

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-141	B-540	23-271	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
TXNIP in liver sinusoidal endothelial cells ameliorates alcohol-associated liver disease via nitric oxide production. 類洞内皮細胞の TXNIP は一酸化窒素の産生を介してアルコール関連肝疾患を改善する			
<b>執筆者</b>			
Jung E, Baek EB, Hong EJ, Kang JH, Park S, Park S, Hong EJ, Cho YE, Ko JW, Won YS, Kwon HJ.			
<b>掲載誌</b>			
Int J Biol Sci. 2024; 20(2):606-620. doi: 10.7150/ijbs.90781.			
<b>キーワード</b>			PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、eNOS、肝類洞内皮細胞、NO、TXNIP、TAK1			38169654
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b> アルコール関連肝疾患 (ALD) の進展や病因については比較的良く理解されているが、正確な ALD 発症機序は不明な点が残されている。ALD で肝類洞内皮細胞 (LSEC) の分化と機能の調節不全が報告されている。一酸化窒素 (NO) 産生の障害は LSEC の毛細血管化 (capillarization) と機能不全を促進してクッパー細胞と肝星細胞の活性化を生じ、肝細胞の損傷につながる。しかし、ALD での NO 産生の機序は分かっていない。酸化還元恒常性の重要な調節因子であるチオレドキシン相互作用タンパク質 (TXNIP, thioredoxin-interacting protein) は、いくつかの研究から ALD の発症機序に関与していることが示唆されている。また、TXNIP は内皮 NO 合成酵素である eNOS 活性を抑制することが示されている。しかし、肝疾患進展における LSEC の TXNIP の役割は良く分かっていない。本研究は、内皮細胞 NO 産生における TXNIP の役割と ALD の進展におけるその効果について検討した。</p> <p><b>方法:</b> ヒトでの実験は ALD 患者から採取した肝試料を使用した。動物実験には以下のマウスを使用した: TXNIP 欠損 (<i>Txnip</i><sup>-/-</sup>)、マクロファージ特異的 TXNIP 欠損 (<i>Txnip</i><sup>ΔMac</sup>)、内皮細胞特異的 TXNIP 欠損 (<i>Txnip</i><sup>ΔEC</sup>) マウス。マウスのエタノール負荷は、4%エタノール Lieber-DeCarli 液体飼料で 1 年間あるいは 4 週間投与した。TAK1 阻害剤 NG25 は 5 mg/kg を腹腔内投与した。肝細胞組織タンパク質は免疫組織化学法と免疫蛍光組織化学法で評価した。In vitro の実験には、マウスから調製した初代肝細胞とヒト LSEC 株 TMNK-1 細胞を使用した。NO は NO assay kit で測定し、LSEC の遺伝子発現は RNAseq 分析で、タンパク質相互作用は免疫沈降法で解析した。</p> <p><b>結果:</b> ALD 患者肝試料とエタノール負荷マウスで肝 TXNIP 発現が増加していた。<i>Txnip</i><sup>ΔEC</sup> マウスではアルコールによる肝障害、炎症、線維化、肝細胞がん発生が悪化した。<i>Txnip</i><sup>ΔEC</sup> マウスでは LSEC の毛細血管化、NO 産生低下、炎症促進性サイトカインと接着分子の遊離が増加し、一方、TMNK-1 細胞での <i>Txnip</i> 過剰発現は反対の効果を生じた。TXNIP は TGF-β1 活性化キナーゼ 1 (TAK1) と相互作用し、その後 TAK1 経路を抑制した。<i>Txnip</i><sup>-/-</sup> マウスの RNAseq 分析で TXNIP の TAK1 と MAPK 経路との相互作用が示された。<i>Txnip</i><sup>ΔEC</sup> マウスの TAK1 活性化の阻害は NO 産生を回復して炎症性サイトカインレベルを低下し、それによって肝障害と炎症が阻止された。</p> <p><b>結論:</b> 本研究の結果は、TXNIP は TAK1 と JNK 情報との相互作用を介して、LSEC 表現型と機能を維持し、ALD の進展に対して防御作用をもたらすことを示している。LSEC での TXNIP 発現は ALD 改善効果で保護的役割を果たすことが示唆され、TXNIP 発現の増強は ALD の有効な治療手段になると考えられる。</p>			