

26P-pm261

MDR1 および *CYP3A4* 遺伝子の誘導に関する mRNA 発現量とレポーター活性の相関
○清水 晶子¹, 亀山 直哉¹, 小林 カオル¹, 千葉 寛¹(¹千葉大院薬)

【目的】P-糖タンパク質をコードする *MDR1* (multidrug resistance 1) 遺伝子、および *CYP3A4* (cytochrome P450 3A4) 遺伝子の発現はともに rifampicin により誘導される。この誘導には主に核内受容体 PXR (pregnane X receptor) が関与する。そこで 20 種の PXR 活性化剤による *MDR1* および *CYP3A4* の誘導について、mRNA 発現量と転写活性の相関性を検討した。

【方法】ヒト結腸がん由来細胞株である LS180 細胞を用い、*MDR1* および *CYP3A4* について PXR 活性化剤による細胞内 mRNA 発現量の増加、および転写活性の増強を調べた。mRNA 発現量の変化は、1 ステップリアルタイム RT-PCR 法により定量した。転写活性化は、*MDR1* および *CYP3A4* の 5'-上流域をそれぞれ組み込んだレポーターベクターおよび PXR 発現ベクターを共発現させたレポータージーンアッセイ系により測定した。

【結果・考察】PXR 活性化剤により *MDR1* mRNA 発現量は 1 - 4 倍の増加が認められ、*MDR1* のレポーター活性との間に高い正の相関が見られた ($r = 0.92$, $P < 0.001$)。一方、*CYP3A4* mRNA 発現量は 1 - 12 倍と著しい増加を示したものの、*CYP3A4* のレポーター活性との相関は低かった ($r = 0.55$, $P < 0.05$)。特に rifampicin、verapamil、clotrimazole および ritonavir に関しては *CYP3A4* のレポーター活性をいずれも約 40 倍上昇させたにもかかわらず、*CYP3A4* mRNA 発現量の増加は 3 - 13 倍と顕著な違いが認められた。以上より、*MDR1* のレポータージーンアッセイ系は mRNA の増加をよく反映するのに対し、*CYP3A4* のレポータージーンアッセイ系は mRNA の増加を過大評価する可能性が考えられた。