

28PA-am078

核内受容体 PXR および CAR 転写活性作用を示す甲状腺ホルモン構造類似環境化学物質のスクリーニング

○清水 良¹, 渡部 容子², 浦丸 直人², 小島 弘幸³, 武内 伸治³, 黒木 広明⁴, 太田 茂⁵, 北村 繁幸², 杉原 数美¹ (¹広島国際大薬, ²日本薬大, ³北海道衛研, ⁴第一薬大, ⁵広島大院医歯薬)

【目的】核内受容体 pregnane X receptor (PXR) および constitutive androstane receptor (CAR) は、薬物代謝酵素やホルモン代謝を調節する転写因子の一種である。これらの核内受容体は、sulfotransferase (SULTs) および UDP-glucuronosyltransferase (UGTs) などの甲状腺ホルモン代謝系酵素の遺伝子発現を調節することによって、受容体依存的に甲状腺ホルモンの代謝を調節している。このことから、化学物質による核内受容体を介した甲状腺ホルモン系かく乱メカニズムの存在が推測される。本研究では、環境化学物質の PXR および CAR に対する転写活性作用を *in vitro* レポーターアッセイにて検証した。

【方法】Polychlorinated biphenyl (PCB) 類、臭素化難燃剤 polybrominated diphenyl ether (PBDE) 類、bisphenol 類、農薬、動物用駆虫薬、医薬品および着色料などの化学物質を被検物質として用いた。サル腎臓由来 COS-7 細胞に hPXR あるいは mCAR プラスミドとともに、XREM レポータープラスミドおよび β -gal コントロールプラスミドをトランスフェクションし、被検物質を曝露後、細胞内に産生したルシフェラーゼの活性を測定した。

【結果および考察】mCAR 転写活性に対する影響は、いずれの化学物質でも認められなかった。一方、hPXR に対しては、PBDE の水酸化代謝物である 4-OH-BDE-90、抗真菌薬である miconazole および econazole、bisphenol 類である bisphenol A および 3,3',5,5'-tetrachlorobisphenol A、抗菌薬である triclosan など、いくつかの化学物質によって転写活性の促進が認められた。このような化学物質は PXR の転写活性化を介して SULTs および UGTs などの甲状腺ホルモン代謝系酵素の遺伝子発現に影響を及ぼしていることが懸念されるため、現在、詳細な解析を行っている。