

30【P2】 I -453

チミジル酸合成酵素遺伝子の 5'-非翻訳領域におけるくり返し配列多型

○八幡 紋子¹, 金 秀良², 斉藤 嘉朗², 久保 崇², 中島 由起子², 香取 典子², 大野 泰雄², 松本 宜明¹, 小澤 正吾², 澤田 純一²(¹昭和健康, ²国立衛研)

【目的】チミジル酸合成酵素(TS)は代謝拮抗型抗癌剤 5-フルオロウラシル(5-FU)の作用点の一つであり、5-FU から生じる 5-フルオロ dUMP(FdUMP)が TS を阻害することで癌細胞の DNA 合成を阻害し、抗腫瘍作用を発現する。TS をコードする *TYMS* 遺伝子には、5'-非翻訳領域(5'-UTR)に 28bp 単位でのくり返し配列数の異なる多型があることが知られている。今回、*TYMS* 遺伝子多型と、5-FU の細胞増殖阻害作用との関連を明らかにする目的で、種々の樹立培養細胞株について *TYMS* 遺伝子の多型解析を行うとともに、薬剤感受性を調べた。

【方法】*TYMS* 遺伝子のくり返し配列部分の PCR 増幅断片の長さによりくり返し配列数を求めるゲノタイピング法を確立した。異なるくり返し回数を含む PCR 増幅産物をクローニングし、レポーターアッセイでくり返し配列の機能解析を行うと共に、各多型と 5-FU 及び FdUMP の前駆物質である 5-デオキシフルオロウリジン(FUdR)の細胞増殖抑制作用との関連を調べた。

【結果及び考察】計 79 株の樹立培養細胞株で、*TYMS* 遺伝子 5'-UTR のくり返し配列数は 2 から 5 であり、最も出現頻度の高いくり返し数は 3 であった。その中のくり返し数 3 に一塩基多型(G/C)を確認した。細胞の薬剤感受性を出現頻度の高いくり返し数 2 と 3 で比較すると、FUdR に対する感受性はくり返し数 3 のホモ体で有意に低かった。一方、くり返し配列の機能解析からくり返し数 2 よりも 3 が高い TS 発現を示すことが考えられた。*TYMS* 遺伝子多型は TS 発現への関与を通じ、5-FU の抗腫瘍作用に影響をおよぼす一因子であることが示された。