

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	三 戸 麻 子
主 論 文 題 名				
Significant roles of the (pro)renin receptor in integrity of vascular smooth muscle cells (血管平滑筋細胞における (プロ) レニン受容体の役割)				
(内容の要旨)				
<p>(プロ) レニン受容体【(pro)renin receptor: (P)RR】は重要臓器に存在し、種々の機能をもつことが近年明らかとなっている。(P)RRはレニンアンジオテンシン系の構成要因として組織レニンアンジオテンシン系に関与することに加え、Vacuolar H⁺-ATPase (V-ATPase) を介して細胞内オルガネラ内部の酸性環境維持に重要な役割を果たしていることが、マウス心筋細胞や腎糸球体上皮細胞を中心に近年明らかとなった。今回私は血圧調整に重要な役割を担っている血管平滑筋において(P)RRの役割を検討した。</p> <p>(P)RRはX染色体上に存在するAtp6ap2によりコードされる。メスのAtp6ap2 floxed mouseと平滑筋細胞をコードするmyosin heavy chainにCreを付加したMyh11-Creマウスを交配し、cre-loxPシステムを用いて平滑筋細胞特異的(P)RRノックマウス(cKOマウス)を作成し、解析を行った。</p> <p>既報では血管平滑筋における(P)RRと血圧の関与が示唆されていたが、cKOマウスとコントロールで血圧差を認めなかった。一方cKOマウスは生後20週齢までに全例が死亡した。病理解剖と組織染色では、腹部大動脈の中膜内の弾性板が断裂し、血管平滑筋細胞がひ薄化・脱落し、繊維化している所見を認めた。電子顕微鏡観察では血管平滑筋細胞質内に細胞内小器官や代謝産物を貪食し、巨大化したautophagosomeや空胞変性を多数認め、これらが血管平滑筋の細胞死と関連しているものと考えられた。</p> <p>次に電子顕微鏡で観察された所見がV-ATPaseを介するものであるかを確認するためにin vitroの実験を行った。雄のAtp6ap2 floxed mouseより胸部大動脈血管平滑筋細胞のprimary cultureを作成し、cre-adenovirusを感染させることで(P)RRノックアウト培養血管平滑筋細胞(KOVSMC)を作成し、解析を行った。</p> <p>KOVSMCではV-ATPaseのVoセクターのsubunit cの発現が低下しており、Voセクターではsubunitが一つでも欠損すると複合体が形成できず、機能を発揮できないことが既報より明らかであることから、(P)RRがVOセクターの構造維持に必須の分子であることが血管平滑筋細胞でも示唆された。また、V-ATPaseが存在する細胞内小器官の障害を反映し、KOVSMCではlate endosomeやlysosome、autolysosomeの機能異常が起こっていること、細胞内の酸性環境課が障害されていることをKOVSMCにおいて確認した。</p> <p>以上より、血管平滑筋細胞においても(P)RRはV-ATPaseの形成と機能維持に重要な役割をしていることが明らかとなった。</p>				