

Angiotensin II type 1a receptor loss ameliorates chronic tubulointerstitial damage after renal ischemia reperfusion

Fujita Y, et al. Scientific reports , 2021;11(1):982.

虚血
再灌流

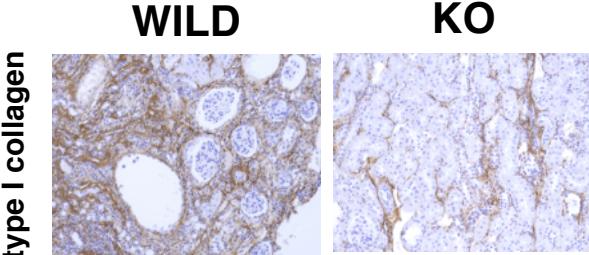


解剖

@day3,14,28,70

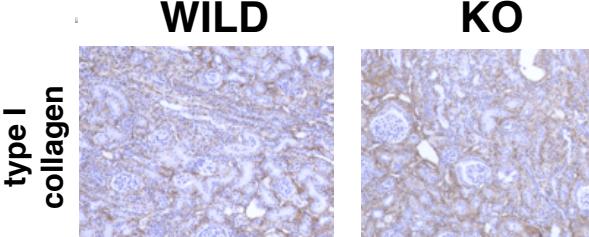
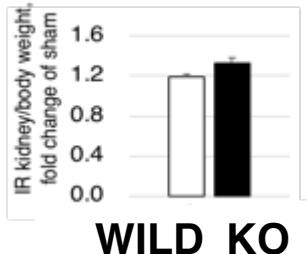
結論

Chronic phase



→KOマウスは慢性期において腎保護効果を示した

Acute phase



→KOマウスは急性期において腎保護効果を示さず

アンジオテンシンII type 1a受容体 (AT1a) 欠損は、腎虚血再灌流後の慢性尿細管間質障害を抑制した
→ARBがAKI-CKD進展を抑制する可能性を示唆

Mechanism

- ・炎症性サイトカイン抑制 : IL-1 β 、IL-18、MCP-1
- ・抗酸化ストレス軽減 : MDA
- ・血管内皮細胞維持による低酸素抑制 : CD34、HIF-1 α
- ・纖維化抑制因子 : Wnt/b-cateninシグナル不活性化 AT2受容体発現維持

→KOマウスは亜急性期において明らかに上記作用が働いていた

悪性神経膠腫(MG)細胞におけるLDL受容体の制御に対するライリンの役割

Ushimaru S, et al. Journal of St. Marianna University, 2020;11:53-59.

MG細胞でライリンはLDLRタンパク質の分解を正に調節し、LDLの取り込みを抑制する。

Background

- ・悪性神経膠腫(MG)は予後不良として知られている。
- ・ライリンは1998年に報告された膜貫通型タンパク質で、がんの浸潤や転移、腎尿細管細胞の線維化に寄与すると報告されている。ライリンはMGに高発現している。
- ・MGでLDLRが高発現していることが知られている。LDL受容体(LDLR)は細胞膜表面に発現し、血中LDLの細胞内取り込みを担う。

★MGでライリンとLDLRが高発現しているが、両分子間の機能的関連は不明である。

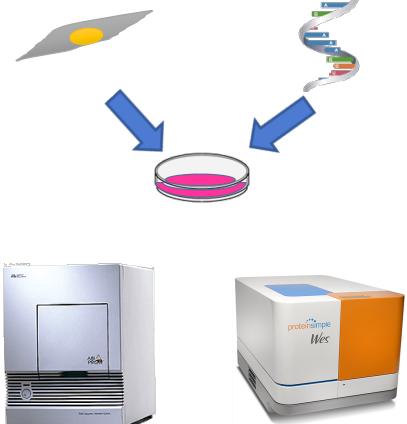
MG細胞でライリンがLDLRの存在量や、LDLを介したLDLの取り込みに関与するか否かを調べた。

Method

MG細胞株(A172)を用いて、ライリンの発現抑制(ノックダウン; KD)した際の以下の変化をみた。

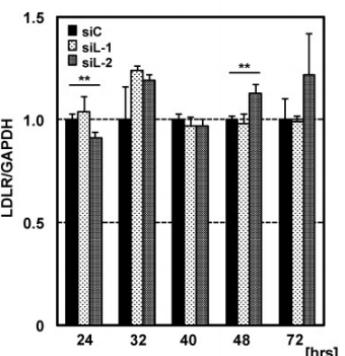
- ① LDLR mRNA量
- ② LDLRタンパク質量
- ③ 細胞へのLDL取り込み量(蛍光顕微鏡で観察)

A172 (MG細胞株) ライリンsiRNA

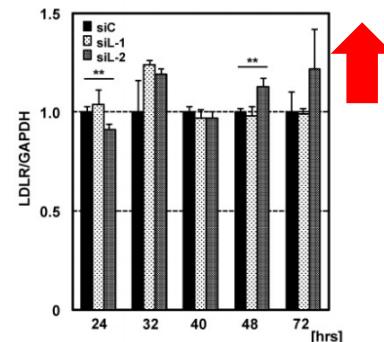


Results MG細胞でライリンはLDLRタンパク質/LDLの細胞内取り込みを抑制する

① LDLR mRNA量



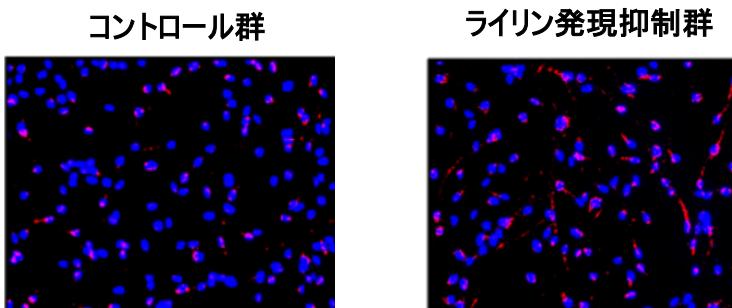
② LDLR タンパク質量



LDLR mRNA量は有意な変化なし

LDLRタンパク質量が有意に上昇

③ 細胞へのLDL取り込み量(蛍光顕微鏡で観察)

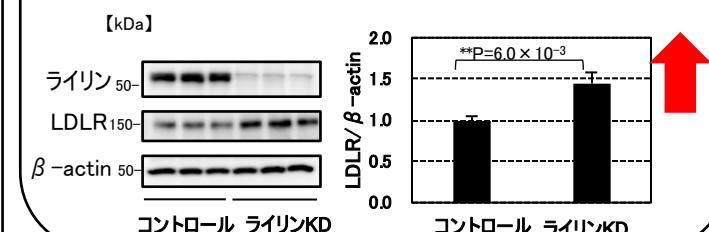


蛍光色素(赤)の増加→細胞内へのLDL取り込み增加

赤: 細胞内に取り込まれたLDL
青: A172細胞 (MG細胞株)

Additional experiment 合成? 分解?

LDLRタンパク質合成を特異的に抑制した。
→同様にタンパク質レベルで有意差を認めた。
→ライリンはLDLRタンパク質の“分解”に寄与



Conclusion

MG細胞でライリンはLDLRタンパク質の分解を正に調節し、LDLの取り込みを抑制する。

Prospects for the future

- ・LDLRはPCSK9, IDOLなどにより特異的に分解されるという報告もあり、ライリンとこれらの分子の関与も今後検討が必要である。
- ・MGではLDLRが高発現していることが知られ、LDLRは治療標的として注目されつつあり、ライリンを含めMGにおけるLDLR量の調節機構を明らかにすることで、MG治療に臨床応用できる可能性がある。

PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
IDOL: Inducible degrader of the LDL-receptor