

[2002年11月7日 (VOL.35 NO.45) p.60]

第2部 第25回日本高血圧学会特集

Young Investigator's Award受賞講演

～心血管リモデリング転写因子KLF5/BTEB2～ ストレスで活性化

動脈硬化病変の平滑筋細胞が収縮型から合成型に形質変換する過程で胎児型ミオシン重鎖遺伝子SMembの発現が亢進する。一方、Krüppel-like Zn-finger型転写因子KLF5/BTEB2はSMembのプロモータ領域に結合し、その転写を制御する。ウサギのバルーン傷害モデルの活性化された平滑筋細胞と線維芽細胞でKLF5/BTEB2発現が著明に誘導されることから、同遺伝子は動脈硬化形成に重要な役割を果たすと考えられる。東京大学大学院循環器内科の新藤隆行氏らはKLF5/BTEB2遺伝子ノックアウトマウスのヘテロ型 (KLF5^{+/-}) を用いた検討により、同遺伝子はストレスにより活性化され心血管リモデリングの重要な転写因子となるが、合成レチノイン酸受容体 (RAR) リガンドにより同遺伝子の活性を制御することで心血管リモデリングを制御できる可能性を示した。

なお、この発表はYoung Investigator's Awardを受賞した。

[クリックで拡大](#)

写真

RARリガンドで制御が可能

KLF5^{+/-}マウスの大動脈収縮と血圧を野生型マウスと比較したところ、月齢3か月では正常だったが、月齢12か月では有意に低下した。大腿動脈を傷害させたマウスでは、KLF5^{+/-}のほうが野生型よりも肉芽形成および血管新生が少なく、腫瘍を移植したマウスでも、血管新生が少なかった。Allを注入したマウスでは、KLF5^{+/-}のほうが野生型よりも心肥大と線維化が有意に低下していた。以上から、KLF5/BTEB2は心血管リモデリングにおける重要な転写因子であることが示された。

次に新藤氏は、KLF5^{+/-}マウスでは血小板由来増殖因子PDGF-Aの発現が低下していることに注目し、All刺激による心線維芽細胞を調べたところ、KLF5/BTEB2発現はAll注入2～6時間後まで亢進しており、PDGF-Aプロモータ領域へのKLF5/BTEB2の結合が確認された。

さらに、KLF5/BTEB2と合成RARリガンドとの関係を調べたところ、RARアンタゴニストのLE135はKLF5依存性PDGF-Aプロモータ活性を亢進させ、RARアゴニストのAm80はKLF5依存性PDGF-Aプロモータ活性を抑制させた。実際にKLF5^{+/-}マウスにLE135を経口投与すると、肉芽形成と新生内膜形成が亢進し、野生型マウスにAm80を経口投与すると、肉芽形成と新生内膜形成が抑制されることが確認された。