

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-520	22-218	元高崎健康福祉大学 八田慎一
<b>題名(原題/訳)</b>		
TRPV6 channel mediates alcohol-induced gut barrier dysfunction and systemic response. TRPV6 チャンネルはアルコールによる腸管バリア機能不全と全身性反応を仲介する		
<b>執筆者</b>		
Meena AS, Shukla PK, Bell B, Giorgianni F, Caires R, Fernández-Peña C, Beranova S, Aihara E, Montrose MH, Chaib M, Makowski L, Neeli I, Radic MZ, Vásquez V, Jaggar JH, Cordero-Morales JF, Rao R.		
<b>掲載誌</b>		
Cell Rep. 2022; 39(11):110937. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110937.		
<b>キーワード</b>		PMID:
アルコール、TRPV6、腸管バリア、タイトジャンクション、炎症		35705057
<b>要旨</b>		
<p><b>目的:</b> 腸管上皮細胞タイトジャンクション(TJ)の障害は、アルコール(Alc)関連内毒素血症や全身性炎症、多臓器障害の重要な寄与因子である。腸管上皮 TJ は腸管粘膜バリア機能の主要成分であり、TJ の膜貫通タンパク質の細胞外領域は隣接細胞と相互作用し、密着した細胞-細胞結合を形成する。一方、細胞内領域は多くのアダプタータンパク質と相互作用し、多くの TJ タンパク質と情報分子との動的相互作用はバリア機能を調節している。エタノール(EtOH)とアセトアルデヒド(AA)が、腸管上皮の頂端膜を介した細胞内 <math>Ca^{2+}</math> (<math>[Ca^{2+}]_i</math>) 上昇によって TJ を混乱させることが示唆されている。頂端膜の <math>Ca^{2+}</math> 選択的チャンネルの 1 つは一過性受容体電位型パニロイド 6 (TRPV6) であり、TRPV6 は上皮細胞頂端膜に局在している。これらのことから、本研究は、Alc の腸管上皮に対する効果での TRPV6 の役割を検討した。</p> <p><b>方法:</b> Caco-2 細胞と HEK293 細胞、TRPV6 欠損 (<i>Trpv6</i><sup>-/-</sup>) マウスを使用した。一部の実験では、マウスから調製したエンテロイド[小腸オルガノイド]とコロノイド[結腸オルガノイド]を使用した。マウスの慢性 Alc 曝露 (CAE) は Lieber-DeCarli 液体飼料 (EtOH 6%) で 4 週間投与して行った。TRPV6 の EtOH 結合は、3-アジブタノール[光活性化ブタノール類似体]を使用した光親和性標識実験を行い、LC-MS/MS 法で解析した。Caco-2 のチャンネル機能はホールセルパッチクランプ法で解析した。バリア機能は経上皮電気抵抗 (TER) とイヌリン透過性で評価した。細胞内 Ca 動態は Indo-1 AM を使用して解析した。組織タンパク質は免疫蛍光組織化学法で測定した。</p> <p><b>結果:</b> Caco-2 細胞の EtOH あるいは AA の処置で、TRPV6 内向き電流が誘発され、この TRPV6 活性化効果は EtOH と AA で相乗的であった。RNA 干渉 (shRNA) による Caco-2 細胞の <i>Trpv6</i> 発現の抑制や <i>Trpv6</i><sup>-/-</sup> マウスのエンテロイドとコロノイドで、EtOH+AA による <math>[Ca^{2+}]_i</math> の増加や TJ の混乱、バリア機能不全が抑制された。同様の抑制効果は、TRPV6 阻害薬 SOR-C13 の処置でも認められた。さらに、<i>Trpv6</i><sup>-/-</sup> マウスは <i>in vivo</i> CAE による腸管 TJ 混乱、バリア障害、腸管粘膜炎症に対して抵抗性を示した。光親和性標識実験で、TRPV6 での Alc 結合部位としてヒスチジンが同定され、ヒスチジンと近傍のアルギニンの置換 (H185A, R134A) で EtOH 活性化電流は低下した。</p> <p><b>結論:</b> 本研究では、<math>Ca^{2+}</math> 透過性チャンネルである TRPV6 が Alc による <math>[Ca^{2+}]_i</math> の上昇や、腸管バリア機能不全、全身性炎症に関与していることを明らかにした。TRPV6 機能を抑制する分子は Alc 関連組織障害を抑制する可能性を有していると考えられる。</p>		