

研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-540	B-550	22-201	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>			
Impaired regulation of PMCA activity by defective CFTR expression promotes epithelial cell damage in alcoholic pancreatitis and hepatitis. CFTR 発現の欠陥による PMCA 活性の調節障害はアルコール性膵炎とアルコール性肝炎での上皮細胞障害を促進する			
<b>執筆者</b>			
Madácsy T, Varga Á, Papp N, Tél B, Pallagi P, Szabó V, Kiss A, Fanczal J, Rakonczay Z Jr, Tiszlavicz L, Rázga Z, Hohwieler M, Kleger A, Gray M, Hegyi P, Maléth J.			
<b>掲載誌</b>			
Cell Mol Life Sci. 2022; 79(5):265. doi: 10.1007/s00018-022-04287-1.			
<b>キーワード</b>			<b>PMID:</b>
アルコール性膵炎、膵管上皮細胞、CFTR、PMCA、細胞内 Ca <sup>2+</sup> 恒常性			35484438
<b>要旨</b>			
<p><b>目的:</b>アルコール(Alc)性膵炎や Alc 性肝炎は、治療選択が限られている致命的な疾患である。我々は、膵臓上皮細胞の CFTR[嚢胞性線維症膜貫通調節因子]Cl<sup>-</sup>チャネルの発現がエタノールで障害され、Alc による膵炎がさらに増悪することを報告した。CFTR は、上皮イオン分泌の制御に加えて、細胞内 Ca<sup>2+</sup>情報伝達に影響するタンパク質[SERCA、PMCA(細胞内 Ca<sup>2+</sup> ATPase)、カルモジュリン(CaM)]と多様な相互作用を行う。このことから、本研究はエタノールによる CFTR 障害の、膵管上皮細胞と胆管細胞の細胞内 Ca<sup>2+</sup>恒常性に与える影響について検討を加えた。</p> <p><b>方法:</b>ヒト標本は臓器移植提供者からの膵臓と Alc 性肝炎患者肝臓組織を使用した。また、<i>Cftr</i> 欠損マウスおよびヒト膵臓組織から作成したオルガノイド(Org)[3次元的に試験管内で作成した臓器]で、イオン分泌、細胞内情報伝達、タンパク質発現、タンパク質相互作用を解析した。<i>In vitro</i>の実験は HEK-293 細胞を使用し、PMCA4 と CFTR の可視化には EGFP-hPMCA4b と mCherry-CFTR-3xHA を、CFTR 抑制には mCherry-CFTR-3xHA(S768A)を導入した。タンパク質相互作用は Duolink proximity ligation assay で、細胞構造は dSTORM 法で、細胞タンパク質発現は免疫組織化学法と免疫組織蛍光化学法で測定した。マウスの Alc 誘発性膵炎は、エタノール(1.35 g/kg)、パルミトレイン酸、オーリントリカルボン酸の投与で作成した。</p> <p><b>結果:</b>膵管での CFTR 発現の低下(<i>Cftr</i> 欠損マウス)で PMCA 機能は障害され、マウスおよびヒトの膵臓 Org のエタノール処置で細胞内 Ca<sup>2+</sup>の持続的な上昇が生じた。ヒト Alc 性肝炎患者肝臓とエタノール投与マウス肝臓 Org で CFTR の発現と機能の低下が見られ、さらに、PMCA4 活性の障害が認められた。HEK-293 細胞で PMCA4 は CFTR と共局在し、PMCA4 は極性化上皮細胞の頂端膜で CFTR と相互作用して、CFTR に依存した CaM の動員で PMCA4 活性は変化した。CFTR 欠損下での細胞内 Ca<sup>2+</sup>の持続的な上昇はミトコンドリア機能を阻害し、膵臓上皮細胞のアポトーシスが増加し、さらに、PMCA4 の障害はマウスの急性膵炎の重篤度を増加した。</p> <p><b>結論:</b>本研究は、エタノール曝露や遺伝学的処置による CFTR 発現の障害で、頂端細胞への CFTR 依存性 CaM 動員が低下して、PMCA4 活性ならびに膵管細胞と胆管細胞の Ca<sup>2+</sup>排除が抑制されることを示している。これらの結果は、上皮細胞での Ca<sup>2+</sup>排除の改善による細胞内 Ca<sup>2+</sup>の持続的な上昇の抑制は、Alc 性膵炎での膵臓外分泌腺機能を防御する有力な治療手段であり、Alc 性肝炎での胆汁うっ滞の進展を防ぐことを示唆している。</p>			