

28amC-002

Dihydropyrazine 誘導体によるクロマチン構造変換を介した *mdr1b* 遺伝子の発現上昇

○深谷 睦¹, 神内 伸也¹, 岩田 直洋¹, 岡崎 真理¹, 武知 進士², 山口 忠敏², 秋山 靖子¹, 日比野 康英¹(¹城西大薬, ²崇城大薬)

【目的】Dihydropyrazine誘導体 (DHPs) は、生体内で糖とアミノ酸の反応により生じるAGEの一種として、種々の生理作用に関与していると考えられている。我々は、これまでに糖尿病態ラットにおいて酸化ストレスが亢進すること、同時に腸管において薬物排泄トランスポーターのP-糖蛋白質 (P-gp) 量が上昇することを報告してきた。本研究では、DHPsのP-gp発現に与える影響を調査するとともに、遺伝子レベルでの発現調節機構を腸管培養細胞を用いて検討した。

【方法】ラット小腸上皮細胞 (IEC-6) をDHPs単独あるいはN-acetyl-L-cysteine (NAC) 共存下で培養し、P-gp蛋白質とこれをコードする*mdr1a/1b*遺伝子の発現変動を解析した。P-gpによる薬物排泄能をRhodamine-123の細胞内蓄積量により、酸化ストレス度をHeme oxygenase-1 (HO-1) mRNA発現量を指標として評価した。さらに、P-gpの発現調節作用を遺伝子レベルで検討するために、*mdr1b*遺伝子の構造変換についてクロマチン免疫沈降/qPCR法を用いて検討した。

【結果・考察】DHPsの処理濃度に伴ってIEC-6細胞の酸化ストレスが亢進し、同時にP-gpの発現上昇とともに薬物の排泄能も亢進した。これに対して、抗酸化作用を有するNAC存在下では、P-gpの発現上昇および薬物排泄能の亢進が抑制された。さらに、DHPs処理によって、*mdr1b*遺伝子のクロマチン構造変換が顕著となる一方で、NAC存在下では抑制された。以上の結果から、DHPsによる酸化ストレスの亢進はP-gpの発現量および排泄能を亢進させ、*mdr1b*遺伝子の発現制御にクロマチン構造変換を伴うことが強く示唆された。