

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	三 石 木 綿 子
主 論 文 題 名				
Epidermal growth factor receptor / extracellular signal-regulated kinase pathway enhances mineralocorticoid receptor transcriptional activity through protein stabilization (上皮細胞増殖因子受容体/細胞外シグナル調節キナーゼ経路によるミネラルコルチコイド受容体活性化とその分子機構の検討)				
(内容の要旨)				
<p>本研究では、ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor: MR) の転写活性化の分子機構の解明を目的とし、細胞レベルおよび疾患動物モデルを用いた検討を行った。</p> <p>MRは塩分負荷条件下においてアルドステロンによって活性化され、高食塩存在下で高血圧や心血管病変を生じる。原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism: PA) はMRのリガンドであるアルドステロンの濃度が高いことでMRの活性化が生じる代表疾患であるが、その心血管合併症の改善・予防にはMR拮抗剤が有効である。一方でアルドステロンの濃度が正常範囲であってもMR拮抗剤の追加投与が有効な高血圧が報告されており、このような病態ではMRのリガンドに対する反応性が增強していると考えられる。このようにMR拮抗剤が有効な高血圧を「MR関連高血圧」と称して、新しい疾患概念として提唱してきた。「MR関連高血圧」にはPAをはじめ、治療抵抗性高血圧や、糖尿病、肥満といった疾患の一部も含まれると考えられる。</p> <p>本研究では「MR関連高血圧」の分子機序の1つとして、上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR)/細胞外シグナル調節キナーゼ経路 (extracellular signal-regulated kinase: ERK) の活性化がMRの転写活性に及ぼす影響について着目した。まず<i>in vitro</i>において、上皮増殖因子 (epidermal growth factor; EGF) 投与によるEGFR/ERK経路の活性化を介してMRのユビキチン化が阻害され、MRタンパク質が安定化することでMR転写活性が増強した。この増強は、EGFR/ERK経路の阻害により抑制された。次にC57BL/6JマウスにEGFを投与したところ、腎臓において<i>in vitro</i>と同様にMRタンパク質が増加し、MR転写活性が増強した。これはEGFR阻害剤の投与により抑制された。さらにDeoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt負荷処置により高血圧を呈したマウスにEGFR阻害剤を投与すると、収縮期血圧及びMR転写活性が低下した。</p> <p>以上のことから、EGFR/ERK経路の活性化はMR活性化機序の1つと考えられ、EGFR/ERK経路の阻害が「MR関連高血圧」における臓器障害を改善させる新たなアプローチとなる可能性が示唆された。</p>				