



臺大醫院研究內質網蛋白作為 肺纖維化新型治療標的 提供治療新方向 刊登國際頂尖期刊記者會

◆ 公共事務室

臺大醫院內科楊鎧鍵副教授暨主治醫師研究團隊發現內質網蛋白 thioredoxin domain containing 5 (TXNDC5) 在肺臟纖維化形成中扮演重要角色，此新發現對於肺臟纖維化之治療提供了新方向。該論文於 2020 年 8 月 26 日刊登於頂尖期刊「自然通訊」(Nature Communications)。

特發性肺纖維化 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) 是一種最常見且最致命的間質性肺病，臨床上可以用於治療 IPF 患者的藥物選擇很稀少，治療效果也不是很明確，使得 IPF 病患在治療上遇到許多困難，預後也很差，往往需要進行心肺移植才能存活。因此找出新的 IPF 致病機轉，並藉此開發新型治療 IPF 的策略及藥物，對改善 IPF 患者臨床照護與預後，是一個迫切需要投入研究量能的重要課題。

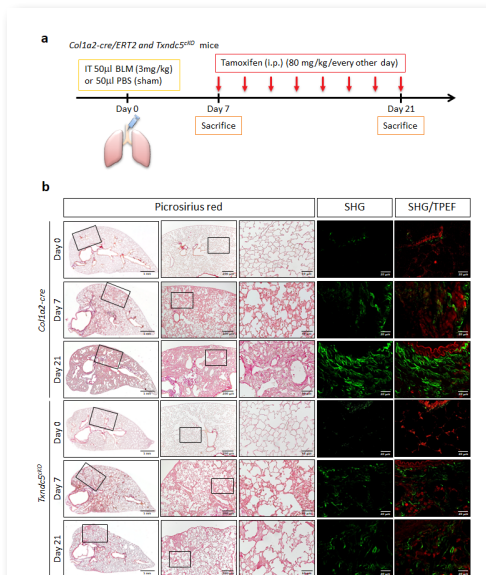
內質網蛋白 TXNDC5 是一種蛋白質雙硫異構酶 (protein disulfide isomerase, PDI)，主要位於細胞的內質網，其功能被認為和催化蛋白摺疊以及參與胞內氧化還原反應有關。楊醫師實驗室團隊於 2018 年研究發現 TXNDC5 在心臟

纖維化中扮演重要角色 (Shih YC and KC Yang, Circ Res 2018, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312130)。博士班學生李姿涵延續在心臟的研究，發現 TXNDC5 在肺臟纖維化的形成也具有不可或缺的角色。TXNDC5 主要透過影響肺臟纖維母細胞中 TGFbeta receptor I 的穩定性及表現量來強化 TGFbeta 訊息傳遞路徑，造成肺臟纖維母細胞的大量活化增生及胞外基質堆積，引起肺臟纖維化。研究團隊在 IPF 病患肺組織以及肺臟纖維母細胞中發現 TXNDC5 基因及蛋白表達量比正常人高，而在小鼠的肺臟纖維化動物模型中也證實，利用誘導型 CRISPR/Cas9 基因編輯技術敲除纖維母細胞中 TXNDC5 基因表現，能有效減緩肺臟纖維化之進程並改善肺功能。未來本院團隊也將開發抑制 TXNDC5 活性的藥物，可望能作為肺臟纖維化病患的新型治療藥物。

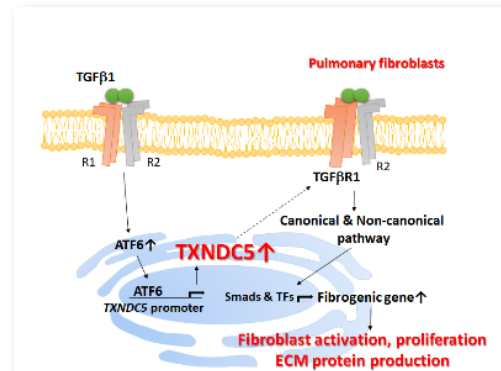
楊醫師表示，器官纖維化是組織受損後的修復反應，但持續而過度的纖維化卻也是造成器官功能喪失甚至走向衰竭的重要原因，目前針對器官纖維化缺乏專一而有效的治療藥物，未來希望能將實驗室開發抑制 TXNDC5 的藥物應用

將實驗室開發抑制 TXNDC5 的藥物應用在心臟及肺臟纖維化的患者，也將著手探討應用在其他組織纖維化（如腎臟及肝臟纖維化）相關疾病的可能性，希望也能為慢性腎病變及肝硬化患者的治療帶來新的曙光。

本研究的第一作者為臺大藥理所博士候選人李姿涵，其他核心研究人員還包括葉志凡醫師、碩士畢業生李尹彤、施盈均博士、博士生陳彥廷及洪振庭、碩士畢業生游閔亦及吳佩蓁，本研究並與臺大林頌然教授、林水龍教授、曹伯年教授、呂立醫師，以及芝加哥大學 Yun Fang 副教授共同合作。詳細研究成果請參閱正式發表的全文(<https://rdcu.be/b6thL>)



圖一 利用誘導型 CRISPR/Cas9 基因編輯技術敲除纖維母細胞中 TXNDC5 基因表現，能有效減緩肺臟纖維化之進程。



圖二 TXNDC5 透過影響肺臟纖維母細胞中 TGFbeta receptor I 的穩定性及表現量來強化 TGFbeta 訊息傳遞路徑，造成肺臟纖維母細胞的大量活化增生及胞外基質堆積，引起肺臟纖維化。



臺大醫院研究內質網蛋白作為肺纖維化新型治療標的提供治療新方向 刊登國際頂尖期刊記者會