

論文内容の要旨

氏名	竹田 善紀
Intermittent hypoxia upregulates the <i>Renin</i> and <i>Cd38</i> mRNAs in renin-producing cells via the downregulation of miR-203	
(和訳) 間歇的低酸素によりレニン産生細胞では microRNA-203 の発現低下を介して Renin と Cd38 の発現上昇が起こる	

論文内容の要旨

睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome: SAS) では、全身の臓器・細胞が間歇的低酸素 (intermittent hypoxia: IH) に晒される。同疾患は高血圧・心疾患・糖尿病などの合併症を来すことが知られている。SAS による高血圧は通常治療に反応の乏しい治療抵抗性高血圧で、その発症機序にはレニン・アンジオテンシン系亢進の関与が示唆されている。しかし、SAS によるレニン・アンジオテンシン系亢進の機序は、未だ明らかになっていない。一方、レニン分泌において CD38-cyclic ADP-ribose (cADPR) シグナル伝達系の関与が報告されており、今回 IH におけるレニン発現制御に CD38-cADPR 系が関与している可能性を考え、研究を行った。

(1) ヒト胎児腎由来の細胞株である HEK293 とマウス傍系球体細胞株の As4.1 を IH 曝露し、リアルタイム RT-PCR 法により mRNA を測定したところ、レニンと cADPR 合成酵素である CD38 の発現が上昇していた。(2) As4.1 の IH 曝露において、レニンと CD38 はタンパク質レベルでも上昇していることが ELISA 法や Western blotting 法で確かめられた。また(3) IH によるレニン発現上昇は CD38 の siRNA の導入により消失すること、(4) cADPR のアンタゴニストである 8-Br-cADPR によりレニンと CD38 の発現上昇が消失することから、As4.1 の IH 曝露によるレニン発現上昇は CD38-cADPR シグナル伝達系が関与していることが示された。レニンと CD38 の発現上昇が転写レベルで調節されているかを調べるため、(5) As4.1 を IH 曝露し、レニン、CD38 プロモーター活性を測定したところ、ともに活性の変化はみられず、レニン・CD38 の発現上昇は転写レベルでは調節されていないことが明らかになった。(6) そこで、転写後調節として microRNA (miRNA) に着目し、レニン・CD38 の mRNA における miRNA の共通配列を検索したところ、miR-203 が候補として見出された。(7) As4.1 を IH 曝露すると、miR-203 の発現が有意に低下することがわかった。(8) さらに内在性の miR-203 を模倣した miR-203 mimic を導入することにより As4.1 の IH 曝露によるレニン・CD38 の発現上昇が消失することがわかった。

以上より、IH に置かれた傍系球体細胞では miR-203 の低下によりレニン・CD38 の発現が上昇すると考えられた。SAS 患者でも同様なメカニズムでレニン発現が上昇し、高血圧が引き起こされている可能性が考えられた。