

26PB-am005

アルド-ケト還元酵素 AKR1B10 遺伝子転写調節領域上の Antioxidant Response Element (ARE) を介した発現調節機構の解析

○西中 徹¹, 渡辺 賢¹, 湯川 凌¹, 清水 かほり¹, 三浦 健², 寺田 知行¹ (¹大阪大谷大薬, ²武庫川女大薬)

【目的】AKR1B10 は、アルド-ケト還元酵素 (aldo-keto reductase, AKR) ファミリーの一つであり、ヒト肺癌等の癌組織において過剰に発現し、その発現変化が癌の進展と関連することが知られている。しかしながら、その発現誘導機構の詳細については未だ不明である。我々はこれまでにヒト肺の培養細胞を用いた実験により、転写因子の Nrf2 が本酵素の発現上昇に関わることを明らかにしてきた。一方、AKR1B10 遺伝子 5'-上流の-3kbp 内には Nrf2 に応答する ARE (Antioxidant Response Element) のコンセンサス配列が少なくとも5つ存在するが (ARE-A~E)、その実際の機能については不明である。そこで、本研究ではこれら5つの ARE 様配列の役割について検討した。【方法】種々の長さの AKR1B10 遺伝子 5'-上流領域 DNA について、各 ARE に変異を導入したルシフェラーゼレポーターコンストラクトを作成し、ヒト肺癌 H23 細胞株に Nrf2 発現コンストラクトとともにトランスフェクションし、Nrf2 に対する応答性を解析した。【結果・考察】翻訳開始点から最も近い-520bp 上流に存在する ARE-A の変異体のみが Nrf2 に対する応答性を減少させ、他の4つの ARE (B~E) では有意な変化は見られなかった。一方、ARE-A のみの変異では完全には応答性が消失しなかったことから、これらの ARE 様配列以外に別の応答領域があることが示唆された。さらに、ARE-A のすぐ近傍に ARE コンセンサス配列に類似した AP-1 配列があることから、その効果について検討した。その結果、AP-1 は ARE-A とタンデムな ARE 様配列を形成することにより Nrf2 に対する応答を増強していることが分かった。一方、AP-1 の構成分子である c-Jun の導入は Nrf2 による転写活性化に影響を及ぼさなかった。以上より、Nrf2 による転写調節には ARE-A とその近傍の AP-1 配列が重要であることが示された。