

核内受容体に相互作用する因子が FXR を介した遺伝子発現に与える影響

○大野 雅恵¹, 国本 真明¹, 西塚 誠¹, 長田 茂宏¹, 今川 正良¹(¹名市大院薬)

【目的】核内受容体は、リガンド依存的に様々な標的遺伝子の発現を制御する転写因子であり、その機能に基づき A から F の領域に分けられる。核内受容体を介した転写制御には、リガンド非依存的、リガンド依存的転写活性化能の両方が必要であり、それぞれ A/B 領域、E/F 領域内に存在する。近年、リガンド依存的転写制御に関与する転写共役因子が同定され、その機構は解明されつつあるが、リガンド非依存的転写制御については不明な点が多く残されている。リガンド非依存的転写制御機構を明らかにすることは、核内受容体を介した転写制御の分子機構の解明につながる。そこで当研究室では、主に肝臓に発現し、コレステロールや脂質・糖代謝に関与する farnesoid X receptor (FXR) に注目し、FXR の A-C 領域と相互作用する因子の探索を行った。その結果、DNA-PKcs, Ku80, Ku70 を同定した。そこで、同定した因子が FXR を介した遺伝子発現に与える影響について解析を行った。

【方法】ヒト肝がん由来 HepG2 細胞及び Ku80 欠損細胞を用いて、FXR の標的遺伝子である bile salt export pump (BSEP) のプロモーター活性に、Ku80, Ku70 が与える影響についてレポーターアッセイにより検討を行った。さらに BSEP の mRNA 発現に Ku80, Ku70 が与える影響について解析した。

【結果・考察】Ku80, Ku70 は、FXR を介した BSEP のプロモーター活性を減少させることを見出した。さらに、Ku80, Ku70 は BSEP の mRNA 発現を抑制することを明らかにした。これらのことから、FXR と相互作用する因子として同定された Ku80, Ku70 は、FXR の転写共役因子として機能し、FXR を介した転写を抑制する可能性が示唆された。現在、クロマチン免疫沈降法により、Ku80, Ku70 の BSEP プロモーターへのリクルートについて検討を行っている。