

Moyamoya disease susceptibility gene RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells

大久保, 一宏

<https://doi.org/10.15017/1560379>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：大久保 一宏

論 文 名：Moyamoya disease susceptibility gene *RNF213* links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells

(もやもや病疾患感受性遺伝子 *RNF213* は内皮細胞において炎症と血管新生のシグナルとを結びつける)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

もやもや病はウィリス動脈輪の閉塞性病変を特徴とする脳血管の疾患である。これまでに、環境要因、遺伝的要因の両方が、もやもや病の病態に関与するとされている。また、*RNF213* の遺伝子変異がもやもや病のリスクを上昇させることが知られているが、*RNF213* の機能的役割については、まだ十分に理解されていない。

今回、*in vitro*、*in vivo* の両方において、炎症性サイトカインである IFNG と TNFA が、相乗的に *RNF213* の転写を活性化することを報告する。種々の阻害剤を用いた検討により、AKT および PKR 経路が *RNF213* の転写活性化に寄与することがわかった。培養内皮細胞における *RNF213* のノックダウンにより、細胞周期を促進する遺伝子の内在性の発現が有意に減少することが、トランスクリプトーム解析ならびに定量 PCR による検証によって示された。さらに、*RNF213* をノックダウンした細胞では細胞増殖および血管新生が減少した。AKT および PKR を化学的に阻害することで、血管新生能が障害されたことから、*RNF213* およびその上流経路により、血管新生を協同して行っていることが示唆された。さらに、*RNF213* は、内皮細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼの発現を低下させたが、線維芽細胞や他の細胞においては低下しなかった。

結論として、我々のデータは、*RNF213* が、環境からの炎症性シグナルに応答して、内皮細胞において固有の遺伝子発現を行うために重要な役割を果たしていることを示しており、もやもや病発症における *RNF213* の機能的役割に対して新しい知見をもたらすものである。