

microRNA によるヒト *ABCB1* (MDR1) 遺伝子の発現制御

○廣田 豪¹, 江頭 佑規¹, 田中 瑠美¹, 家入 一郎¹, 樋口 駿¹(¹九大院薬)

【目的】薬物トランスポーターである *ABCB1* (MDR1) 遺伝子は小腸、胎盤や血液脳関門などに発現しており薬物の体内動態に重要な役割を果たしているが、その機能には個人差が存在する。近年、一塩基多型による *ABCB1* 遺伝子機能の個人差には *ABCB1* mRNA の安定性あるいは mRNA からの翻訳のタイミングが影響している可能性が示され、*ABCB1* 遺伝子の転写後制御の重要性が明らかとなっている (The AAPS J 2006; 8 : E515 - E520, Science 2007; 315: 525-528)。機能性小分子 RNA である microRNA (miRNA) は mRNA の分解や翻訳抑制により遺伝子機能の制御を行っていることが知られており、*ABCB1* 遺伝子機能が miRNA 制御を受けている可能性が考えられる。そこで本研究では、miRNA がヒト正常組織における P 糖タンパク質 (P-gp) 発現量の個人差要因となるのかについて検討を行った。

【方法】 miRBase などの web データベースを用いて、*ABCB1* 遺伝子制御候補 miRNA を抽出した。*ABCB1* 遺伝子 3'-UTR の一部をルシフェラーゼ遺伝子の下流に組み込んだレポーターベクターを作成しルシフェラーゼアッセイを行うことで、miRNA の機能解析を行った。リアルタイム PCR 法により miRNA 発現量を測定し、日本人胎盤 30 検体における P-gp 発現量との関係を検討した。

【結果及び考察】制御候補 miRNA として、miR-27a, miR-374 が挙がり、これら miRNA と *ABCB1* 遺伝子 3'-UTR を用いたルシフェラーゼアッセイの結果、いずれの miRNA も遺伝子機能に抑制的に作用する結果が得られた。miR-27a, miR-374 の定量の結果、発現量は個人間で大きく異なり、その発現量と P-gp 発現量との間には弱い負の相関が認められた。miR-27a, miR-374 は *ABCB1* 遺伝子 3'-UTR に作用することでその機能の個人差の要因となる可能性が示された。