

金属種による炎症・免疫応答の相違に関する研究

[1] 組織

代表者：瀬川 良佑

(東北大学大学院薬学系研究科)

対応者：伊藤 甲雄

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 3 万円

[2] 研究経過

近年、高齢者人口の増加と医療技術の進歩に伴い、器官の代替や治療のために生体へ金属を含む医療用デバイスを埋入する機会が増えている。それに伴い、デバイスより金属が溶出されることによる医療機器自体の劣化、毒性、アレルギー誘発の問題が増加している。また溶出された金属により誘発される炎症反応はさらに金属の溶出を促進し、増悪化サイクルを形成する。このような金属炎症・アレルギーに対する治療薬には満足できるものは未だ開発されていない。このような金属溶出の予防、並びに溶出した金属イオンによる毒性を予防、治療する薬物の開発が強く望まれている。

ニッケル(Ni)およびコバルト(Co)はともに金属アレルギーを誘発しやすい金属である。周期律表で隣り合わせであり、共にたんぱく質のヒスチジン残基に結合する性質を持つなど、炎症・免疫応答に対して類似の作用を発現すると考えられて来た。しかし、申請者らは、ヒトモノサイト様細胞株 THP-1 を用いて NiCl₂ および CoCl₂ の炎症反応誘発作用を比較したところ、NiCl₂ は IL-8 産生誘導活性が CoCl₂ に比べて著しく強く、また Keap1/Nrf2 活性化作用は逆に CoCl₂ の方が著しく強いことを見出し、これらの類似の金属イオンの生物作用には大きな違いがあることが明らかになっている (Fig. 1)。この発見は、金属アレルギーを誘発する原因金属ごとに、誘発される炎症・免疫応答は大きく異なり、その治療薬も最適化する必要があることを示唆している。

そこで本研究では、Ni イオンと Co イオンの起炎性

に明確な差が生じる要因について、すでに Ni イオンは Co イオンとは異なり HSP90 に結合してその機能に影響を与えることを見出している。今回、Nrf2 の活性化作用の相違、並びに IL-8 産生制御機構について解析した。研究は、加齢医学研究所の伊藤助教のご協力、アドバイスを、E-mail およびオンライン会議等で得ながら解析した。

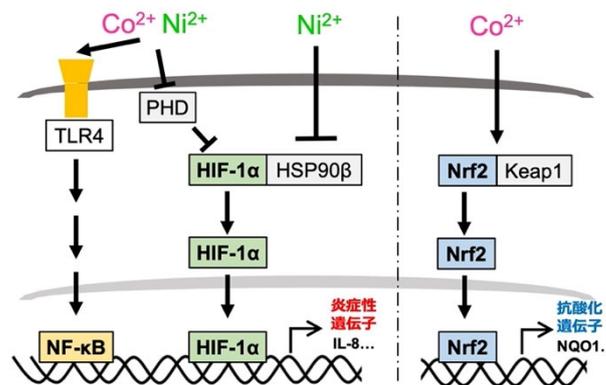


Fig. 1. Differences of IL-8 expression and Nrf2 activation between Ni ion and Co ion.

[3] 成果

(3-1) 研究成果

(1) Ni イオンによる IL-8 産生に対する Nrf2 経路の活性化の影響

同濃度の Ni イオンと Co イオンでは Ni イオンの方が明らかに IL-8 の産生量が大きい、Nrf2 の活性化は Co イオンの方が強い。そこで、Nrf2 の活性化が IL-8 の産生を抑制している可能性について検討した。その結果、Nrf2 を活性化する VSC2 を前処理することにより Ni イオンによる IL-8 の産生が抑制されることが明らかになり、Nrf2 の活性化が IL-8 の産生に抑制的に作用していることが示唆された。

(2) Nrf2 経路の活性化に対する Ni イオンの影響

Ni イオンが Co イオンに比べて Nrf2 経路の活性化作用が著しく弱い。その要因として Ni イオンが Nrf2 経路を抑制している可能性について検討した。Nrf2 活性化薬である VSC2 は Nrf2 依存的に NQO1 の発現を誘導するが、Ni イオンはこの誘導を抑制することが明らかになった。この時、Ni イオンは VSC2 による Nrf2 タンパクレベルの増加を抑制しなかった。また Ni イオンによるこの抑制作用は HIF-1α の阻害薬である PX-478 で抑制されたものの、PHD 阻害薬 enarodustat は抑制作用を示さなかった。また、Ni イ

オンは Nrf2 の核内移行は抑制しなかったことから、核内で作用していることが示唆された (Fig. 2)。

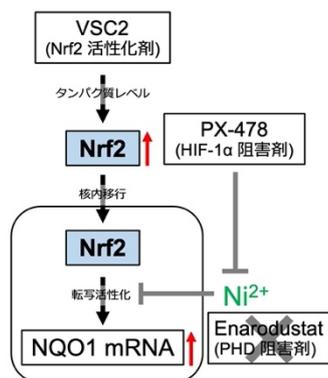


Fig. 2. Inhibition by Ni ion of Nrf2 pathway.

(3) Ni イオンおよび Co イオンによる IL-8 産生の制御機構の相違

Ni イオンおよび Co イオンはともに THP-1 細胞のアポトーシスを誘導する。これらのアポトーシスはカスパーゼ阻害薬 z-VAD-FMK により同程度抑制された。この時、Ni イオン刺激による IL-8 の産生のみが z-VAD-FMK により大きく増大した。また、z-VAD-FMK は H₂O₂ による IL-8 も大きく増大させ、この時 JNK のリン酸化を選択的に増大させた。z-VAD-FMK による H₂O₂ による IL-8 の産生増大は、JNK 阻害薬により強く抑制された。これらの結果から、Ni イオンおよび H₂O₂ による IL-8 産生には、カスパーゼ-JNK 経路により抑制的に制御されていることが示唆された。

(4) 結論

Ni イオンと Co イオンはともに金属アレルギーの原因金属であるが、その IL-8 産生誘導、および Nrf2 活性化経路に対する効果は異なり、その分子機序の一部が明らかになった。今後、これらの分子機序を明確にしていくことにより、金属イオンによる炎症・免疫応答の新たな一面が明らかになることが期待される。

(3-2) 波及効果と発展性など

近年、金属イオンの酸化還元反応に基づく生体応答への影響が注目されている。本共同研究で明らかになった Ni イオンと Co イオンの作用の明確な相違性の発見は、今後、金属イオンの生体応答という研究領域に、新たな側面からの研究領域を確立することにつながり、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

投稿準備中