

エストロゲン応答遺伝子マイクロアレイを利用した TCDD 応答遺伝子の探索

田中順子¹、小口しのぶ²、木山亮一³、米元純三¹、曾根秀子¹

¹国立環境研究所、²株式会社インフォジーンズ、³産総研・分子生物工学

2、3、7、8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD)は実験動物において生体に様々な影響を及ぼすことが報告されているが、その作用機序には不明な点が多い。これらの影響は、一部は、なんらかの遺伝子発現の変化に起因していると考えられるが、現在までに報告されている TCDD 応答遺伝子は少数であり、ごくわずかな影響しか説明することができない。そのため、TCDD の影響を把握するうえで応答遺伝子の同定が必要不可欠であると考えられる。そこで今回我々は DNA マイクロアレイを用いて TCDD 応答遺伝子の探索を行った。

TCDD 応答遺伝子を効率よく見つけるために、TCDD がその作用に影響することが知られているエストロゲンに注目し、エストロゲン応答遺伝子マイクロアレイを利用した。具体的には、MCF7 (ヒト乳癌)細胞あるいは RL95 (ヒト子宮内膜癌)細胞に、0.1、1 および 10 nM の TCDD を 24 時間曝露し、発現パターンの変化するエストロゲン応答遺伝子を調べた。その結果、スポットしてある 203 遺伝子のうち、MCF7 細胞で 75 個、RL95 細胞で 68 個のエストロゲン応答遺伝子発現パターンが変化した。MCF7 細胞では TCDD の濃度依存的に発現パターンの変化する遺伝子数も増加したが、RL95 細胞では発現パターンの変化する遺伝子数は、10>0.1>1nM の順であった。

以上の結果から、TCDD が多くのエストロゲン応答遺伝子の発現パターンを変化させることが明らかになった。また、遺伝子の対象をエストロゲン応答遺伝子に絞ることによって、TCDD 曝露で発現パターンの変化する遺伝子を効率よく見つけることができた。

Search for novel TCDD-responsive genes in human cell lines using a DNA microarray spotted with estrogen-responsive genes

Junko Tanaka¹, Shinobu Oguchi², Ryoiti Kiyama³, Junzo Yonemoto¹, Hideko Sone¹

¹National Institute for Environmental Studies, ²InfoGenes Co., Ltd., ³IMCB/AIST

TCDD exerts a variety of toxic and biochemical effects on the female and male reproductive system, and it has been proposed that TCDD affects the function of estrogen. One important mechanism of these effects is the induction of specific gene expression. However, only a few TCDD-inducible genes have been identified so far. To search for novel TCDD-responsive genes, we focused on those responsive to estrogen, using the DNA microarrays spotted with estrogen responsive genes. Human breast cancer cells (MCF7) and endometrial carcinoma cells (RL95-2) were exposed to 0.1, 1 or 10 nM TCDD for 24 hours, and their patterns of gene expression were analyzed. TCDD up- or down-regulates (by two-fold or more) 75 genes in MCF7 cells and 68 genes in RL95-2 cells. These results suggest that TCDD affects the expression of numerous genes, and not just the few that have been reported so far.