

ヒ素とカドミウムによる細胞死への細胞内抗酸化物質の関与

内山 将伸¹⁾ 自見 至郎^{*2)} 高木 文³⁾
鈴宮 淳司⁴⁾ 山内 恵太¹⁾ 原 周司¹⁾
小野 信文¹⁾ 田村 和夫⁴⁾

1) 福岡大学薬学部医薬品情報学教室

2) 福岡大学医学部病態構造系総合研究室

3) 福岡大学医学部病理学

4) 福岡大学医学部内科学第一

要旨:ヒ素 (As) やカドミウム (Cd) は中毒性疾患をひき起こす。一方, As は再発または薬物抵抗性のある急性前骨髄球性白血病 (APL) に臨床応用されている。今回, 我々は As と Cd の細胞死誘導作用を明らかにするため, ラットの正常尿細管上皮細胞から金属耐性細胞株を作成し, 細胞内グルタチオン (GSH) 濃度, 細胞内メタロチオネイン発現, 酸化フォスファチジルコリン (oxPC) の蓄積について検討を行った。As と Cd による細胞死は, DNA 断片化, 核小片化, ミトコンドリア膜ポテンシャル低下などアポトーシスの特徴を示した。一方, 樹立した両金属耐性細胞株の増殖能は正常細胞と変わらなかった。免疫組織化学的細胞内メタロチオネイン発現は, Cd では添加直後から強発現するが, As での発現は認められなかった。細胞内 oxPC は両金属添加により増加するが, 両者間に差はみられなかった。それぞれの耐性細胞に異なった金属を添加しても, 細胞死誘導の抑制効果は維持された。細胞内 GSH 濃度は両金属濃度依存性に増加した。一方, As と Cd の耐性細胞内 GSH 濃度は正常細胞の場合に比べ, 2 倍以上増加した。しかし, GSH 合成阻害剤 DL-buthionine-(S,R)-sulfoximine (BSO) を両金属耐性細胞に添加すると, 両者とも細胞死が誘導された。以上より, As と Cd により惹起されるアポトーシスは, GSH が反応可能な細胞内酸化が最も重要で, これが両金属の細胞内共通反応経路であると考えられた。

Key words: ヒ素, カドミウム, アポトーシス, グルタチオン, 酸化