

AL07 シトクロムP450と転写因子のマイクロRNAによる発現制御に関する研究 Role of microRNAs in the Regulation of Cytochrome P450s and Transcriptional Factors

中島 美紀 (Miki NAKAJIMA)

金沢大学医薬保健研究域薬学系 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University)

薬の効果や副作用には個人差がある。その個人差は薬の体内動態に大きな役割を示す薬物代謝酵素活性の個人差に起因することが多い。そのため、個別化医療の実現をめざして薬物代謝酵素の遺伝子多型や転写調節の研究が広く行われてきた。しかし、それらでは完全に説明できていない。そこで薬物代謝能を制御する新たな因子としてマイクロ RNA に注目して研究を展開した。マイクロ RNA は蛋白質をコードしない約 22 塩基の小さな RNA で、標的となる mRNA に結合して翻訳を抑制あるいは mRNA を分解することにより発現を負に制御する。ヒトでは約 1000 種類のマイクロ RNA が同定されており、ヒト全遺伝子の約 3 分の 1 以上がマイクロ RNA によって調節されていると推定されているものの、実験的に証明されているものは未だ限られている。

CYP1B1 は多環芳香族炭化水素類の代謝的活性化を触媒し、またエストロゲンを DNA 損傷性の代謝物に変換することから、発癌に関与している。組織中で mRNA レベルでは高く発現しているものの、蛋白質レベルではほとんど検出できず、転写後調節に関与していることが示唆され、マイクロ RNA の関与を検討した。In silico 解析によるマイクロ RNA の推定、ルシフェラーゼアッセイによるマイクロ RNA 結合部位の同定、細胞にマイクロ RNA を過剰発現させた場合あるいは発現を抑制した場合の CYP1B1 蛋白質発現量の評価などの検討により、ヒト CYP1B1 が miR-27b によって制御されていることを明らかにした。興味深いことに乳癌部位では周辺の正常部位より miR-27b の発現が低下しており、それが CYP1B1 高発現の原因の一つと考えられた。

CYP24 とビタミン D 受容体 (VDR) の発現制御におけるマイクロ RNA の役割についても、発癌との関連から解析した。ビタミン D₃ は血中カルシウム濃度の恒常性維持や骨代謝に重要な役割を担っているが、細胞増殖抑制作用、分化誘導およびアポトーシス誘導作用を有しており、抗がん薬としての可能性が期待されている。ビタミン D₃ の作用は VDR を介して発揮される一方、CYP24 によって分解されてその作用を失う。従って、VDR と CYP24 はビタミン D₃ の効果を左右する重要な因子であり、どちらも正常部位に比べて癌部位で高発現している。miR-125b が両者の発現を負に制御しており、細胞増殖能を変化させる要因であることを明らかにした。

さらに、薬物代謝能の個人差の観点から、医薬品の約半数の代謝に関与する薬物代謝酵素 CYP3A4 とその発現制御に関わる核内受容体 pregnane X receptor (PXR) について解析し、両者の 3'-非翻訳領域に共通して miR-148a が結合し得る配列が存在するものの、miR-148a は CYP3A4 の発現を直接は制御しない一方、PXR を制御しており、間接的に CYP3A4 の発現量に影響を与えていることを明らかにした。また、薬物代謝のみならず胆汁酸合成、脂質代謝、糖新生など、内因性化合物の生合成をも制御する転写因子 hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α) が miR-24 と miR-34a によって制御されており、下流遺伝子である胆汁酸合成酵素 CYP7A1 や CYP8B1 の発現にも影響を及ぼしていることを明らかにした。

以上のように、マイクロ RNA が薬物・異物の体内動態の制御や内因性化合物の生合成の制御にも関与していることが明らかになった。マイクロ RNA の発現量は様々な疾患において変動する。薬物、毒物、発癌物質などの曝露やストレスに応答して変動することも示されている。このようなマイクロ RNA の発現変動が、薬物の体内動態にどう影響を及ぼすか、どの程度個人差の原因となっているか、今後明らかにする必要がある。