

30AA-am03S

グリコールアルデヒド誘導細胞傷害に対する転写因子 Nrf2 の防御的役割

○佐藤 恵亮¹, 山 佳織¹, 立浪 良介¹, 丹保 好子¹(¹北海道薬大)

【目的】糖尿病性神経障害の発症には、シュワン細胞の傷害が関与していると考えられている。昨年の本学会で我々は、シュワン細胞において糖化反応により生成するグリコールアルデヒド (GA) が、小胞体ストレスとアポトーシスを誘導することを報告した。一方、この過程で細胞内 GSH 量及び GSH 抱合体の輸送に関わる MRP1 の発現量が増加するが、これらの役割は明確にはなっていない。今回、GSH 合成の律速酵素である γ -GCS と MRP1 の発現を制御している転写因子 Nrf2 に対する GA の影響ならびに GSH 及び MRP1 との関連性について検討した。

【方法】ラットシュワン細胞を常法により培養後、培地を 2%FBS 含有 DMEM に交換し、GA を添加した。小胞体ストレスは CHOP の活性化により、アポトーシスはアネキシン V/PI 二重染色法により評価した。細胞傷害性は MTS 法により、mRNA 量は real time RT-PCR 法により、タンパク質量は ELISA 法及び免疫染色法あるいはフローサイトメトリーにより測定した。

【結果・考察】GA により誘導される小胞体ストレス及びアポトーシスは、GSH 前駆体である NAC の添加により抑制された。GA 誘導細胞傷害は、MRP1 ノックダウン細胞において促進された。従って、GSH 及び MRP1 は GA 誘導細胞傷害に対して防御作用を示していると考えられる。Nrf2 に対する GA の影響について検討した結果、mRNA とタンパク質の両発現量の増加が認められ、活性化を示す核への移行も確認された。さらに、Nrf2 ノックダウン細胞において GA 誘導細胞傷害が促進され、GA により誘導される細胞内 GSH の増加も抑制された。以上より、シュワン細胞において Nrf2 は GA によって活性化され、GSH 量や MRP1 発現量の増加を介して GA 誘導細胞傷害に対し防御的役割を担っていることが示唆される。