

28P1-pm252

男性ホルモンによるヒト異物代謝酵素CYP1A1遺伝子の転写促進作用

○眞田 法子^{1,2}, 岡村 和政¹, 木津 良一¹(¹同志社女大薬, ²金沢大院薬)

【目的】アリル炭化水素受容体 (AhR) と男性ホルモン受容体 (AR) のシグナル伝達経路は双方向で影響し合うことが明らかになりつつある。演者らは、AhR で転写活性化されるチトクローム P450 (CYP) 1 ファミリー遺伝子の転写レベルに及ぼす男性ホルモンの影響を検討した結果、男性ホルモンが basal 及び AhR リガンド処理時の CYP1A1 の転写レベルを上昇させることを見出したので報告する。

【方法】AR を発現する RWPE-1、22Rv1 又は MCF-7 細胞を男性ホルモン (5 α -dihydrotestosterone; DHT) 非存在下及び存在下、AhR アゴニスト (3-methylcholanthrene; 3MC) で処理し、CYP1A1、1A2、1B1 の mRNA レベルを real-time PCR 法で評価した。また、シス-エレメントとして AhR 応答配列のみを持つルシフェラーゼ発現プラスミド pGL3-XRE \times 3 をトランスフェクションした MCF-7 細胞を DHT 及び 3MC で処理し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

【結果及び考察】検討した CYP1 ファミリー遺伝子の中で、CYP1A1 の mRNA レベルが DHT により上昇した。この DHT の効果は濃度依存的であり、何れの細胞においても basal 及び 3MC 処理時の mRNA のレベルに対して観察された。同様の効果は AR アゴニストの一つである R1881 でも見られた。また、siRNA で AR を knock-down した系では DHT の効果は見られなかった。一方、レポーターアッセイ系では DHT の作用は見られなかった。以上の結果から、活性化された AR は直接又は間接的に CYP1A1 遺伝子の転写調節領域に作用して CYP1A1 遺伝子の転写を亢進することが考えられた。