

Attenuation of Angiotensin II-Induced Hypertension in BubR1 Low - Expression Mice Via Repression of Angiotensin II Receptor 1 Overexpression

青柳, 幸彦

<https://hdl.handle.net/2324/4474960>

出版情報：九州大学, 2020, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：

権利関係：(c) 2019 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

氏 名：青柳 幸彦

論 文 名：Attenuation of Angiotensin II-Induced Hypertension in BubR1
Low-Expression Mice Via Repression of Angiotensin II
Receptor 1 Overexpression

(BubR1 低発現マウスはアンジオテンシン II タイプ 1 受容体の活性化抑制により、アンジオテンシン II 誘導性の血圧上昇が抑制される)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：アンジオテンシン II (Ang II) による血圧上昇や組織への障害は、Ang II 受容体、特に腎近位尿細管細胞中のそれを介して引き起こされるとされる。また、同細胞においては NADPH oxidase (Nox) を介して DNA 損傷も来し得る。BubR1 (Budding uninhibited by benzimidazole-related 1) は、多面的な機能を有する酵素であり、紡錘体チェックポイントにおいてもその作用を有している。平滑筋細胞においては、Ang II により、BubR1 発現が減少するという報告があるが、個体の BubR1 発現と Ang II に対する反応について、その関与は不明瞭である。方法：本研究では、24 週齢の BubR1 低発現マウスと同週齢の野生型マウスを用いて Ang II 刺激への反応の差異を観察した。結果：BubR1 低発現マウスでは野生型マウスに比して、Ang II 由来の血圧上昇が抑制された。また、腎弓状動脈の血管周囲の繊維化も抑制される結果となった。免疫染色では Ang II 刺激による Ang II 受容体過剰発現の程度が BubR1 低発現マウスでは抑制された。同結果を踏まえた上で、Ang II 作動経路への BubR1 の関与を調べるため、Ang II 受容体や Nox 4 の発現レベルを検討した。ヒト近位尿細管細胞を用いて実験を行い、SiRNA を用いて BubR1 発現を低下させた細胞では、Ang II 受容体発現が抑制され、同様に Nox 4 や JNK (Jun N-terminal kinase) もその活性が抑制された。結論：BubR1 は腎近位尿細管細胞での Ang II 受容体発現の増加に関与することで、Ang II 由来の血圧上昇に寄与している可能性がある。