

薬毒物による遺伝子発現変動における miRNA の関わり

○村上 千晴¹, 沼澤 聡¹, 山本 雅之², 吉田 武美¹(¹昭和大薬,²東北大院)

【目的】miRNA は、遺伝子発現の制御を介して発生、細胞増殖、アポトーシスなど様々な生命現象に深く関与することが明らかになっている。薬物処置により生じる遺伝子発現変動にも miRNA が役割を演じていることが推察されるが、これまでほとんど報告がない。もし、薬物による遺伝子発現における miRNA の関与が明らかになれば、新たな毒性評価の指標となることが期待される。さらに、特定の miRNA の機能が明らかになれば、薬物間相互作用の分子レベルでの理解も深まることが期待できる。そこで、動物に薬毒物を処置し、遺伝子発現と miRNA 発現の関連性について検討を行った。

【方法】8 週齢の C57BL/6 系雄性マウスに PB (100 mg/kg) を腹腔内投与し、4、12、24 及び 48 時間後に肝臓を摘出した。摘出した肝臓から抽出した総 RNA を用いて、アジレント社製 DNA マイクロアレイ及び miRNA マイクロアレイにより、それぞれ遺伝子発現及び miRNA の網羅的発現解析を行った。さらに、マイクロアレイの結果を元に、特定の遺伝子産物について real time RT-PCR を用いて詳細な検討を行った。

【結果及び考察】マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の結果、薬物代謝関連遺伝子やトランスポーターをはじめとした、様々な機能を持つ遺伝子の発現誘導が見られた。さらに、特定の遺伝子について発現変動したものと miRNA の関連性について real time RT-PCR を用いて詳細に検討を行ったところ、Cyp2c29 と miR-15a、Mrp3 と miR-29b や miR-101a との間に相関性が見られた。現在、それぞれの遺伝子発現と miRNA の関連性について詳細な検討を進めている。