

【目的】活性酸素種は、炎症性疾患の発症・進展に関与するだけでなく、細胞分化や増殖などの生理現象を制御する因子としても注目されている。Extracellular-superoxide dismutase (EC-SOD) は、細胞外に局在する唯一の SOD アイソザイムであり、生体内で産生されたスーパーオキシドを効率よく除去することにより、組織を酸化ストレスから防御していると考えられている。これまでに、単球系細胞の分化過程において産生される H_2O_2 が、細胞分化を修飾していることが報告されていることから、分化過程における EC-SOD 発現変動の詳細を解明することは、炎症性疾患の抑制に有益な情報を提供するものと考えられる。そこで、ヒト単球系細胞株 (THP-1 細胞) を用いて、マクロファージへの分化過程における EC-SOD 発現調節機構について検討した。【方法】分化誘導剤として TPA を用いた。EC-SOD mRNA 発現量は RT-PCR 法、EC-SOD タンパク質発現量は ELISA 法により測定した。MAPK のリン酸化はウエスタンブロット法により測定した。【結果と考察】TPA 処理により分化誘導した結果、TPA 処理時間依存的に EC-SOD 発現量は増大したが、Cu/Zn-SOD 発現量は減少した。また、Mn-SOD 発現量は一過性に増大した。PKC の阻害剤である GF109203X で細胞を前処理することにより、TPA 処理による SODs 発現変動は有意に抑制された。TPA 処理による MAPK 系のリン酸化を検討した結果、MEK と ERK のリン酸化が認められた。また、MEK/ERK の阻害剤である U0126 および PD98059 で細胞を前処理することにより、TPA 処理による EC-SOD 発現変動は有意に抑制された。以上より、THP-1 細胞の分化過程において、PKC および MEK/ERK 由来シグナルにより EC-SOD 発現量が調節されていると推察された。現在、MEK/ERK の下流に焦点を絞り、詳細な発現調節機構を検討している。