

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		環境汚染金属の血管毒性を修飾する生体分子の検索			
研究テーマ (欧文) AZ		Search for biomolecules that can modify metal pollutants-induced vascular toxicity			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓) フジワラ	名) ヤスユキ	研究期間 B	2007 ~ 2008 年
	漢字 CB	藤原	泰之	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 C Z	FUJIWARA	YASUYUKI	研究機関名	愛知学院大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		愛知学院大学・薬学部・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>環境汚染金属であるカドミウムやヒ素は、動脈硬化などの血管病変の危険因子とされている。また、環境汚染金属の標的臓器における毒性発現には血管を構成する細胞の機能異常が深く関与するとされる。そこで本研究では、血管内皮細胞(ヒト冠動脈血管内皮細胞およびヒト脳毛細血管内皮細胞)を用いて、カドミウムやヒ素の曝露によって発現変動する遺伝子を DNA マイクロアレイ法により解析した。</p> <p>その結果、ヒト冠動脈血管内皮細胞において、10 μM カドミウム 12 時間曝露により発現量が 2 倍以上に増加した遺伝子は、35,035 遺伝子中 3 種類(MT1E, MT1H, MT1B)であり、すべてメタロチオネイン(MT)遺伝子であった。これに対し、カドミウム曝露により発現量が 1/2 以下に減少した遺伝子は 12 種類(TNK2, PRY, HIRA, MCM5, TOPBP1, COX11, KIFC3, ISG20, FAM122B, TK1, ZSWIM3, RARA)認められた。一方、10 μM の亜ヒ酸に 12 時間曝露したヒト冠動脈血管内皮細胞において、発現量が 2 倍以上に増加した遺伝子は 6 種類(MT1E, MT1H, HTRA3, MT1B, EDNRB, HMOX1)認められた。ヒト脳毛細血管内皮細胞では、亜ヒ酸曝露によって 10 種類(MT1E, MT1H, HMOX1, EDNRB, MT1B, FTL, SPARC, BNIP3L, OPTN, C11orf74)の遺伝子の発現が増加した。しかも、亜ヒ酸曝露によって5種類の遺伝子が冠動脈血管内皮細胞と脳毛細血管内皮細胞に共通して増加することが示された。また、亜ヒ酸曝露により発現量が 1/2 以下に減少した遺伝子は冠動脈血管内皮細胞においては 20 種類、脳毛細血管内皮細胞においては 45 種類認められた。このうち、両細胞に共通して発現量が減少した遺伝子は 12 種類(TRIB3, PLUR, SULF2, LIPG, SC65, KLF2, ADAMTS1, SULT1B1, PPAN, MPZL2, ISG20, HOHD4)であった。</p> <p>以上の結果より、カドミウムや亜ヒ酸に曝露したヒト冠動脈血管内皮細胞並びにヒト脳毛細血管内皮細胞において、DNA マイクロアレイ法の解析により、重金属の解毒に関与するメタロチオネインの遺伝子(MT1E, MT1H および MT1B)が効率よく誘導されることが示された。また、メタロチオネイン遺伝子以外にもこれらの環境汚染金属より発現変動する遺伝子が多数見いだされ、これらの中にカドミウムや亜ヒ酸による血管内皮細胞の機能異常発現に関与する遺伝子が含まれる可能性が示唆された。</p>					
キーワード FA	血管毒性	ヒ素	カドミウム	DNA マイクロアレイ	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA				研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC				シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Epidemiological and experimental studies have suggested that exposure to environmental pollutants such as cadmium and arsenic constitutes a risk factor for vascular disease associated with atherosclerosis. However, little is known about the molecular mechanisms by which cadmium and arsenic exhibits vascular toxicity. We postulated that treatment of vascular endothelial cells with cadmium and arsenic would induce various changes in the levels of expression of certain genes. In the present study, we examined the levels of transcripts in human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human brain microvascular endothelial cells (HBMEC) after treatment for 12 h with cadmium or arsenite using DNA microarray analysis. In HCAEC after exposure to cadmium, we found that the expression of 3 genes (MT1E, MT1H and MT1B) was enhanced and the expression of 12 genes (TNK2, PRY, HIRA, MCM5, TOPBP1, COX11, KIFC3, ISG20, FAM122B, TK1, ZSWIM3, RARA) was reduced. Arsenite enhanced the expression of 6 genes (MT1E, MT1H, HTRA3, MT1B, EDNRB, HMOX1) and 10 genes (MT1E, MT1H, HMOX1, EDNRB, MT1B, FTL, SPARC, BNIP3L, OPTN and C11orf74) in HCAEC and HBMEC, respectively. Also, arsenite decreased the expression of 20 genes and 45 genes, including TRIB3, PLUR, SULF2, LIPG, SC65, KLF2, ADAMTS1, SULT1B1, PPAN, MPZL2, ISG20 and HOHD4, in HCAEC and HBMEC, respectively. These results suggest that those changed genes may be related to the functional damages induced by cadmium and arsenite in vascular system.