

## 28H-am06

Vitamin D receptorによるヒト ABCB1 遺伝子の転写活性化

○近田 翼<sup>1</sup>, 橋 修子<sup>1</sup>, 鳥谷部 貴祥<sup>1</sup>, 永田 清<sup>1</sup>, 吉成 浩一<sup>1</sup>, 山添 康<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東北大院薬)

〔目的〕 ABCB1 (p-glycoprotein)は腸管などに発現する薬物トランスポーターであり、多くの薬物の吸収や排泄に重要な役割を担っている。ABCB1 の発現は薬物により誘導されるが、この誘導には核内受容体 pregnane X receptor (PXR)や constitutive androstane receptor (CAR)が関与している。また、ヒト大腸がん細胞において活性型 vitamin D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>)の処置により、ABCB1 の mRNA レベルが上昇すると報告されている。そこで本研究では、ABCB1 誘導における vitamin D receptor (VDR)の関与を明らかにすることを目的とし、VDR によるヒト ABCB1 遺伝子の転写活性化機構の解明を試みた。

〔方法〕 ヒト ABCB1 遺伝子のプロモーター領域を段階的に欠失させたレポーターコンストラクトを作製した。また、VD<sub>3</sub> 応答領域と予想された領域に変異を含むコンストラクトを作製した。これらのコンストラクトをヒト大腸がん由来 LS174T 細胞に導入し、レポーター活性を測定した。さらに、ゲルシフトアッセイにより VDR の結合モチーフの同定を試みた。

〔結果および考察〕 レポーターアッセイの結果より、VD<sub>3</sub> 処置による ABCB1 遺伝子の転写活性化は ABCB1 遺伝子上流-7.8 kbp に存在する 71 bp の領域を介している可能性が示された。この領域は、PXR や CAR による転写活性化に必要な領域と同一であった。さらに、ゲルシフトアッセイにより、VDR が retinoid X receptor とヘテロダイマーを形成して、この領域に結合することが示された。以上の結果より VDR は PXR や CAR と同様にヒト ABCB1 遺伝子の転写活性化を介して ABCB1 の誘導に関与している可能性が示された。