

PXR を介したヒト MDR1 の腸管特異的誘導機構

○亀山 直哉<sup>1</sup>, 清水 晶子<sup>1</sup>, 小林 カオル<sup>1</sup>, 千葉 寛<sup>1</sup>(<sup>1</sup>千葉大院薬)

【目的】小腸に発現する P-糖タンパク (遺伝子名 multidrug resistance 1; *MDR1*) の誘導は、臨床上重要な薬物間相互作用の原因となる。リファンピシン (RIF) による *MDR1* の誘導には、核内受容体である pregnane X receptor (PXR) が重要な役割を果たしており、腸管には PXR が多く発現している。しかし、腸管よりも PXR が高発現している肝臓では、*MDR1* の誘導は認められない。このような *MDR1* の腸管特異的な誘導機構は現在のところ不明である。そこで、*MDR1* の腸管特異的誘導機構を明らかにするために以下の検討を行なった。

【方法】ヒト結腸がん由来細胞株である LS180 細胞、およびヒト肝がん由来細胞株である HepG2 細胞を用い、RIF による *MDR1* mRNA 発現量変化を RT-PCR 法により比較した。また、*MDR1* 遺伝子 5' 上流領域を組み込んだレポーターベクターを作成し、LS180 細胞、および HepG2 細胞における RIF 応答性を比較した。

【結果・考察】LS180 細胞、および HepG2 細胞における PXR 発現量は同程度であったが、RIF による *MDR1* mRNA 発現量の増加は LS180 細胞でのみ認められた。*MDR1* 遺伝子の PXR 応答領域 (-7868/-7853) を組み込んだレポーターベクターを用いた場合、RIF による転写活性化は、LS180 細胞、および HepG2 細胞で同程度であった。一方、PXR 応答領域を含む -7970/-7011 の領域を組み込んだレポーターベクターを用いた場合、LS180 細胞において HepG2 細胞よりも強い転写活性化が認められた。さらに、このベクターから、PXR 応答領域より下流側の領域 (-7853/-7011) を欠失させることにより、LS180 細胞で認められていた転写活性化が HepG2 細胞と同程度まで低下した。以上より、*MDR1* 遺伝子の腸管特異的な誘導には、*MDR1* 遺伝子の PXR 応答領域より下流側の領域 (-7853/-7011) が関与していることが示唆された。