



# 第 245 回つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：糖尿病腎症と TGF-beta シグナリングにおける腎臓特異的マイクロ RNA の機能

演者： 加藤 満雄 先生

Gonda Diabetes Center, Beckman Research Institute of the City of Hope

日時：2007 年 5 月 23 日 (水) 17:00-19:00

会場：臨床講義室 C

**要旨：**糖尿病腎症は主に糸球体のメサンギウムの異常によって生じており、コラーゲンなどの細胞外マトリックス蛋白 (ECM) の発現上昇が重要であると考えられている。また、ECMの発現を調節することが知られているTGF-betaの発現が高くなっていることも知られている。これまで我々は、マウスメサンギウム細胞 (MC) を用いて、TGF-betaによって制御されている遺伝子をスクリーニングし、コラーゲンの発現が上昇し、転写因子のE-box repressor (deltaEF1とSIP1)が低下していることを見出した。これらのE-box repressorはコラーゲン遺伝子上流に結合して、発現を抑制していた。一方、腎臓特異的に発現しているマイクロRNAの発現を調べたところ、miR-192が糖尿病モデルマウスの糸球体で上昇しており、TGF-beta処理されたMCにおいても上昇していることが確認された。また、マイクロRNAのデータベース解析からSIP1の3'UTRがmiR-192のターゲットであることが予測されたため、TGF-beta自身もこのリポーター活性を抑制することから、TGF-betaによって誘導されたmiR-192がSIP1の3'UTRに結合して、SIP1の発現を抑制しているものと考えられる。さらに、コラーゲンのプロモーターを持つシフェラーゼリポーター活性がmiR-192 (SIP1の抑制) とdeltaEF1に対するshRNAによって相乗的に上昇することから、TGF-betaは、E-box repressorを抑制することでコラーゲンの発現を制御していると結論された。現在、さらに別の腎臓特異的なマイクロRNAの解析も行っており、今後、糖尿病腎症の治療や予防に向けてこれらのRNAが創薬のターゲットとして有用か否か、デリバリーの問題も含めて議論したいと考えている。

#### 参考文献

Kato M, Zhang J, Wang M, Lanting L, Yuan H, Rossi JJ, Natarajan R: MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:3432-3437, 2007.

連絡先： 人間総合科学研究科 中川 嘉 (内線 3312)

【筑波分子医学協会 (TSM) 主催】 HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

セミナー担当 筑波大学基礎医学系 福田 綾