

# 論文題目：ヒト ABC 輸送体 ABCC4 の個人差に関する研究

中部大学大学院 応用生物科学研究科 塚本めぐみ

現在、我が国では「高齢化」と「現役世代の人口減少」が加速している。これらの課題を解決する方策の 1 つとして、「高齢化」に対しては「健康寿命の延長」、「現役世代人口の減少」に対しては「がんの予防・治療」を提案することができる。そして、これらを解決する方法の 1 つとして、「遺伝子診断に基づく疾患の予防」が挙げられる。

そこで、本研究では、疾患の発症リスクなどを含む個人差を決定する要因の 1 つである「一塩基多型」に着目した。また、ヒトゲノム上に 49 種類（偽遺伝子を含む）存在し、体内における物質の輸送に関与する ABC 輸送体を研究対象とし、日本人が高頻度で保有する一塩基多型が 3 種（G187W, rs11568658; K304N, rs2274407; E757K, rs3765534）存在する *ABCC4* 遺伝子を研究の中心に据えた。そして、*ABCC4* 遺伝子上に存在する非同義一塩基多型が個人差に及ぼす影響を検証すると共に、「*ABCC4* 遺伝子を対象にした遺伝子診断に基づく疾患の予防」の可能性を検証することを目指した。

具体的には、染色体に組み込む外来遺伝子の数と場所を制御することができる Flp-In system を採用し、*ABCC4* の機能に及ぼす影響を評価することを目指した。実際には、野生型と非同義一塩基多型バリエーションの *ABCC4* をそれぞれ安定発現する細胞を樹立し、基質抗がん剤にたいする薬剤感受性を評価した。その結果、樹立に成功した細胞 [Flp-In-293/*ABCC4*(G187W)、Flp-In-293/*ABCC4* (K304N)、Flp-In-293/*ABCC4* (E757K) cells] において、Flp-In-293/*ABCC4* (WT) cells とは異なる薬剤感受性を示すことを見出した。

この結果は、評価を行った一塩基多型によって細胞内の抗がん剤蓄積量に変化している可能性を示す。つまり、評価を行った一塩基多型が、*ABCC4* の基質特異性、細胞内局在もしくは細胞内安定性を変化させることによって細胞の薬剤感受性を変化させている可能性がある。そこで、細胞膜局在および細胞内安定性の評価を行った。その結果、Flp-In-293/*ABCC4*(G187W)、Flp-In-293/*ABCC4* (K304N) cells については細胞膜局在および細胞内安定性に変化は認められなかったため、*ABCC4* の基質特異性に影響を及ぼす可能性が示唆された。そして、Flp-In-293/*ABCC4* (E757K) cells については細胞膜上の *ABCC4* 存在量が Flp-In-293/*ABCC4* (WT) cells と比して顕著に減少する傾向が認められたため、細胞膜局在および細胞内安定性に影響を及ぼす可能性が示唆された。

以上の結果は、評価を行った一塩基多型によって細胞内の基質薬剤蓄積量が増加し、感受性が高くなった可能性を示す。そこで、この基質が発がん性物質であった場合に発がんリスクの個人差に影響を及ぼすのではないかと考えた。そこで、*ABCC4* の機能に影響を及ぼす 3 種の一塩基多型について、発がんリスクの個人差との関連を見出すことを目指した。

具体的には、健常者およびがん患者のゲノム DNA を用いて遺伝子型の判定を行い、統計解析を実施した。

本論文で得られた結果は、*ABCC4* 遺伝子を対象とした薬剤感受性の予測および疾患発症リスクの予測における遺伝子診断への応用の土台になると考えている。