

27M-am06

Toxic AGEs はヒト真皮線維芽細胞の ECM 合成のバランスを崩す

○西川 功征¹, 水谷 多恵子¹, 岡野 由利¹, 竹内 正義², 正木 仁¹ (¹東京工科大院バイオニクス専攻, ²金沢医科大)

【目的】Glyceraldehyde(GA)由来終末糖化産物(Toxic AGEs:TAGE)は、AGEs レセプター(RAGE)を介して様々な生活習慣病に関わっていることが報告されている。しかし、皮膚機能と TAGE との関連についての報告はまだ多くはない。そこで、TAGE が正常ヒト真皮線維芽細胞(NHDF)の細胞外マトリックス産生に及ぼす影響について検討し有用な知見を得たので報告する。【方法】TAGE はウシ血清アルブミン(BSA)と GA を反応させることにより調製した。TAGE 共存下において培養した NHDF の細胞外マトリックス産生能を以下のように評価した。また、対照として BSA を用いた。細胞内活性酸素 (ROS)レベルは ROS 検出蛍光プローブを用いて測定した。ヒアルロン酸合成酵素(HAS2) mRNA を Real-time PCR を用いて測定した。ヒアルロン酸(HA)、I 型コラーゲン(Col I)産生は、ELISA 法により測定した。マトリックスメタロプロテアーゼ-1(MMP-1)は Western blotting 法により測定した。【結果および考察】TAGE 共存下培養 2 時間後では細胞内 ROS レベルの有意な増加が確認された。また、培養 6 時間後に HAS2 mRNA レベルの有意な減少が確認され、培養 24 時間後には HA 産生量の有意な減少が確認された。また、培養 24 時間後 Col I 産生量の有意な増加および MMP-1 発現量の有意な減少が見られた。このことから、TAGE は NHDF に対し細胞内酸化ストレスの亢進、HAS2 mRNA 発現レベルの低下に伴う HA 産生量の減少、または MMP-1 分泌の減少と Col I 産生増加をもたらした。さらに、butionine sulfoximine 処理により細胞内 glutathione 枯渇 NHDF においても HA の産生低下と Col I の産生増加が確認されている。この結果から、TAGE は細胞内 ROS レベルを上昇させることにより真皮組織の硬化を誘導する可能性示唆された。