

GS03-5 薬物代謝酵素の発現誘導における miRNA の関与

○志津 怜太¹, 沼澤 聡¹, 吉田 武美¹

¹昭和大薬

マイクロ RNA (miRNA) は 22 塩基程度の一本鎖ノンコーディング RNA であり、ターゲットとなる mRNA に部分相補的に結合することにより遺伝子発現の制御を行っている。近年、miRNA について多くの報告がされているが、その大部分が miRNA による標的 mRNA の直接的な制御についてである。miRNA にはまだ多くの未知の機能があると考えられ、薬物処置によって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。薬毒物による遺伝子発現への miRNA の関与が明らかになれば新たな毒性評価の指標となり、さらに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。これらの背景から、本研究では代表的な薬物代謝酵素誘導剤であるフェノバルビタール (PB) をモデル薬物として用い、マウス肝臓における miRNA への影響と、その薬物代謝酵素をはじめとする遺伝子発現誘導への miRNA の関与について解析した。PB 処置マウス肝の miRNA 発現と遺伝子発現の網羅的解析を行い、両者を関連付けることにより、miR-30a は cyp2c29 を、miR-29b は Mrp3 を調節することを示唆する結果が得られた。さらに、肝特異的に発現する miR-122 の PB による減少が、CYP2B をはじめとする種々の薬物代謝酵素の転写を調節する核内受容体 CAR の活性化につながる細胞内情報伝達に関与していることが示唆された。本シンポジウムではこれら PB の遺伝子発現制御における miRNA の役割について報告する。