

31P1-pm009

Xanthohumol による Nrf2 活性化における AhR の関与

○中浜 隆之¹, 内藤 千尋¹, 黒沢 知美¹, 笹原 美貴子¹, 岩瀬 絵里¹,
菅野 裕一郎¹, 井上 義雄¹(¹東邦大薬)

【目的】フラボノイド類は抗酸化作用を有し、Nrf2 を活性化し、酸化ストレスからの防御に関与している。これまでに6種のフラボノイド Isoxanthohumol、Kaempferol、Xanthohumol、Coumestrol、8-Prenylaringenin、Daidzein で AhR と Nrf2 への作用を調べたところ、Xanthohumol(XN)に AhR アンタゴニスト作用と Nrf2 活性化作用が認められた。本研究では、化学物質に対する生体防御メカニズムにおける Nrf2 活性化と AhR との関連性を明らかにすることを目的に、AhR アンタゴニスト作用を有する XN による Nrf2 の活性化を、ヒト乳がん細胞株 MCF-7 (AhR^{high}/Nrf2⁺) と AhR をノックダウンした shAhR 細胞 (AhR^{low}/Nrf2⁺) を用いて比較検討した。

【方法】shAhR 細胞はヒト乳がん由来 MCF-7 細胞に shRNA 発現ベクターを導入し、安定発現株を樹立した。Nrf2 活性化は、細胞に抗酸化応答配列 (EpRE/ARE) を持つルシフェラーゼレポーターベクターを導入し、ルシフェラーゼアッセイで調べた。mRNA の検出は RT-PCR 法を用いた。

【結果および考察】MCF-7 細胞と shAhR 細胞を用いて XN による Nrf2 活性化を比較したところ、shAhR 細胞の方が MCF-7 細胞より強い応答性を持つことがわかった。Nrf2 の標的となる HO-1 発現に対する AhR ノックダウンの影響を両細胞で比較した結果、Nrf2 の活性化と同様に HO-1 mRNA 発現が上昇した。AhR のノックダウンにより Nrf2 の活性化が促進されたことから、AhR による Nrf2 の活性化抑制と、AhR の発現抑制による Nrf2 の活性回復の可能性が示唆された。