

内在性 Ah receptor リガンド候補 indirubin および indigo による酵素誘導

杉原数美 1)、山田剛士 1)、北村繁幸 1)、太田茂 1)、山下敬介 2)、岡村さおり 2)、安田峯生 3)、藤井義明 4)、佐伯憲一 5)、
松井三郎 6)、松田知成 6)

1)広島大・医・薬、2)広島大・医・解剖、3)広島国際大・保健医療、4)東北大院・理、5)名古屋市大・薬 6)京都大院・工

【目的】 Ah レセプター(AhR)はダイオキシン(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin : TCDD)と結合する転写因子として見出されたが、いまだに生体内でのリガンドが見つかっていない orphan receptor である。最近、Adachi ら 1)はヒト尿中より、AhR に結合する物質を単離精製、構造決定し、indigo および indirubin であることを明らかにした。組換え酵母を用いたレポーター試験で、indigo は TCDD と同程度、indirubin は TCDD の約 50 倍もの結合活性を示した。そこで本研究では、indigo および indirubin を *in vivo* で投与し、TCDD と同様な生体影響を生じるかを調べた。

【実験方法】 酵素誘導実験では C57BL/6J:Jcl マウスに indigo あるいは indirubin を 3 日間腹腔内投与、肝より常法に従い microsomes (Ms)を調製し、EROD(ethoxyresorfin-O-dealkylase)、MROD および PROD 活性を測定した。*In vitro* 実験では、indigo あるいは indirubin をマウス肝 Ms で反応後、生成した代謝物を HPLC を用いて調べた。

【結果・考察】 マウスに indigo を 0.1,1,10,100mg/kg で投与したところ、いずれの投与量でも急性毒性は認められなかった。肝 Ms の酵素活性は、1.0mg/kg で EROD が約 3 倍、MROD が 7 倍に誘導された。本酵素誘導は、AhR を欠損したマウス(Ahr^{-/-})では、ごく僅かしか認められなかった。一方、indirubin を投与したところ、同じく急性毒性は示さなかったが、EROD が 1.6 倍、MROD で 2 倍増加し、PROD の亢進はなかった。また、indigo あるいは indirubin をマウス肝 Ms で代謝することにより、数種の代謝物の生成が認められた。

以上の結果より、*in vivo* において indigo および indirubin は、AhR を介して転写誘導を起こすことが明らかとなった。しかし、TCDD より高投与量を要し誘導も低い、これは indigo および indirubin が生体内で代謝を受けやすく、多くが AhR と結合する以前に不活性化体に代謝されるためと考えられる。

1) Adachi, et al., J.Biol.Chem., 276, 31475-31478 (2001)