

Title	肝マクロファージの活性化制御を基軸とする新たな肝炎治療戦略の構築
Sub Title	Role of hepatic macrophages and aquaporin 3 in liver injury
Author	竹馬, 真理子(Chikuma, Mariko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本課題は、非ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎など、新規治療法が期待される肝炎に対し、肝マクロファージと水チャンネル蛋白であるアクアポリン3 (AQP3) に着目し、新たな治療戦略の提案を目標とした。具体的には、</p> <p>① 肝炎発症過程における、肝マクロファージの活性化制御メカニズムと病態発症への関与を明らかにすること、</p> <p>② 肝マクロファージに発現するAQP3が、活性酸素の1つであるH₂O₂の輸送を介して肝障害発症に関与する可能性を検討すること、</p> <p>③ AQP3の機能阻害による肝線維化・肝炎の治療戦略を検証すること、</p> <p>を目的とした。</p> <p>研究計画初年の2019年度には、AQP3欠損マウスを用いた肝線維化・肝炎モデル実験により、マクロファージに発現するAQP3が、急性・慢性の肝障害発症に重要な因子であることを明らかにした。AQP3欠損マウスは、野生型マウスと比較して、急性の肝障害、および慢性の肝線維化・肝炎発症が抑制されていた。肝マクロファージでのAQP3が、マクロファージ自身の活性化と、肝臓でおこる急性(初期)の炎症惹起に関与していた。肝炎発症過程でおこる肝星細胞の活性化と肝線維化には、肝実質での酸化ストレスの増加が一部関与しており、活性化マクロファージがこれを調節する要因の1つであることを明らかにした。肝マクロファージに発現するAQP3が、活性酸素の主要成分であるH₂O₂の輸送を調節することで、酸化ストレスや肝星細胞の活性化制御と肝線維化に貢献していることを確認した。</p> <p>またAQP3の機能阻害ツールとして、AQP3モノクローナル抗体を新たに樹立した。これまでに、本抗体がマウスおよびヒト細胞に発現するAQP3に高い結合活性を有すことを確認できている。今後、この抗体によるAQP3機能阻害活性とそのメカニズムを調べる。さらにマウス肝炎モデルを用い、肝炎発症への本抗体による抑制効果を検証していく予定である。</p> <p>Aquaporin 3 (AQP3), a plasma membrane water and hydrogen peroxide (H₂O₂)-conducting channel protein, has been implicated in various cellular functions. The present study aimed to assess the role of AQP3-mediated H₂O₂ transport in hepatic macrophages and determine whether AQP3 inhibition is a possible therapeutic approach in liver injury.</p> <p>CCl₄-induced acute liver injury was suppressed in AQP3 knockout (AQP3^{-/-}) mice, with reduced inflammatory cytokine TNF-α production and less oxidative stress, resulting in impaired chronic liver fibrosis. We found that H₂O₂ transported via AQP3 was involved in nuclear factor-κB (NF-κB) cell signaling among naive macrophages, resulting in activation. Activated macrophages harboring high intercellular H₂O₂ levels induced hepatic inflammation, oxidative stress, and hepatic stellate cell (HSC) activation during early liver injury via partially AQP3-dependent H₂O₂ transport. Furthermore, we found that a newly developed anti-AQP3 monoclonal antibody prevented both acute and chronic liver injury, with inhibition of H₂O₂ transport and macrophage activation. Our findings indicate that AQP3-mediated H₂O₂ transport in hepatic macrophages is required for the development of liver injury and fibrosis. Additionally, our findings suggest that AQP3 plays a novel role in the pathogenesis of liver injury and that AQP3 inhibition is a potential therapeutic approach for liver failure.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180359

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	竹馬 真理子	氏名（英語）	Mariko Chikuma		
研究課題（日本語）						
肝マクロファージの活性化制御を基軸とする新たな肝炎治療戦略の構築						
研究課題（英訳）						
Role of hepatic macrophages and aquaporin 3 in liver injury						
1. 研究成果実績の概要						
<p>本課題は、非ウイルス性肝炎や非アルコール性脂肪肝炎など、新規治療法が期待される肝炎に対し、肝マクロファージと水チャネル蛋白であるアクアポリン3 (AQP3)に着目し、新たな治療戦略の提案を目標とした。具体的には、</p> <p>① 肝炎発症過程における、肝マクロファージの活性化制御メカニズムと病態発症への関与を明らかにすること、</p> <p>② 肝マクロファージに発現する AQP3 が、活性酸素の1つである H2O2 の輸送を介して肝障害発症に関与する可能性を検討すること、</p> <p>③ AQP3 の機能阻害による肝線維化・肝炎の治療戦略を検証すること、</p> <p>を目的とした。</p> <p>研究計画初年の 2019 年度には、AQP3 欠損マウスを用いた肝線維化・肝炎モデル実験により、マクロファージに発現する AQP3 が、急性・慢性の肝障害発症に重要な因子であることを明らかにした。AQP3 欠損マウスは、野生型マウスと比較して、急性の肝障害、および慢性の肝線維化・肝炎発症が抑制されていた。肝マクロファージでの AQP3 が、マクロファージ自身の活性化と、肝臓でおこる急性（初期）の炎症惹起に関与していた。肝炎発症過程でおこる肝星細胞の活性化と肝線維化には、肝実質での酸化ストレスの増加が一部関与しており、活性化マクロファージがこれを調節する要因の1つであることを明らかにした。肝マクロファージに発現する AQP3 が、活性酸素の主要成分である H2O2 の輸送を調節することで、酸化ストレスや肝星細胞の活性化制御と肝線維化に貢献していることを確認した。</p> <p>また AQP3 の機能阻害ツールとして、AQP3 モノクローナル抗体を新たに樹立した。これまでに、本抗体がマウスおよびヒト細胞に発現する AQP3 に高い結合活性を有すことを確認できている。今後、この抗体による AQP3 機能阻害活性とそのメカニズムを調べる。さらにマウス肝炎モデルを用い、肝炎発症への本抗体による抑制効果を検証していく予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Aquaporin 3 (AQP3), a plasma membrane water and hydrogen peroxide (H2O2)-conducting channel protein, has been implicated in various cellular functions. The present study aimed to assess the role of AQP3-mediated H2O2 transport in hepatic macrophages and determine whether AQP3 inhibition is a possible therapeutic approach in liver injury.</p> <p>CCl4-induced acute liver injury was suppressed in AQP3 knockout (AQP3^{-/-}) mice, with reduced inflammatory cytokine TNF-α production and less oxidative stress, resulting in impaired chronic liver fibrosis. We found that H2O2 transported via AQP3 was involved in nuclear factor-κB (NF-κB) cell signaling among naive macrophages, resulting in activation. Activated macrophages harboring high intercellular H2O2 levels induced hepatic inflammation, oxidative stress, and hepatic stellate cell (HSC) activation during early liver injury via partially AQP3-dependent H2O2 transport. Furthermore, we found that a newly developed anti-AQP3 monoclonal antibody prevented both acute and chronic liver injury, with inhibition of H2O2 transport and macrophage activation.</p> <p>Our findings indicate that AQP3-mediated H2O2 transport in hepatic macrophages is required for the development of liver injury and fibrosis. Additionally, our findings suggest that AQP3 plays a novel role in the pathogenesis of liver injury and that AQP3 inhibition is a potential therapeutic approach for liver failure.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			