

## AL08 遺伝子発現調節機構の解明を基盤とした薬物代謝及び安全性研究 Studies on Drug Metabolism and Safety Based on the Understanding of Gene Regulation Mechanisms

吉成 浩一 (Kouichi YOSHINARI)

静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野 (Department of Molecular Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka)

薬物代謝は、医薬品などの化学物質の体内動態並びに安全性を規定する重要な因子であり、薬物代謝酵素の発現レベルの個人差は、薬効や副作用の個人差と密接に関わっている。薬物代謝酵素の発現レベルは、医薬品や食品などの化学物質の曝露、栄養状態や疾病などにより変化する。演者は、薬物代謝酵素、特に主要なシトクロム P450 (P450) 分子種の発現調節機構について解析を進めてきた。

薬物の曝露により薬物代謝酵素の発現が亢進する、いわゆる酵素誘導は、併用薬の代謝を亢進する可能性があり、薬物間相互作用の原因となる。この現象には、芳香族炭化水素受容体 (AHR)、核内受容体 PXR 及び CAR の3つの薬物応答性転写因子が中心的に働き、AHR は CYP1A1 及び CYP1A2 を、PXR は CYP3A4 を、CAR は CYP2B6 を誘導するとされていた。演者らは、ヒト CYP1A1/1A2 及び CYP3A4 遺伝子の転写調節機構の解析を進め、ヒト CYP1A1 及び CYP1A2 の転写は、AHR だけでなく CAR や脂質ホメオスタシスに関わる核内受容体 LXR $\alpha$ による制御も受けること、さらに LXR $\alpha$ は CYP3A4 の転写調節にも関与し、PXR を介した CYP3A4 誘導に対して抑制的に作用することを見出した。これらの成果は、酵素誘導の機序は現在考えられている以上に複雑であり、新たな薬物間相互作用の機序が存在することを示している。

薬物代謝酵素の発現レベルは、薬物による酵素誘導のみでなく、栄養・生理状態や疾病による影響も受けるが、その分子機序は明確ではなかった。演者らは、様々なモデル動物を用いた解析により、CYP2B 遺伝子の構成的発現レベルの変動はその転写調節因子である CAR によって制御されることを明らかにした。さらに、栄養と肝 CYP3A 遺伝子発現の関連性を解析し、食餌性コレステロールの摂取制限により、ステロールホメオスタシスに重要な転写因子 SREBP-2 が活性化し、これが HNF4 $\alpha$ と PGC-1 $\alpha$ を介した *Cyp3a11* 遺伝子の構成的発現を抑制することを見出した。CYP3A 酵素はコレステロール水酸化酵素でもあり、食事由来のコレステロールが不足した際に CYP3A の発現レベルが低下することは合目的である。本研究成果は、ステロール代謝と薬物代謝の調節機構において、転写レベルでのクロストークが存在することを強く示唆するものと考えている。

薬物代謝酵素誘導に重要な CAR は、齧歯動物では肝細胞増殖作用を示し、肝化学発癌にも重要な転写因子である。一方、類似した構造や機能を有する PXR の肝細胞増殖への影響は明確ではなかった。そこで我々は、PXRと肝細胞増殖の関連性を解析した。その結果、マウス肝におけるPXRの活性化は、単独では肝細胞増殖作用を示さないが、転写因子 FOXO3 依存的な細胞周期抑制因子の遺伝子発現を阻害することで、CAR や PPAR $\alpha$ 活性化物質、並びに増殖因子や肝障害に伴う肝細胞増殖を増強することを明らかにした。本研究成果は、PXR 活性化物質が肝発がん促進因子として働く可能性を示す一方で、肝障害や部分肝切除後の肝再生を促進できる可能性を示している。また、化学物質の安全性評価の観点から複合曝露評価の重要性を示唆するものと考えている。

本受賞講演では、これら成果の一端を紹介する。