

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-540	20-230	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
<p>Hepatic protein-tyrosine phosphatase 1B disruption and pharmacological inhibition attenuate ethanol-induced oxidative stress and ameliorate alcoholic liver disease in mice. マウスで肝臓チロシン脱リン酸化酵素 1B の欠損と薬理的阻害はエタノールによる酸化ストレスを軽減し、アルコール性肝疾患を改善する</p>		
執筆者		
Hsu MF, Koike S, Mello A, Nagy LE, Haj FG.		
掲載誌		
Redox Biol. 2020; 36:101658. doi: 10.1016/j.redox.2020.101658.		
キーワード		PMID:
アルコール性肝疾患、酸化ストレス、チロシン脱リン酸化酵素 1B、DPM-1001、肝細胞、炎症、脂肪症		32769011
要旨		
<p>目的: 現在のアルコール性肝疾患 (ALD) の治療で主力なのはアルコールの断酒であり、このことから、新たな薬物療法の進展が必要とされている。ALD の病理の基礎をなす複雑な機序の理解は、新たな標的を同定し、その機序を基にした効果的な治療介入を進展させるために重要である。チロシン脱リン酸化酵素 1B (PTP1B) は、広く発現している非受容体型脱リン酸化酵素で、多様な情報伝達を制御している。PTP1B 欠損が、いくつかの肝障害モデルで防御効果を示すことが報告されており、ALD での PTP1B の役割が示唆される。しかし、PTP1B の ALD での機序や治療標的としての適合性は良く分かっていない。本研究は、ALD での PTP1B の分子機序について、PTP1B 欠損 ALD モデルマウスで検討した。</p> <p>方法: 雌性肝特異的 PTP1B 欠損マウス (LPTP1B-KO) を使用した。エタノールは、液体飼料 (エタノール 5%) で 10 日間投与し、11 日目に 5 g/kg を経口投与した (慢性多量アルコール投与、CBA)。PTP1B の薬理的阻害の実験には、雌性 C57BL/6J マウスを使用し、エタノール液体飼料と阻害剤 DPM-1001 (5 mg/kg) を 10 日間投与した。処置後、マウスから肝臓を採取し、肝臓組織は組織化学法で、タンパク質発現は放射性免疫沈降法で、mRNA は qRT-PCR 法で測定した。また、マウスから調製した初代培養肝細胞を <i>in vitro</i> の実験に用いた。ROS の産生は CM-H2DCFDA を使用して測定した。ヒト肝組織の解析は、アルコール性肝炎 (AH) 患者と健常対照者からの肝生検組織で行った。</p> <p>結果: CBA 処置した対照 C57BL/6J マウス肝臓と AH 患者組織で、PTP1B の発現が増加していた。また、LPTP1B-KO マウスでは、エタノールによる肝障害、炎症、脂肪症が軽減した。さらに、PTP1B 欠損で、エタノールによる酸化ストレスが <i>in vivo</i> および <i>ex vivo</i> で減少した。肝細胞 ROS 産生の薬理的制御 (NAC、H₂O₂) の結果から、PTP1B 欠損による有益な効果は、酸化ストレスの低下によることが示された。マウスでの DPM-1001 投与による PTP1B の阻害で、エタノール負荷で生じた肝障害、炎症、脂肪症が軽減され、PTP1B 阻害による改善効果が示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、PTP1B と ALD の因果関係を示し、PTP1B が ALD の管理のために有効な治療標的となることを示唆している。</p>		