

第28屆王民寧獎

國內醫藥研究所博士班優秀論文獎

得獎者 施盈均

國立台灣大學醫學院藥理學研究所



內質網蛋白TXNDC5藉由促進細胞外間質的折疊以及氧化壓力增加
心肌纖維母細胞的活化導致心臟纖維化及心臟衰竭之分子機轉

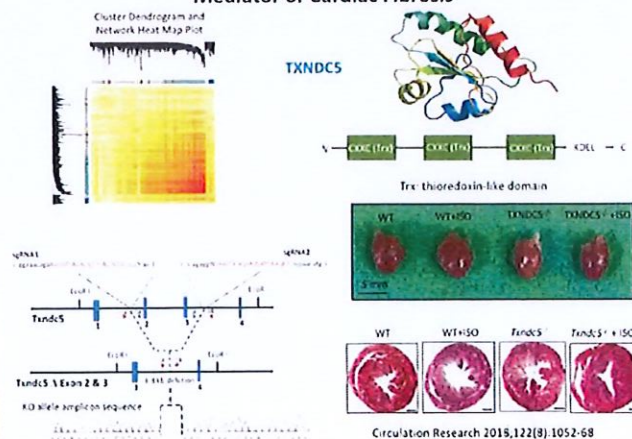
Endoplasmic Reticulum Protein TXNDC5 Augments Myocardial Fibrosis by Facilitating Extracellular Matrix Protein Folding and Redox-Sensitive Cardiac Fibroblast Activation

Circ Res. 2018 Apr 13;122(8):1052-1068.

心肌纖維化 (myocardial fibrosis) 是心臟衰竭(heart failure)病態生理的重要一環。心肌纖維化會導致心室收縮及舒張功能異常、心肌電氣傳導阻滯，以及增加嚴重心律不整發生的危險性。減低心肌纖維化可以改善心室功能及心臟衰竭病患臨床預後。然而，目前針對心肌纖維化的診斷及治療的工具與選擇非常有限，找出媒介心肌纖維化的分子作為治療心臟衰竭標的是開發心臟衰竭新型治療的重要策略。

本實驗室利用次世代高速核酸定序 (Next-generation sequencing) 針對人體心臟衰竭的左心室組織基因表現進行分析，發現thioredoxin domain containing 5 (TXNDC5)，一個具有雙硫鍵異構酶(protein disulfide isomerase)活性的內質網蛋白，在心臟纖維化的病理變化具有十分重要的角色。TXNDC5的基因表達量與纖維化相關基因如fibronectin、collagen、elastin及TGFβ1等呈高度正相關。我們也發現，敲弱心臟纖維母細胞的TXNDC5基因之後，會減少被TGFβ1刺激所引起纖維化相關蛋白的製造，但卻對纖維化相關基因表現沒有影響。我們進一步發現，TXNDC5的敲弱會加速胞外基質(extracellular matrix, ECM)蛋白的降解速率，FRET-based protein folding assay發現在敲弱心臟纖維母細胞的TXNDC5基因之後所偵測到的COL1A1/ELN FRET signal efficiency也有顯著下降，顯示TXNDC5會藉由輔助折疊ECM蛋白來增加纖維母細胞產生細胞間質蛋白的穩定性及產量，促進心臟纖維化的發生。此外，我們也發現TXNDC5能藉由增加NOX4產生活性氧化物質(reactive oxygen species, ROS)，進而活化JNK蛋白激酶，使得纖維母細胞活化為myofibroblast並大量增生，加重心臟纖維化。我們也發現，在心臟受損傷刺激時，TGFβ的上升會活化心臟纖維母細胞中的內質網壓力(ER stress)，並活化ER stress下游的ATF6轉錄因子，使得TXNDC5的轉錄上升，從而促進心臟纖維化的發生。利用CRISPR/Cas9基因編輯技術製作TXNDC5基因剔除小鼠，我們發現剔除TXNDC5能保護心臟，防止isoproterenol刺激引發心臟衰竭及心肌纖維化。我們的研究結果指出，可以藉由抑制TXNDC5做為治療心肌纖維化及心臟衰竭的治療策略，這個發現不但在心臟纖維化找到新型致病機轉，也為治療心臟衰竭提供一個重要的全新治療標的。

Thioredoxin-domain containing 5 (TXNDC5) as a Critical Mediator of Cardiac Fibrosis



財團法人王民寧先生紀念基金會
WANG MING-NING MEMORIAL FOUNDATION