

清水寛基 学位論文審査要旨

主 査 畠 義 郎
副主査 磯 本 一
同 汐 田 剛 史

主論文

All-trans retinoic acid ameliorates hepatic stellate cell activation via suppression of thioredoxin interacting protein expression

(オールトランスレチノイン酸はチオレドキシニン相互作用タンパク質発現の抑制を介して肝星細胞の活性化を改善する)

(著者：清水寛基、坪田智明、神吉けい太、汐田剛史)

平成30年 Journal of Cellular Physiology 233巻 607頁～616頁

参考論文

1. Activation of AMP-activated protein kinase by retinoic acid sensitizes hepatocellular carcinoma cells to apoptosis induced by sorafenib

(レチノイン酸によるAMP活性化プロテインキナーゼの活性化は、肝癌細胞のソラフェニブにより誘発されるアポトーシスへの感受性を増加させる)

(著者：石島直樹、神吉けい太、清水寛基、汐田剛史)

平成27年 Cancer Science 106巻 567頁～575頁

学 位 論 文 要 旨

All-trans retinoic acid ameliorates hepatic stellate cell activation via suppression of thioredoxin interacting protein expression

(オールトランスレチノイン酸はチオレドキシシン相互作用タンパク質発現の抑制を介して肝星細胞の活性化を改善する)

肝星細胞は、生体におけるビタミンAの主要な貯蔵細胞であるが、その活性化に伴い貯蔵ビタミンAが消失する。ビタミンAの消失によりレチノイン酸受容体を介した遺伝子発現は減弱し、肝線維化、肝硬変などの慢性肝疾患の進展因子となると推定されている。一方、肝星細胞の活性化および肝線維化の進展には酸化ストレスの増大が関与している。レチノイン酸応答性遺伝子の網羅的スクリーニングにより、酸化ストレスに関連性のある thioredoxin interacting protein (TXNIP) が*all-trans*レチノイン酸 (ATRA) により負に制御されることを見出したが、本研究では、ATRAがTXNIPの発現調節を介して、肝星細胞の酸化ストレスを抑制し、肝星細胞の活性化を抑制する可能性を検討した。

方 法

ヒト肝星細胞株LX-2をTGF β 添加により活性化させ、ATRAを同時添加した際の肝星細胞活性化の抑制作用を検討した。次に、肝星細胞でのATRA処理によるTXNIPの発現変化をmRNA、蛋白質レベルで検討した。アデノウイルスによるTXNIPの強制発現が肝星細胞活性化に与える影響を肝星細胞活性化マーカーである α -SMAとCOL1A1の発現解析により検討した。さらに、siRNAによるTXNIPノックダウンおよびATRA添加が肝星細胞の酸化ストレスに及ぼす影響を検討した。マウスに対してATRAを投与し、*in vivo*におけるATRAによるTXNIP発現誘導作用について検討した。

結 果

TGF β 添加により誘導される肝星細胞の活性化は、ATRA添加により抑制された。TXNIPのmRNA発現量は6時間のATRA処理により濃度依存的に減少し、TXNIP蛋白質発現量は24、48時間処理後に減少した。アデノウイルスによるTXNIP強制発現は肝星細胞活性化を増強したが、N-アセチルシステイン (NAC) を添加すると、TXNIP過剰発現による肝星細胞活性化増強効果が抑制された。siRNAによりTXNIPを発現抑制すると肝星細胞活性化が抑制された。ATRA

の添加およびsiRNAによるTXNIP発現抑制により、肝星細胞内の酸化ストレスが減少した。マウスに対してATRA投与後18時間においてTXNIP発現抑制が起こることを確認した。*in vivo*においてもATRAが肝臓においてTXNIPの発現を抑制し、酸化ストレスを抑制していることが示唆された。

考 察

肝星細胞の活性化は、TXNIPの発現亢進により促進され、ATRA処理およびTXNIPの発現低下、抗酸化剤の添加により抑制された。また、ATRA処理およびTXNIPの発現低下により酸化ストレスの抑制効果が見られたことから、ATRAはTXNIPの発現を抑えることにより、酸化ストレスおよび肝星細胞の活性化を抑制していることが示唆された。

結 論

ATRAはTXNIPの発現を抑制することにより、酸化ストレスの減少を介して肝星細胞活性化を抑制することが示唆された。