

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		小胞体を介した環境汚染金属曝露に対する細胞応答・適応機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Involvement of endoplasmic reticulum in cellular response and adaptation to environmentally contaminating metals exposure			
研究氏 代表 者	カカナ CC	姓)マツオカ	名)マサト	研究期間 B	2008 ~ 2010 年
	漢字 CB	松岡	雅人	報告年度 YR	2010 年
	ローマ字 CZ	Matsuoka	Masato	研究機関名	東京女子医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京女子医科大学医学部・教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>環境汚染金属曝露に対する細胞応答・適応機構を解明するためには、様々な環境ストレスに応答する細胞内シグナル伝達系や遺伝子発現調節機構に注目することが重要である。本研究では、カドミウム曝露が小胞体ストレス応答およびシャペロン分子発現に及ぼす影響と、その毒性学的意義について検討した。</p> <p>1. 塩化カドミウムを曝露した近位尿細管由来上皮細胞（ヒト HK-2 細胞、ブタ LLC-PK1 細胞、マウス MCT 細胞）において、78-kDa glucose-regulated protein (Grp78) 蛋白、リン酸化型 <math>\alpha</math> subunit of eukaryotic translation initiation factor 2 (eIF2<math>\alpha</math>) 蛋白、activating transcription factor 4 (ATF4) 蛋白レベルが増加した。従って、カドミウム曝露は小胞体ストレス応答を惹起することが明らかとなった。</p> <p>2. eIF2<math>\alpha</math> 蛋白の脱リン酸化を抑制する化合物 salubrinal を処理した HK-2 細胞において、リン酸化型 eIF2<math>\alpha</math> 蛋白レベルの増加を認めた。この salubrinal 前処理は、塩化カドミウムを曝露した HK-2 細胞および LLC-PK1 細胞の細胞死を著明に抑制した。従って、小胞体ストレス応答 (double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase [PERK] <math>\rightarrow</math> eIF2<math>\alpha</math> 経路) は、カドミウム曝露による近位尿細管障害を抑制する可能性がある。</p> <p>3. 塩化カドミウムおよび塩化第 2 水銀曝露は、マウス NIH3T3 線維芽細胞および MCT 細胞において、小胞体シャペロン Grp78 蛋白のみならず、分子シャペロン HSP70 蛋白、HSP110 蛋白の発現を誘導した。siRNA による HSP110 の発現抑制は、塩化カドミウムを曝露した NIH3T3 細胞の細胞死を明らかに増強する結果は得られなかった。環境汚染金属曝露による HSP110 蛋白発現誘導の毒性学的意義を検討する必要がある。</p>					
キーワード FA	小胞体ストレス	分子シャペロン	シグナル伝達	カドミウム	

(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 <sup>GB</sup>	HSP110 expression is induced by cadmium exposure but is dispensable for cell survival of mouse NIH3T3 fibroblasts							
	著者名 <sup>GA</sup>	Wakako Ridley, Gen Nishitai, Masato Matsuoka	雑誌名 <sup>GC</sup>	Environmental Toxicology and Pharmacology					
	ページ <sup>GF</sup>	260 ~ 265	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	0	巻号 <sup>GD</sup>	29 (3)
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

To clarify the cellular response and adaptation to environmentally contaminating metals exposure, it is important to examine the functions of intracellular signaling pathway and gene regulatory mechanism, which can response to various environmental stresses. In the present study, we examined the effects of cadmium exposure on the endoplasmic reticulum (ER) stress response and molecular chaperone expression, and their toxicological significances.

1. In renal proximal tubular epithelial cells (human HK-2 cells, porcine LLC-PK<sub>1</sub> cells, and mouse MCT cells) exposed to cadmium chloride (CdCl<sub>2</sub>), the levels of 78-kDa glucose-regulated protein (Grp78), phosphorylated form of  $\alpha$  subunit of eukaryotic translation initiation factor 2 (eIF2 $\alpha$ ), and activating transcription factor 4 (ATF4) proteins were elevated. These findings indicate that cadmium exposure induces the ER stress response.

2. The treatment with salubrinal, an inhibitor of dephosphorylation of eIF2 $\alpha$  protein, increased the level of phosphorylated eIF2 $\alpha$  protein in HK-2 cells. Cellular damage of HK-2 cells and LLC-PK<sub>1</sub> cells exposed to CdCl<sub>2</sub> was markedly suppressed by pretreatment with salubrinal. The ER stress response (double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase [PERK]  $\rightarrow$  eIF2 $\alpha$  pathway) may suppress CdCl<sub>2</sub>-induced proximal tubular cell damage.

3. The exposure to CdCl<sub>2</sub> and mercury chloride (HgCl<sub>2</sub>) induced the expression of cytosolic molecular chaperones HSP70 and HSP110 as well as that of ER chaperone Grp78 in mouse NIH3T3 fibroblasts or MCT cells. Knockdown of HSP110 expression by siRNA did not increase the cellular damage of NIH3T3 cells exposed to CdCl<sub>2</sub>. The toxicological significance of environmentally contaminating metals-induced expression of HSP110 remains to be determined.