and Thrombin-Cleaved Osteopontin During Acute Dengue Virus Infection are Associated with Coagulation Abnormalities
(Thrombosis Research)

「急性デングウイルス感染症において血漿オステオポンチンおよびそのトロロンビン切断型が上昇し、凝固異常と相関する。」

Thrombosis Research: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.003>

【お問い合わせ先】

東北大学災害科学国際研究所

災害感染症学分野

教授 服部 俊夫 (はっとり としお)

電話番号：022-717-8220

Eメール：toshatto@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

ファックス：022-717-8187

Eメール：hinada@m.tohoku.ac.jp