

カドミウム曝露により惹起される尿細管細胞死の分子基盤の解析

メタデータ	言語: 出版者: 東京女子医科大学学会 公開日: 2024-04-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤木, 恒太, 田邊, 賢司, 鈴木, 翔大, 望月, 明, 望月, 牧子, 菅谷, 健, 溝口, 貴正, 伊藤, 素行, 石津, 綾子, 松岡, 雅人 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/0002000121

[結果] GJA1 過剰発現心臓組織において、収縮力は、対照群と比較し減少傾向であった (0.78 ± 0.39 vs. 0.98 ± 0.43 mN, $p=0.32$). 同期性は2群間で統計学的有意差を認めなかった ($p=0.20$). 一方、shGJA1 処理心筋組織は、対照処理心筋組織よりも有意に高い収縮力を示した (1.9 ± 0.55 vs. 1.1 ± 0.20 mN, $p=0.003$). 同期性は2群間で統計学的有意差を認めなかった ($p=0.08$). Nkx2.5 陽性細胞数は、shGJA1 処理 hiPSC 心筋細胞集団において、対照集団よりも1週間の培養後に約1.3倍に増加した.

[考察] Cx43 の発現が一定のレベルを超えて存在する場合、収縮同期性と Cx43 の発現量は相関しない可能性がある. Cx43 は心筋細胞増殖に関与し、収縮能に影響を与えた可能性がある. これらの所見は、同期的収縮以外の Cx43 の新たな側面を反映した結果かもしれない. [結論] hiPSC 心筋組織における Cx43 の抑制は、細胞増殖を介して、同調性を損なうことなく収縮力を向上させた.

5. ヘテロクロマチンを標的としたマラリア原虫の生存戦略の解析

(¹東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学(公衆衛生学分野グローバルヘルス部門), ²大阪大学微生物病研究所分子原虫学分野)

森 稔幸¹・中嶋 舞²

マラリアは世界三大感染症の1つであり、熱帯地域において今もなお年間2億人の感染者と60万人以上の死者をもたらす. マラリア撲滅を困難としている原因として、有効なワクチンの不在や薬剤耐性体の出現などが挙げられるが、その根底にあるのがマラリア原虫における、①巧妙な遺伝子発現スイッチングと、②遺伝的多様性をもたらす有性生殖である. 興味深いことにその2つの事象はいずれもマラリア原虫のエピジェネティックな遺伝子発現制御をカギとしており、関連遺伝子はヘテロクロマチンという染色体の凝縮領域で強固な発現抑制を受けることがわかっている. 演者らはマラリア原虫のヘテロクロマチンをマラリア撲滅の新たな標的とし、その形成における分子機構の解明を目標としている.

赤血球ステージのマラリア原虫は大半が無性生殖によって増殖を繰り返すが、一部の細胞は生殖細胞分化のマスター転写因子 AP2-G をヘテロクロマチン化の解除によって発現し、有性生殖母体(ガメトサイト)に分化する. 近年演者らは、AP2-G 遺伝子座に存在する何らかの塩基配列にヘテロクロマチン構築の因子が存在することを期待し、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) AP2-G 遺伝子座の部分配列を用いたレポーターアッセイ系を開発した. AP2-G 遺伝子のプロモーター領域やターミネーター領域を人工染色体として原虫に導入したところ、プロモーター領域の特定の配列を基点として人工染色体がヘテロクロマチン化することがわかっ

た. この結果は、マラリア原虫のヘテロクロマチンが塩基配列依存的に構築されることを示す世界初の発見となった.

6. カドミウム曝露により惹起される尿細管細胞死の分子基盤の解析

(¹東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学(環境・産業医学分野), ²東京女子医科大学医学部総合研究所, ³千葉大学薬学研究院生化学教室, ⁴東海大学工学部医用生体工学科, ⁵東京女子医科大学医学部解剖学(顕微解剖学・形態形成学分野), ⁶聖マリアンナ医科大学医学部腎臓・高血圧内科)

藤木恒太¹・

田邊賢司²・鈴木翔大³・望月 明⁴・

望月牧子⁵・菅谷 健⁶・溝口貴正³・

伊藤素行³・石津綾子⁵・松岡雅人¹

ヒトがカドミウムに曝露されると腎機能障害が生じ、その際に尿細管細胞死が惹起される. 外的刺激依存的に腎機能障害が生じる多くの場合、尿細管細胞死が惹起されることから、外的刺激依存的かつ特異的な尿細管細胞死の分子基盤を理解することは、腎機能障害の病態機序の理解、治療や予防にも繋がると考えられる. 我々は、カドミウム曝露依存的尿細管細胞死 (CdRCD) の分子基盤を明らかにすべく研究しており、今回、新たに同定した CdRCD 抑制成分 X の作用機序について報告する. 初めに、成分 X が影響を及ぼす分子を探索したところ、ヒト由来尿細管細胞 (HK-2 細胞および初代培養細胞) において成分 X がカドミウムおよび EGF 刺激依存的なリン酸化酵素 Akt の活性化を抑制することを見出した. 加えて、Akt の機能を阻害した尿細管細胞では、CdRCD が抑制されることから、成分 X は Akt の機能を抑制することで、カドミウム毒性を減弱すると考えられた. 次に、Akt の CdRCD における役割について調べた結果、カドミウムを曝露した尿細管細胞では不良タンパク質で構成される構造体 aggresome が形成されること、また Akt の機能阻害した細胞では、転写因子 TFEB・TFE3 が活性化し、aggresome を特異的に分解する autophagy (aggrephagy) が促進されることを見出した. 以上の結果から、成分 X はカドミウム曝露依存的に活性化した Akt を抑制することで不良タンパク質の分解を加速し、その結果、タンパク質毒性・尿細管細胞死を減弱すると考えられる.

7. 自己免疫性膵炎の病態形成に関与する細菌因子

(¹東京女子医科大学医学部微生物学免疫学分野, ²早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医学専攻)

大坂利文¹・

大町聡子²・常田 聡²・柳澤直子¹