

21PO-pm300

ヒト ABC 輸送体 ABCC4 遺伝子上の非同義一塩基多型 (rs11568658, 559 G>T, G187W) は、ABCC4 に依存した薬剤耐性を低下させる。

○山下 実穂¹, 塚本 めぐみ², 佐藤 史織¹, 西 毅³, 中川 大^{1,2} (¹中部大応用生物, ²中部大院応用生物, ³阪大産研)

【背景および目的】一塩基多型は、当該遺伝子産物の機能や細胞内安定性に影響を及ぼし、疾患の発症リスクを含めた体質の個人差を決定する要因の一つである。当研究室ではこれまでに、ヒト ABC 輸送体 ABCC4 の非同義一塩基多型バリエーション K304N および E757K が、ABCC4 の機能に影響を及ぼすことを見出してきた (Tsukamoto et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 1435, 2017)。そこで、本研究では、約 13% の日本人が保有する ABCC4 の非同義一塩基多型バリエーション G187W について、ABCC4 の機能に及ぼす影響を評価することを目指した。

【方法】ABCC4 の野生型および非同義一塩基多型バリエーション G187W をそれぞれ安定発現させた細胞を樹立した。そして、これらの細胞を 5×10^3 cells / well の条件で 96-well plate に播種し、24 時間後に抗がん剤 (Azathioprine, 6-Mercaptoprine or SN-38) を添加した。細胞の抗がん剤感受性は、抗がん剤存在下で 72 時間培養した後に MTT assay を行うことによって評価した。具体的には、MTT 試薬存在下で 3 時間培養した細胞に 20% SDS を添加し、CO₂ インキュベーター内に一晩静置して細胞を十分に溶解した後、560, 630 nm における吸光度を測定した (Nakagawa et al., *FEBS J.*, 276, 7237-7252, 2009.)。そして、測定結果に基づいて細胞生存率を算出し、抗がん剤にたいする細胞の感受性を評価した。

【結果および考察】ABCC4 を安定発現させた細胞を用いて抗がん剤にたいする感受性を評価した結果、非同義一塩基多型バリエーション G187W を安定発現する細胞では SN-38 にたいする感受性が野生型 ABCC4 を安定発現する細胞とは異なることが見出された。この結果は、ABCC4 の発現および機能に影響を及ぼす可能性を示唆しており、現在この原因について解析を行っている。