

キタオットセイ (*Callorhinus ursinus*) における Constitutive Androstane Receptor (CAR) の cDNA クローニング

酒井大樹¹⁾, 岩田久人¹⁾, 金 恩英²⁾, 田辺信介¹⁾, 馬場徳寿³⁾

1) 愛媛大学沿岸環境科学研究センター, 2) 愛媛県立衛生環境研究所, 3) 遠洋水産研究所

チトクローム P450 (CYP) 2B は、薬物・環境汚染物質といった生体異物の代謝に関与する酵素である。CYP2B は、フェノバルビタールや、オルソ位に塩素の置換したポリ塩化ビフェニル (PCB) など、多様な化学物質によって誘導される。これら生体異物や性ステロイドに応答し、CYP2B 遺伝子の転写制御にかかわる核内レセプターとして、constitutive androstane receptor (CAR) の存在が近年明らかとなり、げっ歯類やヒトでその機能が研究されてきた。しかしながら、CAR に関する一連の研究は、特定の実験動物や細胞株に限られており、野生生物における存在や機能についてはほとんど情報が無い。鰭足類のような海棲哺乳類は、生態系の高次に位置し、食物連鎖を通して PCB などの生体異物を高レベルに蓄積しているが、CYP2B 誘導の証拠は報告されていない。そこで本研究では、海棲哺乳類における CAR-CYP2B シグナル伝達機構を明らかにするため、三陸沖産キタオットセイ (*Callorhinus ursinus*) の CAR cDNA のクローニングを試みた。結果として、キタオットセイの肝臓より CAR cDNA クローンを得ることに成功した。キタオットセイの CAR cDNA は、1047bp のオープンリーディングフレームを持ち、349 アミノ酸をコードしていた。得られたアミノ酸配列を比較したところ、我々が以前報告したバイカルアザラシとは 96%、ヒト・ラット・マウス CAR とはそれぞれ 83・76・73% と高いアミノ酸相同性を示した。本研究の結果より、CAR が広範な哺乳類種間で保存されていることが明らかとなった。

cDNA Cloning of Constitutive Androstane Receptor (CAR) in Northern Fur Seal (*Callorhinus ursinus*)

Hiroki Sakai¹⁾, Hisato Iwata¹⁾, Eun-Young Kim²⁾, Shinsuke Tanabe¹⁾ and Norihisa Baba³⁾

1) Center for Marine Environmental Studies, Ehime University, Japan

2) Ehime Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science, Japan

3) National Research Institute of Far Seas Fisheries, Japan

The cytochrome P450 (CYP) 2B genes are induced by a large number of structurally diverse xenochemicals including phenobarbital and *ortho*-chlorine substituted PCB congeners. Recent studies have established that constitutive androstane receptor (CAR) plays a key role in the transcriptional regulation of CYP2B genes in response to such xenochemicals and sex steroids in rodents and human. However, the studies addressing CAR are limited to certain laboratory animals and cell lines, and there are very few information on CAR in wildlife animals. While aquatic mammals including seal are at the top of the food chain and highly contaminated by xenochemicals such as PCBs, no evidences of CYP2B induction in aquatic mammals have been established. To define the CAR-CYP2B signaling pathway in aquatic mammals, we initially attempted cloning of CAR cDNA in the liver of northern fur seal (*Callorhinus ursinus*) from off-Sanriku. The CAR cDNA had an open reading frame of 1047 bp that encodes a protein of 349 amino acids. Comparison of the amino acid sequence of CAR from the fur seal with those from other species so far reported showed high identities with CARs from Baikal seal (96%), human (83%), rat (76%) and mouse (73%), revealing a conservation of CAR among the mammalian species.