

30W-pm01

血管内皮細胞に対する亜鉛とカドミウム相互作用は金属輸送体 ZIP8 の発現に介在される

○上原 茜¹, 山本 千夏², 鍛冶 利幸¹(¹東京理大薬, ²東邦大薬)

【背景・目的】 必須微量元素である亜鉛はカドミウムの細胞毒性に対して防御作用を示す。その機構は、亜鉛により誘導されたメタロチオネイン (MT) がカドミウムを捕捉することによるとされてきたが、血管内皮細胞においては亜鉛がカドミウムの細胞内蓄積量を減少させる“希釈効果”も提唱されてきた。近年、細胞内へのカドミウム輸送が金属輸送体によって行われることが明らかとなり、この輸送体の発現がカドミウム毒性に重要であることが示唆されている。本研究では、カドミウムと亜鉛の相互作用メカニズムにおける金属輸送体発現の関与を調べた。

【方法】 ウシ大動脈由来内皮細胞を塩化カドミウムと硫酸亜鉛で同時処理し、形態学的観察および Alamar blue assay により細胞傷害性を評価した。MT の発現を Western blot 法により調べ、定量的 RT-PCR 法により ZIP ファミリータンパク質の mRNA 発現を調べた。カドミウムの細胞内蓄積量は ICP-MS により定量した。siRNA を用いて MT をノックダウンし、細胞傷害性評価を行った。

【結果・考察】 亜鉛は濃度依存的にカドミウムの毒性を防御し、カドミウムの細胞内への蓄積を抑制した。亜鉛は単独では MT を誘導しなかったが、カドミウムによる誘導を低濃度のときは低下させ、高濃度のときは増強した。カドミウムは金属輸送体 ZIP8 の発現を上昇させたが、この上昇は亜鉛によって抑制された。MT のノックダウンによってカドミウムの細胞傷害性は増加したが、亜鉛による防御はこの条件でも確認された。以上の結果は、カドミウムの内皮細胞毒性に対する亜鉛の防御作用には、MT の誘導だけでなく、ZIP8 の発現低下によるカドミウムの細胞内蓄積量の低下が関与していることを示唆している。特に低濃度の亜鉛による防御には後者が重要であると考えられる。