

AGEs inhibit scavenger receptor class B type I gene expression via Smad1 in HUVECs

永田, 宙生

<https://hdl.handle.net/2324/4784482>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏名： 永田 宙生

論文名： AGEs inhibit scavenger receptor class B type I gene expression via Smad1 in HUVECs

(終末糖化産物 (AGEs) はHUVECにおいてSmad1を介してスカベンジャーレセプタークラスBタイプ1遺伝子発現を阻害する)

区分： 甲

論文内容の要旨

背景：血管合併症は糖尿病患者の主要な合併症かつ死因であり、終末糖化産物 (AGEs) はその進展に重要な役割を果たしている。スカベンジャー受容体クラスBタイプI (SR-BI) のヒトホモログである、CD36およびLIMPIIアナログ-1 (hSR-BI/CLA-1) は、HDLから細胞内へのコレステロール取り込みを促進する。また、内皮細胞では、HDLはhSR-BI/CLA-1を介して内皮型一酸化窒素シンターゼ (eNOS) を活性化する。そこで、HDLを介したeNOS活性化に対するAGEsの効果を明らかにするため、本研究では、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) におけるhSR-BI/CLA-1発現に対するAGEsの影響を検討した。

方法：AGEs添加下に培養したHUVECにおけるhSR-BI/CLA-1の発現を、リアルタイムPCR、ウエスタンブロット分析、レポーター遺伝子アッセイで評価した。また、eNOS活性をSer 1179部位のリン酸化で評価した。

結果：AGEsによりhSR-BI/CLA-1の内因性発現が減少した。また、AGEsはその受容体RAGEを介してhSR-BI/CLA-1のプロモーター活性とそのmRNA発現を抑制した。さらに、hSR-BI/CLA-1プロモーター上にSmad1の結合配列を見出し、クロマチン免疫沈降法でSmad1のプロモーター領域への結合を確認した。AGE処理はSmad1の転写活性を刺激し、Smad1結合部位の変異導入によりAGEsのhSR-BI/CLA-1プロモーター活性抑制効果は消失した。HDL処理はeNOSのリン酸化を増強したが、AGEsによる前処理で消失した。

結論：AGEsがSmad1の転写活性を誘導し内皮hSR-BI/CLA-1の発現を抑制、HDL依存性のeNOS活性化を抑制することを明らかにした。このことは、Smad1経路が糖尿病による内皮機能障害などの疾患に対する治療標的になる可能性を示唆している。