

Polychlorinated biphenyl(PCB)による thyroid hormone receptor(TR)及び retinoid X receptor(RXR)を介する転写への影響

岩崎俊晴^{1,2}、宮崎 航^{1,2,3}、鯉淵典之^{1,2}

¹群馬大学医学部生理学第一、²CREST(戦略的創造研究推進事業)、科学技術振興事業団、³鳥取大学医学部生命科学科

Polychlorinated biphenyl(PCB)は構造上の類似性からエストロゲン受容体、甲状腺ホルモン(TH)受容体(TR)に直接作用し内分泌かく乱作用を示すことが報告されてきた。一方、TRは核内受容体である retinoid X receptor(RXR)とヘテロダイマーを形成して作用する。我々は水酸化 PCB が TR に作用しその転写を抑制することを報告したが、その機序についてさらに検討を加えた。CV-1 細胞において TR を介する転写に対する種々の PCB((i)Aroclor 1254, (ii)4(OH)-2',3,3',4',5'-PCB, (iii)4(OH)-2',3,3',5,5',6-HCB, 及び(iv)2,3,3',4,4',5-HCB)による影響を比較したところ、(ii), (ii)及び(iv)で同等の抑制効果が認められた。(i)による抑制効果は認められたものの程度は他に比べ軽度であった。CV-1 細胞に Gal4-TRβ1、SRC-1 及び 5xUAS-Luc を遺伝子導入し、転写活性を比較したところ、SRC-1 存在下で PCB による影響は認められなかった。また、グルココルチコイド受容体(GR)を介する転写は TRβ1 及び PCB により影響を受けなかった。以上のことから、PCB による TR の転写抑制には、(I)PCB の TR への結合、(II)PCB による TR から SRC-1 の乖離、(III)スケルチング効果以外の機序が示唆された。

RXR を介する転写への PCBs の影響を調べるため、293 細胞に Gal4-RXR、5xUAS-Luc を遺伝子導入し転写活性を比較したところ、9-*cis* retinoic acid(9cRA)及び RXR のリガンドである docosahexaenoic acid(DHA)により活性化された転写は PCB により影響は認められなかった。しかし、小脳腫瘍由来の TE671 細胞において DHA により活性化された RXR の転写は PCB により抑制された。このことから、小脳において PCB が DHA の作用を抑制する可能性が示唆された。

Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone receptor (TR)- and retinoid X receptor (RXR)-mediated transcription.

Toshiharu Iwasaki^{1,2}, Wataru Miyazaki^{1,2,3}, Noriyuki Koibuchi^{1,2}

¹Department of Physiology, Gunma University School of Medicine, Japan, ²CREST, Japan Science and Technology Corporation, Japan, ³Department of Immunology, School of life Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Polychlorinated biphenyls (PCBs) have been known as environmental endocrine disrupting chemical that causes various effects on endocrine system including estrogen and thyroid hormone (TH) system. We have shown that PCBs suppress TR-mediated transcription. We further investigated the mechanism of PCBs action on TR- and RXR-mediated transcription. Transient transfection assays were performed to compare the repression magnitude among (1) Aroclor 1254, (2) 4(OH)-2', 3, 3', 4', 5'-PCB, (3) 4(OH)-2', 3, 3', 5, 5', 6, and (4) 2, 3, 3', 4, 4', 5-HCB using DR4-Luc and TRβ1 in the presence of T3 (10^{-7} M) in CV-1 cells. Among them (2), (3) and (4) showed similar suppression, however, (1) showed weak magnitude of suppression. Expression plasmids of glucocorticoid receptor (GR) and TRβ1 were transfected into CV-1 cells with glucocorticoid response element (GRE)-fused reporter plasmid. PCBs did not affect this transcription. These results may indicate that suppression of TR- mediated transcription by PCBs is induced by the mechanism other than (I) Competitive binding of PCBs to TR with T4; (II) squelching effect of PCBs-bound TR.