

カドミウムによる鉄吸収関連遺伝子の発現抑制

092A13 坂野博紀

環境衛生学講座

【目的】

環境有害金属であるカドミウムは、消化管からの鉄吸収を阻害することで鉄欠乏性貧血を引き起こすことが知られているが、その詳細なメカニズムについてはほとんど明らかにされていない。鉄の吸収は、主として十二指腸絨毛頂端部でおこなわれるが、近年、鉄の小腸からの吸収に関わる分子として、非ヘム鉄の還元酵素であるduodenal cytochrome b (DCYTB)、2価鉄の輸送体であるdivalent metal transporter 1 (DMT1) およびferroportin 1 (FPN1)、鉄の酸化酵素であるhephaestin (HEPH)、ヘムの輸送体であるheme carrier protein 1 (HCP1) が見いだされている (図1)。また、血清中鉄濃度の上昇に伴い肝臓で産生亢進されるヘプシジンはFPN1に結合し、その分解を促進することを通じて小腸上皮細胞や肝細胞から末梢血への鉄の放出を負に制御するホルモンとして知られている。そこで本研究では、カドミウムによる消化管からの鉄吸収阻害メカニズムを明らかにする目的で、マウス並びにヒトの小腸上皮細胞モデルであるCaco-2細胞を用いて鉄吸収関連分子に対するカドミウムの作用を検討した。

【方法】

①動物実験：8週齢雌性のC57BL/6Jマウスにカドミウム (50 mg/kg) を単回経口投与し、その3および24時間後にエーテル麻酔下で採血した後、近位十二指腸、遠位十二指腸、空腸、回腸 (各2 cm) 並びに肝臓を摘出した。各組織からtotal RNAを抽出した後、鉄吸収関連遺伝子であるDMT1、FPN1、DCYTB、HEPH、HCP1、ヘプシジンおよびヘムの分解酵素であるheme oxygenase 1 (HO-1) の各mRNA量をリアルタイムRT-PCR法により測定した。DMT1およびFPN1については、それらのタンパク質量をWestern blot法により測定した。また、血清中鉄濃度をFe-Cテストワコーを用いて測定した。

②細胞実験：ヒト結腸癌由来Caco-2細胞を上皮様に分化させるためにコンフルエントの状態にて21日間培養後、カドミウム (5および10 μ M) を含む新鮮な増殖培地中

で72時間処理した。カドミウム処理した細胞からtotal RNAを抽出し、鉄吸収関連分子のmRNA量およびタンパク質量を測定した。

【結果】

マウス小腸の各部位における鉄吸収関連遺伝子の発現レベルを比較したところ、DMT1、FPN1、DCYTBおよびHCP1のmRNA量は空腸や回腸と比較して十二指腸で高い発現が認められ、特に胃直下の近位十二指腸部位で最も高く発現していた。一方、HEPH mRNA量については、小腸の各部位間で有意な差は認められなかった。カドミウム投与3時間後のマウス近位並びに遠位十二指腸中のDMT1、FPN1、DCYTB、HEPHおよびHCP1のmRNA量は、コントロール群と比較していずれも顕著に減少した。さらに、カドミウム投与24時間後の近位および遠位十二指腸では、DMT1並びにFPN1のタンパク質量の減少も認められた。一方、小腸各部位におけるHO-1 mRNA量はカドミウム3時間曝露以降で顕著に増加した。カドミウム投与24時間後の肝臓中ヘプシジンmRNA量は有意に減少したが、投与3時間後では増加傾向を示した。また、カドミウム投与24時間後において血清中鉄濃度の有意な減少が認められた。

次に、マウス小腸で認められたカドミウムによる作用についてCaco-2細胞を用いて上皮細胞レベルで検討したところ、カドミウムはDMT1、FPN1、DCYTBおよびHEPHのmRNA量をすべて減少させた。さらに、DMT1およびFPN1のタンパク質量の減少も認められた。このときカドミウム曝露による細胞毒性は認められなかった。

【考察】

本研究において、カドミウムの単回経口投与によって、24時間後の血清中鉄濃度が減少することが示された。また、カドミウムが非ヘム鉄の小腸からの吸収に関与するDMT1、FPN1、DCYTBおよびHEPHの発現を曝露3時間後から強く抑制することが明らかとなった。さらに、カドミウムはヘム鉄の吸収に関与するHO-1の発現を誘導

する一方で、HCP1の発現を抑制することも見いだされた。したがって、経口摂取されたカドミウムによるDMT1、FPN1、DCYTB、HEPHおよびHCP1の発現抑制が、消化管からの鉄吸収阻害に深く関与することが示唆され

た(図1)。また、カドミウム投与24時間後に認められた肝臓中のヘプシジンの発現抑制は消化管からの鉄吸収阻害に基づく血清中鉄濃度の減少に応答したものと考えられた。

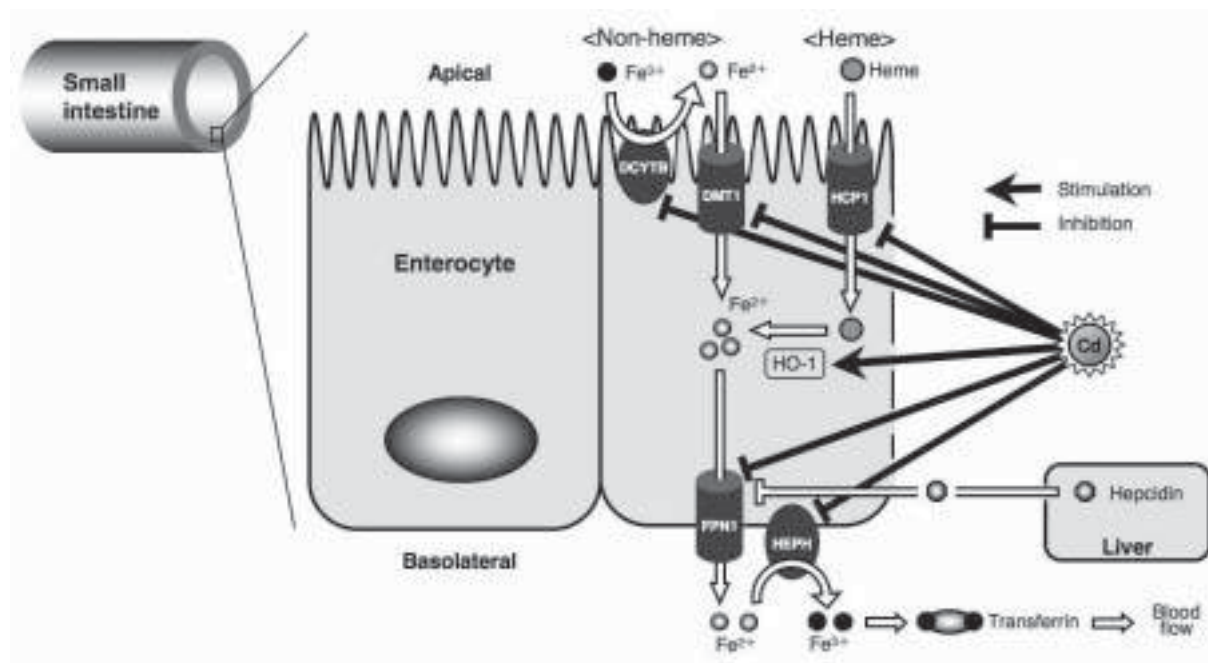


図1. 小腸からの鉄吸収経路とカドミウムによる鉄吸収阻害メカニズム