

総 説

腎における Mn-SOD 遺伝子発現制御

東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 腎臓小児科

ヨシ オカ トシ マサ
吉 岡 俊 正

(受付 平成7年5月19日)

Regulation of Manganese Superoxide Dismutase Gene Expression in Kidney**Toshimasa YOSHIOKA**

Department of Pediatric Nephrology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

Over the last decade, experimental and clinical evidence accumulated to prove that the partially reduced metabolites of oxygen, namely, reactive oxygen metabolites (ROM), play an intermediary role in various pathophysiological processes. Local manifestation of oxidant-mediated injuries, including kidney diseases, is determined by a dynamic balance between the amount of oxidants prevail and that of antioxidants. Antioxidant enzymes are a group of enzymes which reduce ROM. A series of experiments conducted by the author have shown that the expression of renal antioxidant enzymes are altered by pathophysiological conditions. Some of those conditions include, ischemia/reperfusion injury, water deprivation, exposure of renal cells to hydrogen peroxide (i.e., oxidants), and glucocorticoids. The author also proved that the regulation of manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) expression within renal cells include transcriptional regulation. Thus, both glucocorticoids and hydrogen peroxide given to renal cells induced up-regulation of Mn-SOD mRNA expressions, and an increase in transcriptional rate of the gene was confirmed by reporter gene studies. Evidence for functional significance for enhanced gene expression of the antioxidant enzymes was studied. The cells or renal tissues with elevated antioxidant enzyme expressions conferred resistance against oxidant stress. In contrast, reduced Mn-SOD expression has been demonstrated by water deprivation and hypoproteinemic serum of nephrotic patients.

Since the ROM are related to inflammatory diseases, cardiovascular diseases, malignancies, neurological diseases, and many other human physiological and pathophysiological conditions, further understanding of regulation in defense mechanisms against ROM will benefit therapeutic approaches in those conditions.

はじめに

スーパーオキシドアニオン, 過酸化水素, ヒドロキシラジカル等活性酸素代謝産物 (reactive oxygen metabolites: ROM または reactive oxygen species: ROS) は酸素分子が還元されて生じる一連の物質である^{1)~3)}. ROM は, その生理作用として貪食細胞の殺菌機能, 酸素の関与する反応系の中間代謝産物(例えばアラキドン酸代謝経路,

チトクローム電子伝達系)などがある. 一方, ROM は老化, 発癌, 炎症, 虚血性臓器障害, 動脈硬化, 薬剤性臓器障害などの病態に関与することが証明されているが実際の生体内での検出は難しい¹⁾²⁾⁴⁾. 図1は, 酸素を前駆体として生じるヒドロキシラジカルおよびL-アルギニンを前駆体として生じる一酸化窒素をフリーラジカルの特異的検出法である電子スピン共鳴 (ESR) 法によりそ

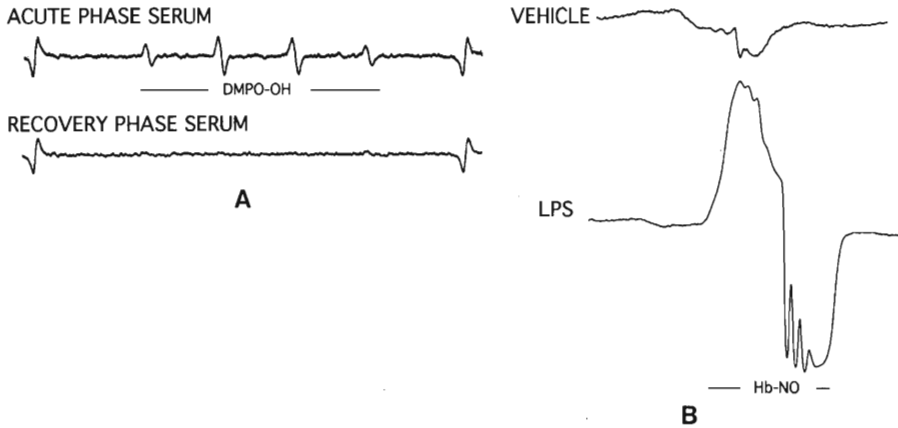


図1 電子スピン共鳴法により検出されたフリーラジカルのスペクトラム

A: 糸球体血管内皮細胞に横紋筋融解症に併発したミオグロビン血症性急性腎不全患者の急性期 (acute phase) および回復期 (recovery phase) 血清を作用させたときに細胞から放出されるフリーラジカルをスピントラップ剤 (DMPO) で吸収し、ESR スペクトラムを測定したもの。中央の4個の波が典型的なDMPO・ヒドロキシルラジカルアダクトのスペクトラムである。両端の波は内部コントロールのMnOのスペクトラムである。

B: 大腸菌リポポリサッカライド静注後6時間目の静脈血赤血球のESRスペクトラム。ヘモグロビンは一酸化窒素に親和性が強く(酸素の数千倍といわれる)ヘモグロビン一酸化窒素アダクトは図のような強いスペクトラムとして検出することができる。

それぞれ臨床検体および実験動物から検出したESRスペクトラムである。但し、一酸化窒素は、広い意味での活性酸素代謝産物でフリーラジカルであるがその産生機序は酸素分子由来の代謝産物とは異なる。生体内で過剰なROMを除去する機構として、様々な抗オキシダント物質があるがsuperoxide dismutase (SOD) もその一つである³⁾⁵⁾。

腎疾患においてもROMが糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、急性および慢性腎不全、薬剤性腎障害などの病態に関与すること、さらにSOD等の抗オキシダント酵素が病態発現、進展に重要な役割を果たすことが証明されている¹⁾⁵⁾。哺乳動物のSODには、Mn-SODのほか、Cu/Zn-SOD、extracellular SODがあるがそれぞれ局在が異なる。これらの酵素は独立した構造、遺伝子支配、発現制御を受けているが、本稿では腎におけるMn-SODの発現調節を中心に解説する。

1. 蛋白発現の制御段階

Mn-SODを含む蛋白発現調節、すなわち蛋白合

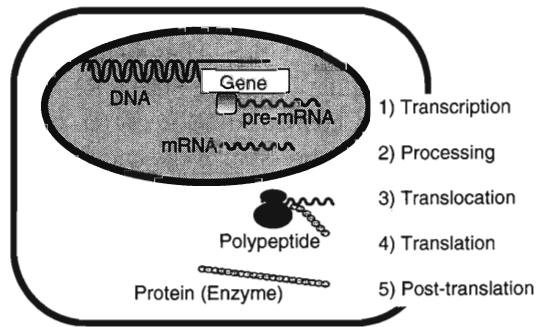


図2 遺伝子発現の調節段階

DNA上に組み込まれた遺伝情報は: 1) 転写, 2) RNAのプロセッシング, 3) トランスロケーション, 4) 翻訳, 5) 翻訳後調節を受け、蛋白あるいは酵素が作られる。

成代謝の調節機序は、図2のように大きく5段階に分けられる⁶⁾。このうち、最後の翻訳後調節は、合成された蛋白の修飾、酵素活性の発現、蛋白の分解などの生化学的過程における調節である。その前の4つの段階は分子レベルでの調節段階であるが、この中でも遺伝子転写制御は蛋白発現の第

一制御段階で、多くの蛋白で重要な制御機構である。

DNA から RNA の転写は RNA ポリメラーゼによって行われるが、実際の転写開始には RNA ポリメラーゼだけでなく幾つかの転写基本因子 (transcriptional factors: TFs) が必要である⁶⁾。これらの転写基本因子により RNA ポリメラーゼは転写開始部を認識し、転写を開始することができる。転写速度は転写調節因子によって制御される。転写調節因子は、遺伝子上の特異的塩基配列に結合する蛋白で、特異的配列に結合した転写調節因子は RNA ポリメラーゼを含む TFs に作用し転写速度の調節を行う。転写調節因子の遺伝子上の結合部位は通常転写開始部の5'側領域に存在するが、遺伝子上のアミノ酸コード領域 (エキソン) の間のイントロンあるいは遺伝子の3'側に局在することもある⁶⁾⁷⁾。

転写調節因子は細胞内に局在し、特定の遺伝子の転写活性化、不活性化に関与する蛋白で、現在までに100種類以上が明らかとなっている。転写調節因子の基本構造は、DNA 結合ドメイン、転写活性化/不活性化ドメイン、活性調節ドメインから成る。このうち DNA 結合ドメインは今述べた遺伝子調節領域上の特異的配列 (応答要素) に結合する部分で、DNA の高次構造に対応した構造 (Zinc フィンガー、ヘリックス/ターン/ヘリックス、ロイシンジッパーなど) を持つ。各々の遺伝子には複数の転写調節因子結合部位があり、細胞のおかれた環境に応じて幾つもの転写調節因子による微妙な転写調節が行われる。転写調節因子自身も細胞内で、立体構造の変化、リン酸化、結合蛋白などによる活性の調節を受ける⁶⁾⁸⁾。細胞外から作用し転写活性を変化させる物質にはサイトカイン、ステロイドのような生物活性物質、細菌由来の毒素、ウイルス、さらに生理学的因子 (例えば血圧、酸素分圧) などがあ、これらの因子により細胞外の環境の変化に対応して細胞内での転写調節因子活性が変わる^{8)~11)}。

2. 腎における Mn-SOD の発現とその変化

細胞内 SOD のうち Mn-SOD はミトコンドリアに、Cu/Zn-SOD は細胞質にそれぞれ局在する。

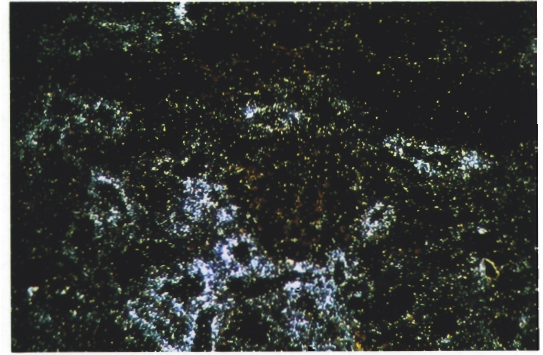


図3 ラット腎皮質 Mn-SOD mRNA の発現 (特異的 cDNA による in situ hybridization)

白い粒子が Mn-SOD mRNA で、リング状に強い発現を認めるのが遠位尿細管で、やや大きなリング状の部分が近位尿細管で、中央の発現が疎な円形の部分が糸球体である。この図より、腎皮質での発現の強さは遠位尿細管>近位尿細管>糸球体であることがわかる。文献¹²⁾のデータによる。

腎内での酵素活性を測定すると腎皮質、髄質の SOD 活性は強く、一方単離糸球体の活性は低い¹²⁾。免疫染色法によっても尿細管に比べ糸球体での活性が低いことが認められる¹³⁾。さらに、mRNA 発現の検討によれば、蛋白発現と同様に、糸球体、近位尿細管での mRNA 発現量は低く、遠位尿細管での発現量が強い (図3)¹²⁾。フリーラジカルによる腎障害の典型例として、糸球体への多核白血球浸潤により引き起こされる腎障害 (nephrotoxic serum nephritis など)、近位尿細管の障害が主体の虚血性腎不全などがあるが¹⁴⁾⁵⁾、これらの病理学的変化の主体が Mn-SOD の発現が弱い部位と一致している。このことは抗オキシダント酵素発現量が局所の抗オキシダント能 (酸化的ストレスに対する抵抗性) を規定することを示唆する¹⁴⁾⁵⁾。

局所の Mn-SOD 活性は一定ではなく様々な生理学的、または病態生理学的条件により変動する。例えば、サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α)、大腸菌由来のリポポリサッカライド等により糸球体メサンギウム細胞、尿管上皮細胞で Mn-SOD 活性または mRNA 量の上昇を認める⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。また、腎虚血の直後、あるいは細胞外液量の減少 (脱水症) 時に酵素活性、mRNA 量が減少する¹⁶⁾¹⁷⁾。こ

のほか、腎虚血再還流の回復期、さらにステロイド投与により糸球体 Mn-SOD 活性が上昇することが認められている¹⁴⁾¹⁸⁾。これらの動物実験だけでなく、培養糸球体細胞（内皮、メサンギウム、上皮細胞）においても、酸化ストレス（過酸化水素負荷）、ステロイド投与により Mn-SOD 酵素活性および mRNA 量が上昇することが認められている¹⁹⁾²⁰⁾。サイトカイン、リポポリサッカライドは遺伝子転写調節因子の活性化作用があること、またステロイドホルモンは細胞内の遺伝子調節因子ステロイドホルモンレセプターと結合することより、これらの因子による酵素誘導機序に転写調節が含まれると考えられる⁶⁾⁸⁾。酸化ストレスは肺組織、あるいは細胞で SOD を誘導することが知られていたが、腎糸球体血管内皮、メサンギウムおよび上皮細胞でも Mn-SOD の転写活性化による酵素誘導が確認されている¹⁹⁾²¹⁾²²⁾。これらの

諸因子による酵素誘導あるいは活性低下に伴い、組織あるいは細胞の酸化的ストレスに対する感受性が変化することも明らかとなっている^{14)~21)}。実際の腎疾患臨床例においても ANCA 腎炎に対するメチルプレドニゾロン療法後にリンパ球 Mn-SOD 活性、mRNA レベルの増強が報告されている²³⁾。

表に腎組織を含めた、組織細胞における抗オキシダント酵素発現を変化させる因子をまとめた。これらの酵素誘導の機序が全て明らかにされているのではないが、以下分子レベルでの発現調節が明らかになっている機序について話を進める。

3. Mn-SOD 遺伝子の転写調節

ここまで Mn-SOD 誘導機序に遺伝子転写活性化が含まれること、また転写調節は一般に転写調節因子が関与することを述べた。これらのことから Mn-SOD 遺伝子転写調節にも様々な調節因

表 抗オキシダント酵素発現量を変化させる因子

発現の変化を起こす物質 実験条件/酵素名	組織/細胞種	調節の型
虚血再灌流		
SODs, GSH-Px, Catalase	ラット糸球体	活性
SODs, GSH-Px, GSH-R, Catalase	ラット心臓	活性, mRNA
高濃度酸素		
Cu/Zn-SOD	ウシ肺血管内皮細胞	mRNA
Cu/Zn and Mn-SOD	ラット肺	活性, mRNA, 転写
エンドトキシン		
Mn-SOD	ラット肺上皮細胞	mRNA
	ラット糸球体上皮細胞	mRNA
Tumor necrosis factor		
Mn-SOD	A549 Lung cartinoma cell	mRNA
	Human papillary thyroid carcinoma cells	mRNA, 転写
	ラット肺細胞	mRNA
	マウス血管内皮細胞	mRNA
Interleukin-1		
Mn-SOD	ラット肺細胞	mRNA
	ラットラ氏島細胞	mRNA
Interleukin-6		
Mn-SOD	ラット肝細胞	mRNA
Hydrogen peroxide(過酸化水素)		
Mn-SOD, Catalase	ラット/ウシ糸球体細胞	活性, mRNA, 転写
Glucocorticoids		
Mn-SOD, Catalase	ラット糸球体	活性
Mn-SOD	ラット/ウシ糸球体細胞	活性, mRNA, 転写
	ラット肺	活性
	ヒト白血球	mRNA

SOD: Superoxide dismutase, GSH-Px: Glutathione peroxidase.

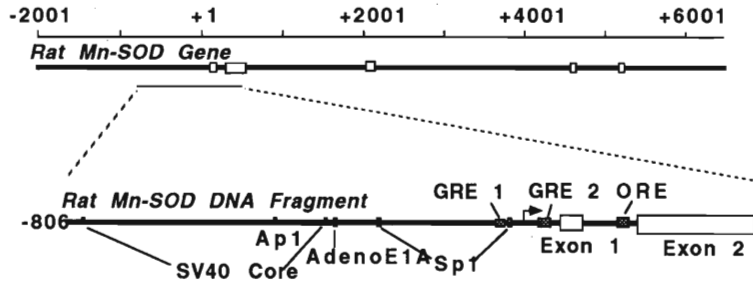


図4 ラット Mn-SOD 遺伝子の構造

5個のエクソンからなる。その5'上流領域には、転写調節因子の結合部位 (Adeno E1A, AP1, SP1) さらに、ステロイド応答要素 (GRE), オキシダント応答要素 (ORE) 配列を認める。

子が関与すると思われる。図4にラット Mn-SOD 遺伝子の構造と、転写調節要素コンセンサス配列 (但し機能的意義が確立していないものも含む) の局在を示す²⁴⁾。

1) グルココルチコイド

動物または腎細胞ではグルココルチコイド投与により腎糸球体あるいは細胞での Mn-SOD 酵素活性, mRNA 発現量の増大を認める (図5)²⁰⁾。肺線維芽細胞においてもステロイドによる酵素誘導を認めるが、肝細胞では誘導が認められない²⁵⁾²⁶⁾。Mn-SOD 遺伝子の5'側領域には、グルココルチコイド-レセプター複合体の遺伝子上の結合部位であるグルココルチコイド応答要素のコンセンサス配列を認める (図4)。このグルココルチコイド応答要素を含む DNA 断片に、レポーター遺伝子 (ルシフェラーゼ遺伝子) を融合させた遺伝子を糸球体血管内皮, メサンギウム, 上皮細胞に導入しグルココルチコイドで細胞を刺激するとレポーター遺伝子転写活性が上昇することから Mn-SOD のステロイドによる誘導は、遺伝子上のホルモン応答要素を介した転写活性化によると考えられる²⁰⁾。腎疾患においてステロイド剤は免疫抑制あるいは抗炎症作用により薬理効果を持つと考えられているが、Mn-SOD 誘導は免疫抑制, 抗炎症作用ではないグルココルチコイドの薬理作用といえることができる。事実、ステロイドによる腎のオキシダントストレスに対する抵抗性の上昇, 腎炎患者におけるステロイドによるリンパ球 Mn-SOD 活性の上昇など、ステロイドの抗オキシダント酵

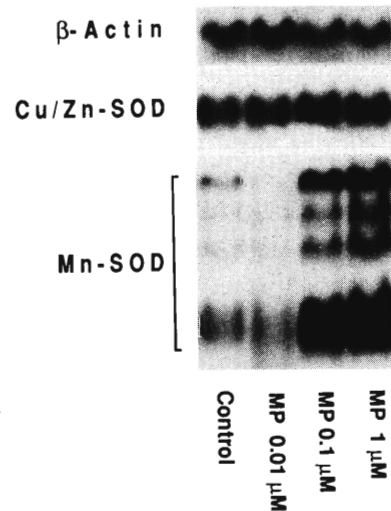


図5 培養ラット糸球体メサンギウム細胞をメチルプレドニゾン (MP) 0.01~1 μ M で刺激したときの Mn-SOD mRNA 発現 β アクトチンおよび Cu/Zn-SOD の発現は MP で変化しないのに対して、Mn-SOD 発現は濃度依存性に増強を認める。

素誘導作用が実験的および臨床的に明らかにされている²³⁾。Mn-SOD はミトコンドリア局在の酵素であり細胞外からの酸化ストレスに対する抵抗性の原因としては他の機序を考えなくてはならないが、糸球体血管内皮細胞ではグルココルチコイドがカタラーゼ活性も上昇することより、同ホルモンは Mn-SOD 以外の抗オキシダント酵素遺伝子も制御していることが予想される。すなわち、細胞質, 細胞膜に存在する抗オキシダント酵素(ま

たは蛋白)がグルココルチコイドで増強される機序が考えられる。

2) サイトカイン, リポポリサッカライド, オキシダント

IL-1, TNF- α , リポポリサッカライド等は, 細胞膜のレセプターに結合し細胞内の転写調節を行うメッセンジャーの活性化を起こす。サイトカイン, リポポリサッカライドに応答する細胞内のメッセンジャーとして MAP (microtubule-associated proteins) キナーゼ, NF- κ B などが知られているが, 腎細胞での Mn-SOD 遺伝子転写に関してのこれらのメッセンジャーの関与についてはまだ明らかでない。しかし Mn-SOD 遺伝子上には κ B 配列があり, 甲状腺癌細胞で観察されるように NF- κ B を介した転写調節が行われる可能性がある²⁴⁾²⁷⁾。

一方, オキシダントによる転写活性調節は, 幾つかの遺伝子で証明されているが, その細胞内でのメッセンジャーは明らかではない。Mn-SOD 遺伝子の5'領域を持つレポーター遺伝子の実験結果

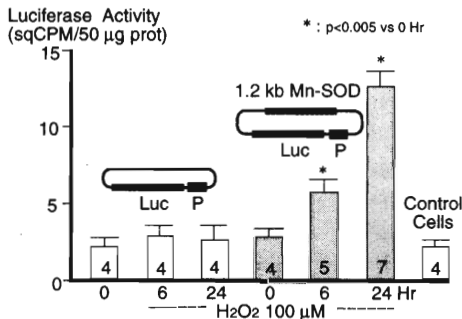


図6 酸化的ストレスによる Mn-SOD 遺伝子転写活性化

ルシフェラーゼレポーター遺伝子に組み込まれた Mn-SOD 遺伝子断片 (5'上流領域806bpを含む1.2 kb断片)を糸球体血管内皮細胞に transient transfection (リポゾーム法)し, 細胞を100mM H₂O₂で6~24時間刺激したときのルシフェラーゼ (転写)活性。この遺伝子断片を含むレポーター遺伝子導入を受けた細胞 (グレー) では, 過酸化水素により経時的に転写活性の有意な ($p < 0.005$) 増強を認める。一方, Mn-SOD 遺伝子断片を含まないレポーター遺伝子の導入を受けた細胞 (白) は遺伝子導入を受けなかった細胞 (コントロール細胞, 右端)と同様な低い活性しか認めない。文献19)のデータによる。

では, 腎細胞が過酸化水素に暴露したとき転写活性を上昇させる応答要素が Mn-SOD 遺伝子の5'領域に存在する (図4, 図6)¹⁹⁾。また, 酸化 LDL が NF- κ B を活性化することが明らかとなっているが, この機序が κ B 配列を介しての Mn-SOD 転写制御に関与するか, 酸化 LDL 以外のオキシダントによっても同様な機序が活性化するのは今後の課題として残されている。

3) 血清

血清中には様々な転写調節を制御する成分が存在し, 事実血清濃度に応じて転写活性を制御する serum response element (SRE) というコンセンサス配列も確認されている²⁸⁾。SRE により制御される遺伝子として *fos*, *jun* と呼ばれる転写調節因子 (前初期遺伝子) があるが, Mn-SOD 遺伝子上にも AP1サイトと呼ばれるこれらの前初期遺伝子複合体の結合するコンセンサス配列が存在する (図4)²⁹⁾。ラット Mn-SOD 遺伝子断片 (転写開始部位から-806~+22bp) を組み込んだレポーター遺伝子を糸球体血管内皮細胞に導入し, 異なる濃度の血清 (0.5~15%) で24時間培養すると血清濃度に応じた転写活性の増強を認める³⁰⁾。このことからこの断片には血清応答要素が含まれることが明らかとなったが, 公表されている serum response element (SRE) 配列は-806/

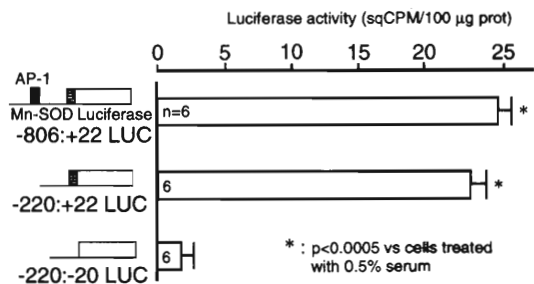


図7 異なる Mn-SOD 遺伝子断片を含むルシフェラーゼレポーター遺伝子を導入したウシ血管内皮細胞を10%血清下で24時間培養したときの転写活性。AP1配列を含む-806/+22断片および, AP1を含まない-220/+22断片では血清依存性転写活性化を認めるが, -220/-20断片では転写活性化が起こらない。この-220/-20断片に SV₄₀プロモーターを組み込んでも転写活性化は認めなかった。文献30)のデータによる。

+22断片には認めない²⁴⁾²⁸⁾。この遺伝子断片には、血清応答要素で転写調節を受ける Jun (c-jun 遺伝子) を含むヘテロダイマーの結合する AP1 サイトが存在するので、この AP1 による 2 次的な調節も考えられた (図 7)。しかし血清依存性転写活性は (AP1 のない) -220/+22断片でも認められ、-220/-20断片では認められないことより、血清応答配列は+22~-20の範囲にあると考えられる (図 7)³⁰⁾。この部位の遺伝子配列には既知の血清応答要素により制御される転写因子結合配列を認めず、新たな血清依存性転写因子応答要素の存在が示唆される。低蛋白血症を認めるネフローゼ症候群患者血清で、同様な Mn-SOD 遺伝子断片による転写活性化能を測定すると、正常コントロール群に比べ有意に減弱している³⁰⁾。この実験結果は、先に述べたネフローゼ症候群における SOD 活性減弱の機序として血清依存性遺伝子転写の低下を示唆する。今後患者血清中の転写制御因子を明らかにし、その因子の減少、または転写抑制因子の増大などについても検討されなくてはならない。

まとめ

活性酸素代謝産物は細胞内外で産生され、腎障害因子となる。生体は様々な抗オキシダント物質により、細胞内外の活性酸素代謝産物濃度を一定に保っている。抗オキシダント酵素もその一部であるが、抗オキシダント酵素が細胞内での活性酸素代謝産物濃度を一定に保つためには、酵素が必要に応じて発現/抑制を受ける機能が必要である。Mn-SOD 発現調節は、遺伝子転写レベルでの制御が、細胞の置かれた環境に応じて行われる。今後病態での転写調節能の解析が進めば、腎疾患、悪性腫瘍、炎症性疾患など活性酸素代謝産物の関与する病態の解明、治療に寄与すると考えられる。

本稿の一部は、第19回私学振興財団学術研究振興資金 (#36)、文部省科学研究費補助金 (06671157)、National Institutes of Health Grants DK44757およびDK40527により成された。

文 献

- 1) **Shah S**: Role of reactive oxygen metabolites in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 35: 1093-1106, 1989
- 2) **Farber JL, Kyle ME, Coleman JB**: Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. *Lab Invest* 62: 670-679, 1990
- 3) **Southorn PA, Powis G**: Free radicals in Medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 63: 381-389, 1988
- 4) **Sun Y**: Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radical Biol Med* 8: 583-599, 1990
- 5) **Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T**: Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function. *Kidney Int* 45: 1-9, 1994
- 6) **Darrell J, Lodish H, Baltimore D**: Chapter 11. Gene control and the molecular genetics of development in eukaryotes. *In Molecular Cell Biology*. 2nd ed. pp391-448, Scientific American Books, New York (1991)
- 7) **Nordeen SK, Suh BJ, Kühnel B et al**: Structural determinants of a glucocorticoid receptor recognition element. *Mol Endocrinol* 4: 1186-1187, 1990
- 8) **Muller M, Renkawitz R**: The glucocorticoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 1088: 171-182, 1991
- 9) **Pugh CW, Tan CC, Jones RW et al**: Functional analysis of an oxygen-regulated transcriptional enhancer lying 3' to the mouse erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10553-10557, 1991
- 10) **Rushmore TH, Morton MR, Pickett CB**: The antioxidant responsive element. Activation by oxidative stress and identification of the DNA consensus sequence required for functional activity. *J Biol Chem* 266: 11632-11639, 1991
- 11) **Collins T**: Endothelial nuclear factor- κ B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest* 68: 499-531, 1993
- 12) **Kiyama S, Yoshioka T, Burr IM et al**: Strategic locus for the activation of the superoxide dismutase gene in the nephron. *Kidney Int* 47: 536-546, 1995
- 13) **Oberley TD, Oberley LW, Slattery AF et al**: Immunohistochemical localization of antioxidant enzymes in adult syrian hamster tissues and during kidney development. *Am J Pathol* 137: 199-214, 1990
- 14) **Yoshioka T, Bills T, Moore-Jarrett T, et al**:

- Role of intrinsic antioxidant enzymes in renal oxidant injury. *Kidney Int* 38 : 282-288, 1990
- 15) **Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK** : Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 41 : 1008-1015, 1992
 - 16) **Visner GA, Dougall WC, Wilson JM et al** : Regulation of manganese superoxide dismutase by lipopolysaccharide, interleukin-1, and tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 265 : 2856-2864, 1990
 - 17) **Gwinner W, Nick HS, Tisher CC** : Interleukin-1-mediated expression of the manganese superoxide dismutase in glomerular epithelial cells: Potential signaling pathways for MnSOD gene induction. *J Am Soc Nephrol* 3 : 492(Abstract), 1992
 - 18) **Kawanura T, Yoshioka T, Bills T et al** : Glucocorticoid activates glomerular antioxidant enzymes and protects glomeruli from oxidant injuries. *Kidney Int* 40 : 291-301, 1991
 - 19) **Yoshioka T, Homma T, Meyrick B et al** : Oxidants induce transcriptional activation of manganese superoxide dismutase in glomerular cells. *Kidney Int* 46 : 405-413, 1994
 - 20) **Yoshioka T, Kawamura T, Meyrick BO et al** : Induction of manganese superoxide dismutase by glucocorticoids in glomerular cells. *Kidney Int* 45 : 211-219, 1994
 - 21) **Sjostrom K, Crapo JD** : Adaptation to oxygen by preexposure to hypoxia: Enhanced activity of manganese superoxide dismutase. *Bull Eur Physiopathol Respir* 17 : 111-116, 1981
 - 22) **Jackson RM, Frank L** : Ozone-induced tolerance to hyperoxia in rats. *Am Rev Respir Dis* 129 : 425-429, 1984
 - 23) **Macconi D, Zanoli AF, Orisio S et al** : Methylprednisolone normalizes superoxide anion production by polymorphs from patients with ANCA-positive vasculitides. *Kidney Int* 44 : 215-220, 1993
 - 24) **Ho Y-A, Howrd AJ, Crapo JD** : Molecular structure of a functional rat gene for manganese-containing superoxide dismutase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 4 : 278-286, 1991
 - 25) **Dougall WC, Nick HS** : Manganese superoxide dismutase: A hepatic acute phase protein regulated by interleukin-6 and glucocorticoid. *Endocrinology* 129 : 2376-2384, 1991
 - 26) **Randhawa PS, Hass MA, Frank L et al** : PO₂-dexamethazone interactions in fibroblast growth and antioxidant enzyme activity. *Am J Physiol* 252 : C396-C400, 1987
 - 27) **Meyer M, Schreck R, Baeuerle PA** : H₂O₂ and antioxidants have opposite effects on activation of NF- κ B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. *EMBO J* 12 : 2005-2015, 1993
 - 28) **Treisman R** : The serum response element. *Trends Biochem Sci* 17 : 423-426, 1992
 - 29) **Treisman R** : Identification of a protein-binding site that mediates transcriptional response of the c-fos gene to serum factors. *Cell* 46 : 567-574, 1986
 - 30) **Yoshioka T, Iwamoto N, Tsunoda Y et al** : Serum-dependent transcription of Mn-superoxide dismutase gene is down regulated in nephrotic syndrome. *Clin Sci* (in revision)