

26PA-pm384

亜鉛錯体による血管内皮細胞特異的なグリコサミノグリカン合成の調節

○原 崇人¹, 酒巻 沙弥香¹, 中村 武浩², 鍛冶 利幸³, 山本 千夏¹ (¹東邦大薬, ²近畿大薬, ³東京理大薬)

【背景・目的】グリコサミノグリカン (GAGs) は高度に硫酸化された糖鎖であり, コアタンパク質と共有結合したプロテオグリカンとして, 細胞膜表面や細胞外に産生される。プロテオグリカンの GAG 糖鎖は増殖因子などの生体分子と結合して細胞増殖や遊走活性を調節するが, こうした機能には糖鎖の硫酸化が重要であることが知られている。当研究グループは, 亜鉛錯体 Zn-DMP (Dichloro(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)zinc) が, 血管内皮細胞の増殖活性を強力に促進させることを見出している。本研究の目的は, 血管細胞から産生される GAGs への硫酸基の取り込みに Zn-DMP が及ぼす影響を明らかにすることである。【方法】Dense culture と sparse culture の血管内皮細胞および血管平滑筋細胞を調製し, [³⁵S]硫酸を含む培地中で Zn-DMP およびその構造類縁体を処理した。細胞層および培地に蓄積した GAGs への [³⁵S]硫酸の取り込みは CPC 沈殿法により測定した。【結果・考察】内皮細胞の細胞層および培地中に合成された GAGs への [³⁵S]硫酸の取り込みは, Zn-DMP により dense culture では濃度依存的に増加したのに対し, sparse culture では濃度依存的に減少した。これと比べて, 血管平滑筋細胞の dense および sparse culture においては, 顕著な変化は認められなかった。血管内皮細胞で認められた GAGs への [³⁵S]硫酸の取り込みの細胞密度依存的な変化は, Zn-DMP の配位子 DMP でも生じた。中心金属の役割を検討したところ, Co-DMP や Ni-DMP は Zn-DMP と同様に内皮細胞の GAGs への [³⁵S]硫酸の取り込みを制御した。Cu-DMP および Cd-DMP は顕著な細胞傷害性を示した。Zn-DMP および配位子によって発現が制御されるプロテオグリカン分子種については現在解析中であるが, これらの化合物による血管内皮細胞特異的なプロテオグリカン分子の合成調節機構の存在が示された。