

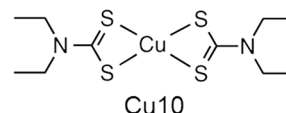
P-042 ジチオカルバメート銅錯体による血管内皮細胞のプロテオグリカン発現調節

○立石 紘子¹, 原 崇人¹, 藤江 智也^{1,2}, 吉田 映子¹, 山本 千夏², 中 寛史³,
鍛冶 利幸¹

(¹東京理大・薬, ²東邦大・薬, ³名大・物国セ)

【目的】ジエチルジチオカルバメート銅錯体(以下Cu10, 下図)は, ジエチルジチオカルバメートに銅を導入した有機-無機ハイブリッド分子であり, 純粋な無機・有機化合物ではなし得ない生物活性を有することが期待されている。当研究室では, Cu10が血管内皮細胞に細胞傷害性を示すことなく, 生体防御応答を担うNrf2の活性化やメタロチオネインを誘導することを見出し, これを活用することで様々な内皮細胞の機能解析を行ってきた。プロテオグリカンはコアタンパク質にグリコサミノグリカン糖鎖が共有結合した複合糖質であり, 血管内腔において抗血栓性を発現するだけでなく, 動脈硬化をはじめとする心血管疾患の進展に深く関与することが知られている。それゆえ, プロテオグリカン分子種の発現調節機構を解明し, その解析のためのツールを創出することは重要である。本研究の目的は, 内皮細胞におけるプロテオグリカン分子種の発現に対するCu10の作用を明らかにすることである。

【方法】培養ウシ大動脈内皮細胞をCu10で処理し, 内皮細胞のプロテオグリカン主要分子種(パルカン, シンデカン-1~4, ビグリカン, デコリン)の遺伝子発現を定量的RT-PCRにより評価した。



【結果および考察】 Cu10を内皮細胞に8時間処理すると, 濃度依存的なシンデカン-1の転写抑制とシンデカン-4およびビグリカンの転写誘導が認められた。これら3分子種の発現は24時間までシンデカン-1が持続的に発現抑制され, シンデカン-4についても持続的な発現上昇を示したが, ビグリカンについては一過的な発現上昇であった。Cu10によるこれら3分子種の発現変動がCu10を構成する銅イオンおよび配位子ジエチルジチオカルバメートでは認められなかったことから, Cu10による3分子種の発現変動には有機-無機ハイブリッド分子としてのCu10の構造全体が必要であることが示唆された。そこで, Cu10の亜鉛, ニッケル, および鉄置換体による3分子種の発現変動を検討したところ, いずれの錯体においても発現変動は認められず, 内皮細胞のプロテオグリカン合成への作用がこの銅錯体特異的な活性であることが示唆された。配位子としてジメチルジチオカルバメート, ジブチルジチオカルバメート, およびピロリジンジチオカルバメートを有する銅錯体では, ジメチルジチオカルバメート銅錯体はシンデカン-4とビグリカンの転写誘導活性が認められたが, その程度はCu10よりも微弱であり, シンデカン-1の転写抑制は認められなかった。一方, ジブチルジチオカルバメートおよびピロリジンジチオカルバメート銅錯体はCu10によって転写誘導された3分子種の発現に影響を及ぼさなかった。以上の結果より, Cu10が内皮細胞のシンデカン-1を転写抑制し, シンデカン-4およびビグリカンを転写誘導する特異な銅錯体であることが分かった。

Regulation by copper(II) bis(diethyldithiocarbamate) of proteoglycan expression in cultured vascular endothelial cells

○Hiroko Tatsuishi¹, Takato Hara¹, Tomoya Fujie^{1,2}, Eiko Yoshida¹, Chika Yamamoto², Hiroshi Naka³, Toshiyuki Kaji¹ (¹Fac. of Pharm. Sci., Tokyo Univ. of Sci., ²Fac. of Pharm. Sci., Toho Univ., ³Res. Center Mater. Sci., Nagoya Univ.)

The present study shows specific suppression of syndecan-1 expression and transcriptional induction of syndecan-4 and biglycan by copper(II) bis(diethyldithiocarbamate) in vascular endothelial cells.