

ダイオキシンの生体毒性発現におけるアリルヒドロカーボン受容体（ダイオキシン受容体）の役割

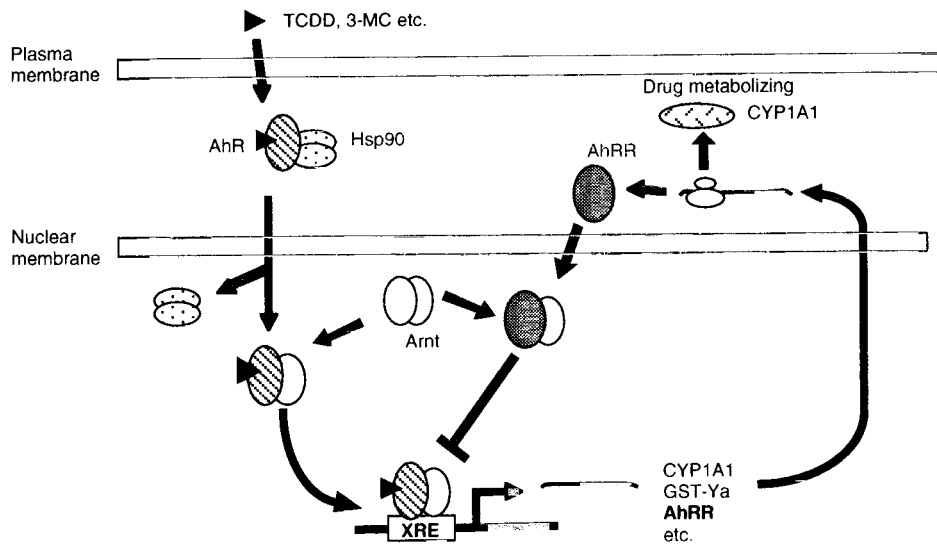
藤井 義明（東北大学大学院・生命科学研究科）

ダイオキシンやベンツピレンなどの多環性芳香族化合物が生体に取り込まれると、一連の薬物代謝酵素の誘導、催奇形性、発癌プロモーション、胸腺縮退による免疫不全、体重減少、肝毒性などの多岐にわたる生物現象を引き起こす。これらの生物現象はマウスを用いた遺伝学的解析から細胞内因子アリルヒドロカーボン受容体（AhR）によって仲介されることが示唆されていた。

我々は薬物投与による薬物代謝酵素 CYP1A1 の誘導機構の研究から、誘導的発現に必要な DNA エlement（XRE: xenobiotic response element）を決定し、この DNA エlement に結合する因子に少なくとも AhR が含まれていることを証明した。さらに cDNA クローニングを行い、AhR の 805 アミノ酸からなる一次構造を決定した。AhR は通常は、HSP90 と複合体を形成して細胞質に存在し、ダイオキシンなどの誘導剤が細胞質に入ってくると、これと結合して核に移行する。核ではパートナー分子を HSP90 から Arnt（AhR nuclear translocator）に換え、標的遺伝子上流の XRE に結合して、標的遺伝子の発現を活性化する。AhR の転写活性化のメカニズムはこの経路が一般的であるが、最近 CYP1A2 などの遺伝子発現では AhR と Arnt のヘテロ 2 量体は DNA に直接結合しないで、DNA に直接結合した因子に結合して転写活性化を示すメカニズム、すなわち転写共役因子として働くメカニズムがあることが分かって来た。このように AhR が転写共役因子として働く作用様式は、ER にも働くことが示されて（東大分生研、加藤ら）、可成り一般的なメカニズムであることが示唆されている。

マウスやラットには TCDD や 3 メチルコラントレンなどに対して薬物代謝酵素の誘導性や発癌感受性の異なる系統が知られている。その中でマウスの C57BL/6 は高感受性、DBA/2 は低感受性である。各々の AhR の cDNA を単離して、その性質を解析した結果、この感受性の差はアミノ酸置換による TCDD に対する AhR の結合性の違いによることが明らかになった。さらに、AhR 遺伝子欠失マウスを作製してその機能の解析を行った。その結果 TCDD などの催奇形性、ベンツピレンによる発癌性、TCDD に対する胸腺の縮退、肝毒性、薬物代謝酵素の誘導性などに対して、AhR-KO マウスは抵抗性を示すことから AhR は TCDD などによる生物作用の発現に関与していることが明らかとなった。また、AhR 欠失マウスでは肝臓の血管の異常や雌マウスの不妊などが観察されて、正常な組織の発達にも AhR が関与していることが示された。この他にも AhR の標的遺伝子は p27^{kip1} など細胞分裂に関与する遺伝子も見出され、相当な数にのぼっている。XRE に直接結合してその発現が促進される標的遺伝子の他に、転写共役因子として働く標的遺伝子があることが示されたので、AhR の標的遺伝子の数はさらに増えることが予想される。最近、標的遺伝子として AhR の作用を抑制する因子、AhR リプレッサー (AhRR) が発見された。この因子は TCDD などのリガンドによって活性化された AhR によって、その遺伝子発現が活性化され、合成された AhRR は、核に移行して、AhR と競合して Arnt とヘテロ 2 量体を形成し、XRE に結合して、AhR の転写活性を抑制する。すなわち、AhR による遺伝子発現系にはフィードバック阻害による調節が働いていることが明らかになった。AhRR の発現には組織特異性があり、今後 AhRR の発現メカニズムや抑制メカニズムを詳細に検討することは AhR の本来の機能を考える上で重要な役割を果たすものと考えられる。AhR は Rb や NF- κ B とともに相互作用をして、干渉あるいは協調的に働くことも示されている。AhR と他の転写因子や調節因子との相互作用が、さらに明らかにされ、標的遺伝子がよ

り組織的に見出されるようになれば、多環性芳香族化合物などの外来異物の内
分泌かく乱作用や生体毒性の発現が、さらに正しく理解されるようになるであ
ろう。



参考文献

Baba, T., Mimura, J., Gradin K., Kuroiwa, A., Watanabe, T., Matsuda, Y., Inazawa, J., Sogawa, K. & Fujii-Kuriyama, Y. Structure and expression of the Ah receptor repressor gene. *J. Biol. Chem.* In press (2001)

Shimizu, Y., Nakatsuru, Y., Ichinose, M., Takahashi, Y., Kume, H., Mimura, J., Fujii-Kuriyama, Y. & Ishikawa, T. Benzo[a] pyrene carcinogenicity is lost in mice lacking the aryl hydrocarbon receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **97**, 779-782 (2000)

Mimura, J., Ema, M., Sogawa, K. & Fujii-Kuriyama, Y. Identification of a novel mechanism of regulation of Ah (dioxin) receptor function. *Genes Dev.*, **13**, 20-25 (1999)

Mimura, J., Yamashita, K., Nakamura, K., Morita, M., Takagi, T.N., Nakano, K., Ema, M., Sogawa, K., Yasuda, M., Katsuki, M. & Fujii-Kuriyama, Y. Loss of teratogenic response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in mice lacking the Ah (dioxin) receptor. *Genes to Cells*, **2**, 645-654 (1997)

Ema, M., Ohe, N., Suzuki, M., Mimura, J., Sogawa, K., Ikawa, S. & Fujii-Kuriyama, Y. Dioxin binding activities of polymorphic forms of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *J. Biol. Chem.*, **269**, 27337-27343 (1994)