

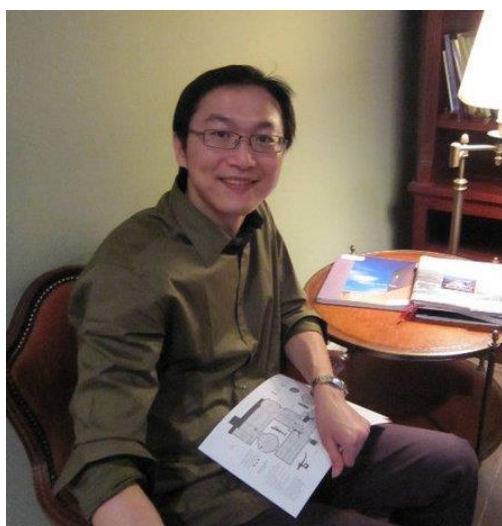
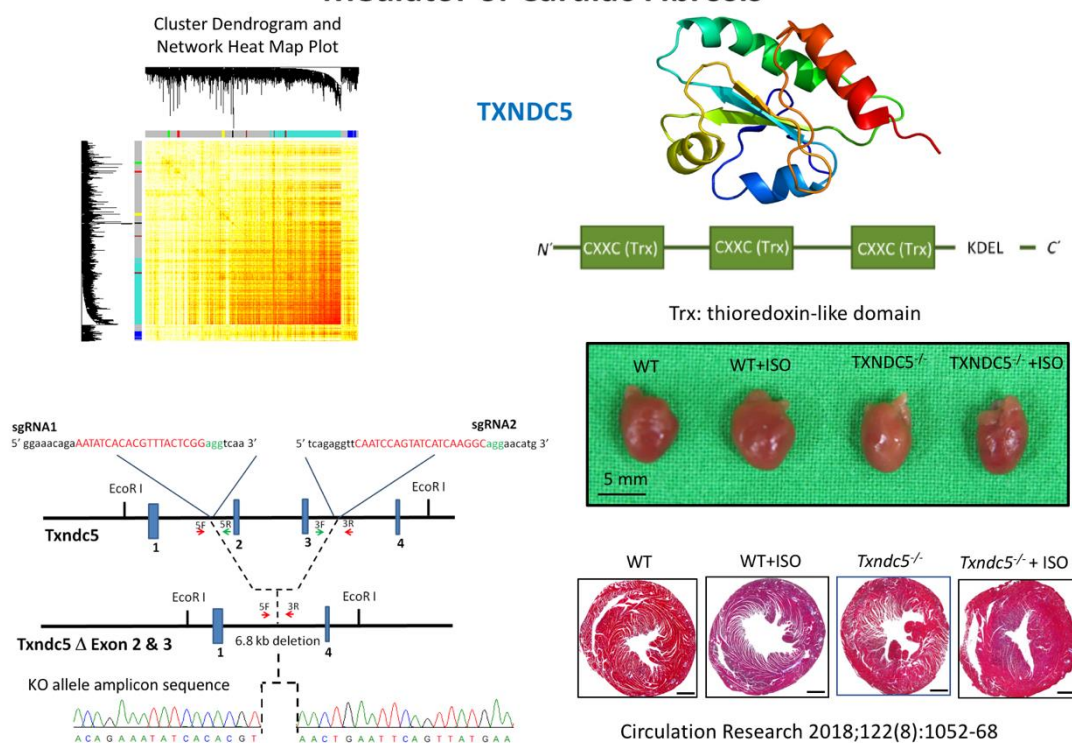
內質網蛋白 TXNDC5 在心臟衰竭及心肌纖維化的角色

心肌纖維化是心臟衰竭病態生理的重要一環。心肌纖維化過程中大量細胞外組織間質堆積，會導致心室舒張功能異常、引起心室收縮功能惡化，並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治療選擇非常有限，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。我們利用次世代定序針對人體心臟衰竭組織基因表現進行 co-expression gene network analysis，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，在心臟纖維化具有十分重要的角色。利用人類及小鼠心臟纖維母細胞的實驗結果發現，TXNDC5 能藉由輔助細胞間質蛋白折疊(ECM protein folding)來增加纖維母細胞產生細胞間質蛋白的穩定性及產量，同時 TXNDC5 也能藉由增加 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 的上升會活化心肌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，這個發現不但在心肌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。

YC Shih, CL Chen, Y Zhang, RL Mellor, EM Kanter, Y Fang, CT Hung, JY Nong, KA Yamada, JM Nerbonne, **KC Yang***. Endoplasmic Reticulum-Resident Protein TXNDC5 Augments Myocardial Fibrosis by Facilitating Extracellular Matrix Protein Folding and Redox-Sensitive Cardiac Fibroblast Activation. *Circulation Research* 2018;122(8):1052-1068

The Full article is available at: <http://circres.ahajournals.org/content/122/8/1052.long>

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



楊鎰鍵老師任職於台大醫學院藥理學研究所，也是台大醫院心臟內科主治醫師。楊老師實驗室利用次世代定序技術與生物資訊學方法探索心臟纖維化、心臟衰竭與心肌細胞再生的新型分子機轉，包含長鏈非編碼核糖核酸(long noncoding RNA)、微小核糖核酸(miRNA) 及相關蛋白，利用基因編輯與轉殖技術並配合相關動物疾病模型進行實驗，並藉以開發心臟衰竭及組織纖維化的新型治療藥物，以及探索以 lncRNA 做為臨床疾病診斷及預後的生物標誌

物。楊老師實驗室最近於 Circulation Research 發表了一篇關於內質網蛋白 TXNDC5 在調控心臟纖維化及心臟衰竭具有重要致病角色的論文，為心肌纖維化找到創新的病理機轉及新型治療標的。