

28U-am07

鉛の内皮細胞毒性はカドミウムにより増強される

○藤江 智也¹, 針田 伶奈¹, 鍛冶 利幸², 山本 千夏¹ (¹東邦大薬, ²東京理大薬)

【背景】血管の内腔を一層に覆っている内皮細胞は、血液と直接接しているため、重金属の重要な標的である。当研究室では、鉛およびカドミウムによる内皮細胞機能の障害メカニズムを明らかにしてきた。しかしながら、これら重金属の相互作用に関する研究は少ない。本研究の目的は、内皮細胞における鉛およびカドミウムの相互作用と、そのメカニズムを明らかにすることである。【方法】培養ウシ大動脈血管内皮細胞に鉛およびカドミウムを曝露し、形態学的観察により細胞障害性を評価した。タンパク質および mRNA 発現をウエスタンブロット法および real-time RT-PCR 法によりそれぞれ解析した。細胞内金属量は ICP-MS を用いて測定した。【結果および考察】内皮細胞にカドミウムを曝露したとき、1 μM から細胞層の障害が認められた。鉛を 10 および 50 μM で曝露したとき、細胞障害は観察されなかったが、カドミウムを同時に曝露したとき、内皮細胞障害はそれぞれの単独曝露と比較して増強されていた。これまでに、鉛は小胞体ストレスを惹起することにより内皮細胞を障害することを明らかにしている。そこで小胞体ストレスに対する防御タンパク質である GRP78 および GRP94 発現を解析したところ、鉛曝露により上昇した GRP78 および GRP94 mRNA 発現は、カドミウム同時処理により抑制された。一方、鉛およびカドミウムの細胞内蓄積量はそれぞれの曝露によって増加していたが、同時曝露の影響は認められなかった。また、生体防御タンパク質メタロチオネインは、カドミウムによって誘導されていたが、鉛の同時曝露による影響は認められなかった。以上より、鉛の内皮細胞障害はカドミウムにより増強されること、またこの作用は GRP78 および GRP94 誘導の抑制による小胞体ストレスに対する防御能の低下によることが示唆される。