

27V-am10S

Ni²⁺ の細胞内取り込み及び IL-8 産生に対する金属イオンの影響について

○小野寺 亮¹, 浅川 三喜¹, 平澤 典保¹ (¹東北大院薬)

【目的】生体の機能を補う医用材料の多くにはニッケルが含有されており、これから溶出した Ni²⁺ は起炎性や発癌性を示す。これまでに Ni²⁺ は蛋白に結合して抗原を形成するだけでなく、細胞内に取り込まれて転写因子 HIF-1 の安定化などの細胞機能の活性化や DNA 障害に関わることが報告されている。しかし、Ni²⁺ が細胞内に取り込まれる機構は十分には解明されていない。そこで我々はヒト単球様細胞株 THP-1 を用いて、Ni²⁺ を細胞内へ取り込む機構について検討した。

【方法】THP-1 細胞を、各種金属塩化物 (ZnCl₂、MgCl₂、FeCl₂、CoCl₂、CuCl₂、MnCl₂) 存在下あるいは非存在下において、NiCl₂ で刺激した。24 時間後の細胞内への Ni²⁺ の取り込み量を ICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析計) を用いて測定した。また、培養液中の上清中の炎症性ケモカイン IL-8 量を ELISA 法により解析した。

【結果および考察】THP-1 細胞を、200 μM の NiCl₂ で刺激すると、細胞内の Ni²⁺ 濃度の増加ならびに IL-8 産生が誘導された。200 μM の NiCl₂ と 30 μM の ZnCl₂、CoCl₂、MnCl₂ を同時に添加した場合には、Ni²⁺ の取り込みを、それぞれ、約 40 % 抑制した。この濃度の ZnCl₂ は Ni²⁺ 誘導性の IL-8 産生も抑制したが、lipopolysaccharide (LPS) 刺激による IL-8 産生誘導は抑制しなかった。したがって、ZnCl₂ は Ni²⁺ の細胞内への取り込みを抑制して、Ni²⁺ 誘導性の IL-8 産生を抑制したと考えられる。以上の結果から、Ni²⁺ の細胞内取り込みは Zn²⁺、Co²⁺、Mn²⁺ に親和性のある金属イオン輸送体を介し、これら 2 価カチオンで競合的に抑制することが可能であること、中でも Zn²⁺ は Ni²⁺ による IL-8 産生を抑制できるため、金属炎症の予防に応用できることが示唆された。今後、この輸送機構についてさらに検討する予定である。