

研究・調査報告書 ald

分類番号	報告書番号	担当
B-540	24-235	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Pharmacological inhibition of the Src homology phosphatase 2 confers partial protection in a mouse model of alcohol-associated liver disease. アルコール関連肝疾患マウスモデルで Src 相同性ホスファターゼ 2 の薬理的阻害は部分的防御をもたらす		
執筆者		
Hsu MF, Koike S, Chen CS, Najjar SM, Meng TC, Haj FG.		
掲載誌		
Biomed Pharmacother. 2024; 175:116590. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116590.		
キーワード		PMID:
アルコール関連肝疾患 ALD、Shp2、腸管透過性、ERK 情報、ストレス情報		38653109
要旨		
<p>目的:アルコール関連肝疾患(ALD)は脂肪症、肝炎、肝硬変など様々な症状を含み、現時点で承認された薬物療法はない。Src 相同 2 ドメイン含有ホスファターゼ 2(Shp2)は MAPK 情報経路下流の成長因子やサイトカイン受容体、細胞増殖の調節因子であり、Shp2 はいくつかの悪性腫瘍の治療標的と考えられている。疾患動物モデルで Shp2 の薬理的阻害の有益な効果が示されているが、ALD に関する影響は分かっていない。SHP099 は Shp2 の強力で選択的なアロステリック阻害剤である。本研究は SHP099 を使用して ALD に対する Shp2 阻害効果と有効性を検討した。</p> <p>方法:雌性 C57BL/6J マウスを使用し、Gao-binge 法でエタノール(EtOH)を投与した。SHP099 は 5 mg/kg を腹腔内投与した。処置後、マウスから肝臓と腸管を採取して解析を行った。組織は組織化学法と免疫蛍光組織化学法で評価した。腸管透過性は FITC-デキストランを使用して測定した。タンパク質は免疫ブロット法で、mRNA は RT-PCR 法で測定した。</p> <p>結果:SHP099 の投与で、マウスの EtOH による肝障害、炎症(<i>Ccl2</i>、<i>Tnfa</i>、<i>Adgre1</i>、<i>Ly6g</i> 発現増加)、脂肪症(肝トリグリセリド量増加、<i>Pparg</i>、<i>Ppara</i>、<i>Cd36</i>、<i>Scd1</i>、<i>Srebf1</i> mRNA 発現増加)が部分的に改善された。Shp2 阻害は肝臓での EtOH による ERK 活性化(ERK1/2 リン酸化)、酸化ストレス(iNOS と 4HNE の上昇)、小胞体ストレス(PERK と eIF2αのリン酸化の増加、C/EBP と sXBP1 のタンパク質発現の増加)を抑制した。これらの結果は、Shp2 の薬理的阻害は ALD 病理に関与する肝臓情報経路の EtOH による活性化を軽減することを示している。一方、EtOH 負荷で回腸での炎症(<i>Il1b</i>、<i>Ccl2</i>、<i>Tnfa</i>、<i>Adgre1</i>、<i>Ly6g</i> mRNA の増加、NF-κB リン酸化増加)が生じたが、SHP099 の投与でこれらは抑制された。さらに、SHP099 は EtOH による腸管透過性亢進と血液エンドトキシンレベルの増加を軽減した。また、EtOH による回腸のタイトジャンクションタンパク質(<i>Ocln</i>、<i>Tjp1</i>)発現低下と ERK 活性化(リン酸化増加)、酸化ストレス(iNOS と 4HNE の上昇)、ER ストレス(sXBP1 と開裂 Caspase 3 の増加)は Shp2 阻害で抑制された。</p> <p>結論:本研究の結果は、Shp2 の薬理的阻害は ALD マウスモデルの肝臓と腸管での EtOH 有害効果を軽減することを示している。これらは、Shp2 は EtOH の有害作用を防御して ALD を阻止する ALD の新たな治療標的としての可能性を示唆するものである。</p>		