

22i-pm05S

亜ヒ酸による Nrf2 を介した血管内皮細胞の線溶活性抑制機構

○中野 毅¹, 高橋 勉¹, 恒岡 弥生¹, 篠田 陽¹, 鍛冶 利幸², 藤原 泰之¹ (¹東京薬大薬,
²東京理大薬)

【目的】ヒ素の曝露により、心血管疾患リスクが増加することが報告されている。我々はこれまでに、亜ヒ酸が血管内皮細胞の t-PA 産生を選択的に抑制することにより線溶活性を低下させることを明らかにした。そこで本研究では、亜ヒ酸による血管内皮細胞の t-PA 発現抑制の分子機構を解明することを目的とした。

【方法】培養ヒト血管内皮細胞株 EA.hy926 細胞を各種阻害剤の存在下、亜ヒ酸で処理し、以下の実験に供した。t-PA mRNA 発現量は real time RT-PCR 法で、t-PA および PGI₂ 分泌量は ELISA 法で、t-PA の線溶活性は Fibrin zymography 法でそれぞれ測定した。また、Nrf2 ノックダウン細胞を作成し実験に供した。

【結果・考察】血管内皮細胞の t-PA 産生は、cAMP 経路の活性化を介して抑制されることが報告されている。そこで cAMP 経路の各種阻害剤を用いた検討並びにその経路を活性化する PGI₂ 産生への影響を検討したが、亜ヒ酸による t-PA 産生抑制作用への cAMP 経路の関与は認められなかった。一方、抗酸化剤である Trolox 処理により、亜ヒ酸による t-PA 発現抑制が一部回復したことから、ROS の関与が示唆された。亜ヒ酸や ROS は、転写因子 Nrf2 を活性化することが知られていることから、次に Nrf2 の関与を検討した。Nrf2 活性化剤である Sulforaphane は、亜ヒ酸と同様に t-PA の発現抑制と線溶活性の低下を引き起こした。Nrf2 ノックダウン細胞においては、亜ヒ酸による t-PA mRNA の発現抑制作用は認められず、t-PA 分泌抑制作用も減弱していた。また、Nrf2 ノックダウン細胞では、t-PA の線溶活性が亢進していた。以上の結果より、亜ヒ酸は血管内皮細胞に対して Nrf2 の活性化を介して t-PA の産生を抑制することで線溶活性の低下を引き起こしていることが示唆された。