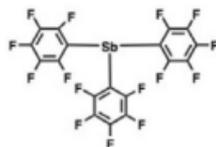


30W-pm02

有機アンチモン化合物による血管内皮細胞のメタロチオネイン誘導
○村上 正樹¹, 藤江 智也¹, 松村 実生², 藤原 泰之^{2,3}, 木村 朋紀^{3,4},
安池 修之^{2,3}, 山本 千夏^{3,5}, 佐藤 雅彦^{2,3}, 鍛冶 利幸^{1,3} (1東京理大薬, 2愛知学院
大薬, 3東京理大総研BOM, 4摂南大薬, 5東邦大薬)

【背景・目的】有機金属化合物はそれを構成する分子構造や金属イオンとは異なる生物活性を持ち得るため、生命科学への活用が期待される。メタロチオネイン (MT) は有害重金属の毒性軽減などに関与するが、誘導機構には不明な点が多い。本研究では、有機アンチモン化合物ライブラリーから見出された化合物 (Sb35) による MT 誘導の特性について、ウシ大動脈内皮細胞 (BAE) を用いて調べた。

【方法】BAE を Sb35 (右図) で処理し、MT サブタイプおよび MTF-1 mRNA の発現を Real-Time RT PCR 法により評価した。金属応答配列 MRE および抗酸化応答配列 ARE の活性を Dual Luciferase Assay により測定した。



【結果・考察】Sb35 は、BAE が発現する MT のすべてのサブタイプ (MT-1A, MT-1E および MT-2) の mRNA 発現を濃度依存的に増加させたが、MRE を顕著に活性化しなかった。しかしながら、転写因子 MTF-1 をノックダウンすると、すべての MT サブタイプの発現が抑制された。一方、Sb35 は転写因子 Nrf2 を活性化し、ARE を強く活性化した。そこで Nrf2 をノックダウンしたところ、MT-1A および MT-1E の mRNA 発現が有意に抑制された。MT-2 の発現には変化は認められなかった。以上の結果より、Sb35 はすべての MT サブタイプの遺伝子発現を誘導するが、MT-1A および MT-1E の誘導は MTF-1-MRE 経路と Nrf2-ARE 経路の両方に介在されること、これに対し MT-2 の誘導は Nrf2-ARE 経路に依存せず、MTF-1-MRE 経路に介在されることが示唆された。Sb35 が Nrf2 の活性化によってサブタイプ選択的に MT 遺伝子の発現を誘導することは、この有機アンチモン化合物が MT の誘導機構解析の有用なツールであることを示している。