

28P1-pm251

アリル炭化水素受容体アゴニストによるアンドロゲン応答遺伝子の転写活性化におけるアリル炭化水素受容体とアンドロゲン受容体の相互作用

○岡村 和政¹, 眞田 法子¹, 木津 良一¹(¹同志社女大薬)

【目的】我々はこれまでにアリル炭化水素受容体 (AhR) アゴニストが幾つかの
アンドロゲン応答遺伝子の転写活性化を引き起こすことを見出すと共に、その作用
発現には AhR およびアンドロゲン受容体 (AR) の双方が必須であることを明らか
にしてきたが、その作用機構については未だ不明瞭なままである。そこで本研
究では、AhR アゴニストのアンドロゲン応答遺伝子の転写活性化における AhR お
よび AR の役割について検討した。

【方法】 AhR アゴニストとしてベンゾ[a]ピレン (BaP) を用い、BaP 処理したヒ
ト前立腺癌由来 LNCaP 細胞における AhR および AR の細胞内挙動を、細胞質、核
およびクロマチン分画を共免疫沈降 (IP) 法およびクロマチン免疫沈降 (ChIP) 法
等により解析することにより評価した。IP 法では抗 AhR 抗体を用いて AhR と AR
が複合体を形成するか否かを評価し、ChIP 法ではアンドロゲン応答遺伝子である
前立腺特異抗原 (PSA) 遺伝子のプロモーター上のアンドロゲン応答領域 (ARE)
を含む 2 領域 (AREI を含む -250 ~ -39 bp および AREIII を含む -4170 ~ -3978 bp
の領域) において AR と ARE が結合するか否かを評価した。

【結果および考察】 IP 法より、BaP 処理した細胞の細胞質・核分画では抗 AhR
抗体の共沈物としてアンドロゲン処理時には観察されなかった AR が検出された。
また、ChIP 法より、BaP 処理した細胞ではアンドロゲン処理時と同様に PSA プロ
モーターの AREI または III を含む両領域において AR と ARE の結合が観察された。
以上の結果より、BaP のアンドロゲン応答遺伝子の転写活性化作用発現機序として、
BaP 結合 AhR と AR が細胞室内で複合体を形成して核内に移行後、ARE に結合し、
アンドロゲンと同様の遺伝子の転写活性化が誘導されるという経路が示唆された。