

28H-am02

CARによるヒトCYP1A1およびCYP1A2遺伝子の転写活性化

○依田 典朗¹, 吉成 浩一¹, 山添 康¹(¹東北大院薬)

〔目的〕薬物の解毒ならびに発がん物質の代謝的活性化に関与する CYP1A1 および CYP1A2 は、多環式芳香族炭化水素により誘導され、この誘導は aryl hydrocarbon receptor (AhR) を介して起こる。一方で、CYP1A2 は phenobarbital によっても誘導されることが報告されているが、この誘導には AhR は関与していないとされている。本研究では、phenobarbital によって活性化される核内受容体 constitutive androstane receptor (CAR) がヒト CYP1A1 ならびに CYP1A2 遺伝子の転写活性化を引き起こすか否かを検討した。

〔方法〕ヒト CYP1A1 および CYP1A2 遺伝子は、第 15 染色体上に head-to-head で存在し、約 23 kbp の 5'非翻訳領域を共有していることから、この領域の全部あるいは一部含み、両遺伝子の転写活性化を同時に測定可能なデュアルレポーターコンストラクトを作製した。これらのコンストラクトならびにヒト CAR 発現プラスミドを HepG2 細胞に導入し、レポーター活性を測定することで、CAR による両遺伝子の転写活性化を評価した。

〔結果および考察〕欠失コンストラクトを用いたレポーターアッセイより、CYP1A1 遺伝子の-464 から-887 の領域と-18096 から-21992 の領域に CAR 応答配列が存在すること、またこれらの領域は CYP1A1/1A2 両遺伝子の転写活性化に共通して働くことが示唆された。前者の領域には核内受容体結合モチーフが含まれていたことから、この領域ならびに-18096 から-21992 の領域を含まないコンストラクトを用いたところ、CAR による両遺伝子の転写活性の増強は認められなかった。以上の結果より、ヒト CYP1A1 および CYP1A2 遺伝子は CAR による転写調節を受け得る可能性が示された。