

28amC-003

酸化ストレス刺激による NF- κ B と matrin 3 を介した *mdr1b* 遺伝子の発現誘導
○尾島 孝政¹, 神内 伸也¹, 岩田 直洋¹, 岡崎 真理¹, 日比野 康英¹(¹城西大薬)

【目的】ラット P-糖タンパク質 (P-gp) をコードする *mdr1b* 遺伝子は、その発現制御に転写因子 NF- κ B の関与が報告されている。本研究では、*mdr1b* 遺伝子のプロモーター領域における NF- κ B および核マトリックスタンパク質 matrin 3 との協調作用と、この領域のクロマチン構造変換に関わる種々の因子との相互作用について検討した。【方法】酸化ストレス状態を擬似化するために、過酸化水素処理したラット腸管由来培養細胞 (IEC-6) を用いて、P-gp および *mdr1b* mRNA 量を解析した。また、matrin 3 と NF- κ B との相互作用を、免疫沈降法と蛍光免疫染色法により検討した。続いて、*mdr1b* 遺伝子の NF- κ B 結合領域における NF- κ B および matrin 3 との相互作用をクロマチン免疫沈降法により、同時にクロマチン構造変換に関わる因子について同様な方法により検討した。さらに、*mdr1b* 遺伝子発現における matrin 3 の関与の度合を RNAi 法により調査した。【結果・考察】P-gp と *mdr1b* mRNA の発現量は、過酸化水素処理によって増加した。免疫沈降法により matrin 3 と NF- κ B が同一複合体に存在し、この複合体形成が過酸化水素処理に伴って増加すること、さらに、この複合体が細胞核膜内側に集積することが蛍光免疫染色法によって明らかになった。一方、クロマチン免疫沈降法によって NF- κ B の NF- κ B 結合領域との結合が亢進し、加えてこの複合体と matrin 3 との相互作用が増加すること、さらに、この領域のクロマチン構造が active form へ変換することが明らかになった。また、matrin 3 の発現抑制下では、*mdr1b* 遺伝子の発現誘導が低下した。以上の結果より、酸化ストレス刺激による *mdr1b* 遺伝子の発現誘導には、NF- κ B 結合領域における NF- κ B と matrin 3 の相互作用が必須であり、加えて多くのクロマチン構造変換因子が関与するものと考えられた。