

S04-3 カドミウムの細胞輸送における亜鉛輸送体の役割と発現調節

○藤代 瞳¹, 窪田 圭佑¹, 奥垣 里美¹, 姫野 誠一郎¹

¹徳島文理大薬

本研究室ではこれまでにメタロチオネイン (MT) 欠損細胞からカドミウム (Cd) 耐性細胞を樹立することにより、Cd の細胞内への取り込みに Zn 輸送体 ZIP8 が関与する可能性があることを明らかにした。そこで、なぜ、Cd 耐性細胞では ZIP8 mRNA レベルが減少しているのか検討した。Cd 耐性細胞の ZIP8 遺伝子の CpG 高頻度領域はメチル化されており、DNA メチル化阻害剤(5-Aza-dC)でメチル化を抑制すると、低下していた ZIP8 の mRNA, 蛋白レベルが回復し、Cd 蓄積量および Cd 感受性が高くなった。よって、ZIP8 遺伝子の発現低下の機構の少なくとも一部に、DNA メチル化によるエピジェネティックな制御が関与している可能性が示唆された。一方、MT 遺伝子を正常に発現しているマウス胎仔由来細胞 (P⁺) から高濃度の Cd に耐性を示す耐性細胞を樹立し、その性状を解析した。耐性細胞において、MT の発現は著しく上昇したが、細胞内 Cd 蓄積量、および、Cd 取り込み速度は P⁺ に比べて減少していた。耐性細胞では ZIP8 だけでなく複数の輸送体、チャネルの発現が低下していた。またこの Cd 耐性細胞は Mn にも交叉耐性を示し、Mn 取り込み量は高濃度 Mn でのみ耐性細胞で低下していた。Cd と Mn の輸送に関与するのは ZIP8, ZIP14, Ca チャネル, Fe 輸送体であり、複数の輸送体の発現変化が Cd と Mn 耐性に関与している可能性がある。Cd 輸送の機構について、亜鉛輸送体のみならず、他の金属輸送体やチャネルも含めて臓器特異性や金属ごとの親和性の違いなどを今後、明らかにしていきたい。