

<volume,page no.>

49,25-28

<section>

MOLECULAR BIOLOGY OF THE AH RECEPTOR AND AH RECEPTOR-DEPENDENT SIGNALING

<English title>

ISOLATION OF THE HUMAN AH RECEPTOR PROMOTER AND IDENTIFICATION OF GENETIC VARIATIONS

<Japanese title>

ヒトAhレセプターにおけるプロモーターの分離と遺伝子多型性の同定

<authors>

J. Racky, H.-J. Schmitz, H.-M. Kauffmann and D. Schrenk

<key words>

Ah receptor, promoter, 5'-flanking region, polymorphism, PCR-SSCP

<Japanese key words>

Ahレセプター, プロモーター, 5'-フランキング領域, 多型性, PCR-SSCP

<captions>

図1 Ahレセプター遺伝子の5'-フランキング領域によるレポーター遺伝子の活性

図2 5'-フランキング領域に存在する種々の転写因子

<summary>

Ahレセプターの発現制御に重要な領域を決定するために遺伝子の5'側のフランキング領域をRT-PCRで増幅し、検討したところ、この領域には種々の転写因子が存在し、レポーター遺伝子を活性化する機能を有することがわかった。また、PCR-SSCP分析法により94人の被験者においてAhレセプター遺伝子の5'-フランキング領域における多型性を調べた結果、3種の多型が存在した。

<comments by translator>

Ahレセプターの転写因子を決定するために、5'側のフランキング領域を調べているが、まだDNA配列から求めた推定の段階であり、証拠は提示されていない。転写因子としてマウスAhレセプターと同様にSp1の可能性が高いと述べているが、今後の研究の進展が期待される。

<translator>

四ノ宮美保

<end>

<volume,page no.>

49,29-32

<section>

MOLECULAR BIOLOGY OF THE AH RECEPTOR AND AH RECEPTOR-DEPENDENT SIGNALING

<English title>

A MODEL FOR FUNCTIONAL ANALYSES OF COADAPTOR INVOLVEMENT IN DIOXIN-INDUCIBLE GENE EXPRESSION

<Japanese title>

ダイオキシン誘導遺伝子発現におけるコアダプター関与の機能解析モデル

<authors>

C.L. Jones and M.S. Denison

<key words>

CYP1A1, E1A, coadapter, promoter, enhancer

<Japanese key words>

CYP1A1, E1A, コアダプター, プロモーター, エンハンサー

<captions>

図1 レポータープラスミドの構築

pGudLuc5.0の左からダイオキシン応答ドメイン, 阻害ドメイン, プロモーター, CYP1A1遺伝子 (構造遺伝子; 最初の256bpのみ), 及びルシフェラーゼ遺伝子

MMTVはmouse mammary tumor virus (マウス乳癌ウイルス) promoterを, GREx4は4個のdioxin responsive elements (上記のダイオキシン応答ドメインと同一) をそれぞれ示している.

図2 Transient cotransfection assayにおいて, 高レベルで発現されたE1AはCYP1A1のプロモーター機能を阻害する

図3 高レベルで発現されたE1Aは, p300あるいはRbとの結合とは関係なく, 構成性 (DMSO処理) 及び誘導性 (TCDD処理) のレポーター遺伝子発現を阻害する

図4 プロモーター効果が最小となるようにE1Aを低濃度で発現させると, p300あるいはRbのE1Aへの結合によってAhR依存性の遺伝子発現が阻害される

<summary>

アデノウイルス蛋白E1Aは, AhR依存性のCYP1A1発現を阻害する. このメカニズムとコアダプターであるp300及びRbの関与を明らかにするために, Transient cotransfection assayという手法で検討を行った. その結果, 以下の2つの独立したメカニズムで発現阻害が起こることがわかった. 1つは, E1Aが直接CYP1A1のプロモーターと相互作用し, 阻害する経路であり, これにはE1Aのコアダプターへの結合は関係していない. もう一方は, CYP1A1のエンハンサーの機能を阻害するメカニズムであり, この阻害にはE1Aとコアダプターの結合が関与している.

<translator>

四ノ宮美保

<end>

<volume,page no.>

49,33-36

<section>

MOLECULAR BIOLOGY OF THE AH RECEPTOR AND AH RECEPTOR-DEPENDENT SIGNALING

<English title>

MOLECULAR CLONING OF THE HAMSTER AH RECEPTOR REVEALS A UNIQUE Q-RICH SUBDOMAIN STRUCTURE

<Japanese title>

ハムスターAhレセプターは独特なグルタミンリッチサブドメイン構造を持つ

<authors>

M. Korkalainen, J. Tuomisto and R. Pohjanvirta

<key words>

TCDD, hamster AHR gene, cDNA sequence, glutamine rich subdomain

<Japanese key words>

TCDD, ハムスターAHR遺伝子, cDNA配列, グルタミン酸リッチサブドメイン

<captions>

図1 ハムスター, ラット, マウス及びヒト由来AhRにおけるC末端転写活性ドメインの配列比較. グルタミンリッチ領域が示されている. 共通アミノ酸はドットで表しており, アミノ酸の欠損はハイフンで表している.

表1 グルタミンリッチサブドメインにおけるグルタミン残基の数

<summary>

TCDDに対する感受性の低いハムスターのAhR遺伝子を決定し, 推定アミノ酸配列を他の生物由来のAhRと比較検討した. N末端側は保存性が高く, 他の生物との違いは見られなかった. 一方, トランスアクチベーションドメインと考えられているC末端側の配列比較からハムスターのAhRは, グルタミンリッチ領域においてマウス, ラット及びヒトの約2倍量のグルタミン残基を有していることがわかった.

<comments by translator>

ハムスターおよびH/WラットはTCDDに対して感受性が低く, その原因がAhRのトランスアクチベーションドメインの構造にあるのではないかという仮説を検証するためにこの研究が進められた. この結果からだけでは, ハムスターAhRのグルタミンリッチサブドメインのユニークな構造が, どの程度TCDDに対する感受性に関与しているかどうかはわからないが, 今後進められるであろうハムスターおよびH/Wラット由来AhRの機能解析は興味深い.

<translator>

四ノ宮美保

<end>

<volume,page no.>

49,37-40

<section>

MOLECULAR BIOLOGY OF THE AH RECEPTOR AND AH RECEPTOR-DEPENDENT SIGNALING

<English title>

SEQUENCE POLYMORPHISMS OF THE HUMAN ARYLHYDROCARBON RECEPTOR

<Japanese title>

ヒトAhレセプターにおける配列多型性

<authors>

P.A. Harper, J.M.Y. Wong, M.S.M. Lam and A.B. Okey

<key words>

Ah receptor, ligand affinity, Single strand conformational polymorphism (SSCP), Restriction fragment length polymorphism (RFLP)

<Japanese key words>

Ahレセプター, リガンド親和力, 1本鎖高次構造多型 (SSCP), 制限断片長多型 (RFLP)

<captions>

図1 ヒト胎盤由来のAhRに対する[3H]TCDDの見かけの親和力 (Kd) の分布

表1 様々な民族起源のサンプルにおけるAhRの遺伝子頻度

<summary>

様々な民族のヒト母集団において、個々の胎盤から分取したAhRとTCDDの親和力を測定すると共にAhRの配列多型性を検討した。胎盤細胞質ゾルから分取したAhRに対するTCDDの見かけの親和力 (Kd) を2つの母集団 (トロント及びデンバー) で決定したところ、この値は0.4から18 nMの範囲に分布しており、マウスにおける測定範囲と同程度であった。しかし、トロントの集団においてエクソン9の遺伝子を調べたところ、マウスAhRにおける研究からTCDDの結合能に影響すると考えられているコドン375に相当する位置での変異は検出されなかった。また、種々の民族グループにおけるR554K及びV570I変異型の頻度をSSCP及びRFLP分析法によって調べたところ、V570I変異はR554K変異よりも出現頻度が低く、非アフリカ民族集団においては観測されなかった。さらに、出現頻度は低いコドン570のプロリンがセリンに置き換わった新しいP514S変異型の存在を明らかにした。

<translator>

四ノ宮美保

<end>