

22P-am08

ヒト SLC22A11 の胎盤特異的プロモーター領域の解析

○野口 幸希¹, 古郡 加奈子¹, 深澤 尚美¹, 西村 友宏¹, 中島 恵美¹, 登美 斉俊¹ (¹慶應大薬)

【目的】SLC22A11 遺伝子でコードされるヒト organic anion transporter (OAT) 4 は、胎盤関門と腎尿細管上皮細胞に発現する。胎盤由来 OAT4 mRNA の 5'非翻訳領域は腎と比較して短いことが報告されており、胎盤関門において OAT4 は胎盤特異的な転写制御機構を介して発現している可能性が高い。本研究では、胎盤における SLC22A11 プロモーター領域の同定を目的とした。

【方法】SMARTer RACE 5'/3' Kit を用いて転写開始点を同定し、同定した転写開始点の上流領域を luciferase 遺伝子上流に挿入したレポータープラスミドを用いて、プロモーター活性を評価した。SLC22A11 (NM_018484.3) +25/+425 領域の CpG 配列のシトシンメチル化率をパイロシーケンシング法で測定した。

【結果】胎盤由来 SLC22A11 cDNA の 5'末端は、腎臓と比較して約 250 bp 下流に位置することが示された。腎モデルとして OK 細胞、胎盤モデルとして JEG-3 細胞を用い、SLC22A11 転写開始点上流配列のプロモーター活性を評価した。その結果、腎 SLC22A11 5'隣接領域(-2256/+47)は、OK 細胞においてのみプロモーター活性を示した一方、胎盤 SLC22A11 5'隣接領域(-2256/+323)は、OK 細胞と JEG-3 細胞の両方においてプロモーター活性を示した。JEG-3 細胞における SLC22A11 5'隣接領域のプロモーター活性は、転写因子 AP-2 ファミリーの結合予測部位を含む +183/+225 領域の欠失によって低下したが、腎 SLC22A11 の転写因子である HNF1 の結合部位を欠失させても低下しなかった。胎盤及び腎由来ゲノム DNA において、胎盤 SLC22A11 転写開始点近傍のメチル化率はいずれも低いことが示された。

【結論】SLC22A11 参照配列の転写開始点より約 200 塩基下流の領域が、胎盤での転写におけるプロモーターとして機能することが示唆された。