

(76)

氏名(生年月日)	ヨコ 横	タ 田	ジン 仁	コ 子
本 籍				
学 位 の 種 類	博士 (医学)			
学位授与の番号	乙第 2143 号			
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 15 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Retinoic acid suppresses endothelin-1 gene expression at the transcription level in endothelial cells (レチノイン酸によるエンドセリン-1 遺伝子の転写調節)			
論文審査委員	(主査) 教授 笠貫 宏			
	(副査) 教授 小田 秀明, 小林 槇雄			

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

レチノイン酸 (ビタミン A 酸) は, 種々の細胞への分化における基礎的調節因子であり, 心臓では心筋細胞分化に重要な役割を果たすことが知られている。さらに, 近年平滑筋増殖抑制作用など抗動脈硬化作用も注目されているが, その作用機序については不明の点が多い。一方, エンドセリン-1 (ET-1) は主に血管内皮細胞で生成され, 強力な血管収縮作用とともに平滑筋増殖作用や心筋肥大作用が認められており, 動脈硬化や心不全などの病態への関与が指摘されている。今回の我々は, レチノイン酸の心血管系での作用機序の一つを明らかにする目的で, これが血管内皮細胞において ET-1 の産生を抑制するとの仮説をたて, ET-1 遺伝子発現調節について検討した。

#### 〔対象および方法〕

培養牛大動脈内皮細胞を用い, all-trans retinoic acid (ATRA), Ch55 と Am580 (レチノイド受容体アゴニスト), LE540 (レチノイド受容体拮抗薬) で刺激し, ノーザンブロット法で ET-1 の mRNA の発現を検討した。5kb 長の ET-1 遺伝子のエンハンサー・プロモーター領域を含むルシフェラーゼ遺伝子を内皮細胞に導入して, ATRA, Ch55 で刺激後, ルシフェラーゼアッセイにより ET-1 遺伝子転写活性を検討した。

#### 〔結果〕

ATRA は, 培養内皮細胞内で, ET-1 mRNA の発現を抑制した。Ch55, Am580 は, その作用を増進させた。また, LE540 により, ATRA の作用は妨げられた。

ATRA により ET-1 mRNA の半減期は変化しなかった。ATRA, Ch55 は 5 kb の ET-1 遺伝子のプロモーター領域内で, 転写活性を抑制した。

#### 〔考察〕

レチノイン酸は細胞核内にあるレチノイド受容体と結合し, AP1 対応遺伝子における, 転写抑制をすることが知られている。ET-1 遺伝子は, プロモーター領域に AP1 結合部位があり, ここで主要な転写調節が行われている。本研究で, レチノイン酸, レチノイド受容体アゴニストにより, ET-1 遺伝子の転写が抑制されることが明らかになった。さらにレチノイド受容体アゴニストによりこの抑制作用が増強し, レチノイド受容体拮抗薬により妨げられ, レチノイン酸による ET-1 遺伝子転写抑制はレチノイド受容体を介すると考えられた。臨床的にも ATRA 症候群において, ATRA 大量投与による低血圧, また本態性高血圧患者で血液中ビタミン A 濃度の低下という報告がある。今後, 血管内皮細胞におけるレチノイドの, ET-1 をはじめとした血管作動物質の遺伝子発現調節について, さらに詳細に検討することにより, 心血管病に対する新たな治療戦略を導き出せる可能性がある。

#### 〔結論〕

レチノイン酸は, 血管内皮細胞において ET-1 遺伝子発現を転写レベルで抑制した。レチノイドは, 血管内皮細胞において血管作動物質の遺伝子転写調節因子の一つとなっている可能性がある。

## 論文審査の要旨

近年、レチノイン酸（ビタミン A 酸）の平滑筋増殖抑制作用など抗動脈硬化作用が注目されているが、その作用機序は不明の点が多い。本研究ではレチノイン酸の血管内皮細胞におけるエンドセリン-1 (ET-1) の生産への影響および ET-1 遺伝子発現調節について検討した。レチノイン酸は培養内皮細胞内で、ET-1 mRNA の発現を抑制し、レチノイド受容体アゴニストはその作用を増強させた。両者は 5 kb の ET-1 遺伝子のプロモーター領域内で、転写活性を抑制した。また、レチノイド拮抗薬によりレチノイン酸の作用は妨げられた。従って、レチノイン酸、レチノイド受容体アゴニストにより、ET-1 遺伝子の転写が抑制され、更にレチノイド受容体アゴニストによりこの抑制作用が増強し、レチノイド受容体拮抗薬により妨げられ、レチノイン酸による ET-1 遺伝子転写抑制はレチノイド受容体を介すると考えられた。

本論文はレチノイン酸が血管内皮細胞において ET-1 遺伝子発現を転写レベルで抑制することを明らかにし、レチノイドが血管内皮細胞において血管作動物質の遺伝子転写調節因子となっている可能性を示唆した学術上意義の高いものである。

### 主論文公表誌

Retinoic acid suppresses endothelin-1 gene expression at the transcription level in endothelial cells  
(レチノイン酸によるエンドセリン-1 遺伝子の転写調節)

Atherosclerosis Vol 159 No 2 491-496 頁 (2001 年 12 月発行) Yokota J, Kawana M, Hidai C, Aoka Y, Ichikawa K, Iguchi N, Okada M, Kasanuki H