

## 台灣地區健康人 MDR1 啟動區基因多型性分析

李貞堅<sup>1#</sup> 許晉勳<sup>2#</sup> 吳佩芬<sup>3</sup> 施盛棟<sup>1</sup> 蔡淑美<sup>2</sup> 李文琮<sup>4</sup> 黃慶三<sup>5</sup> 劉全喜<sup>1</sup> 葛光中<sup>6</sup>  
奚明德<sup>7</sup> 陳璟賢<sup>2</sup> 黃瑞明<sup>8</sup> 吳少白<sup>1</sup> 洪崇仁<sup>8,9</sup> 許舜斌<sup>10\*</sup> 姜泰安<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>嘉義榮民醫院病理檢驗科 <sup>2</sup>中華醫事科技大學醫事技術系 <sup>3</sup>大仁科技大學職業安全衛生系 <sup>4</sup>郭綜合醫院檢驗科  
<sup>5</sup>中台科技大學醫事技術系 <sup>6</sup>永康榮民醫院內科部胃腸科 <sup>7</sup>永康榮民醫院檢驗科 <sup>8</sup>行政院衛生署胸腔病院  
<sup>9</sup>奇美醫學中心 <sup>10</sup>永康榮民醫院內科部胸腔內科

多重抗藥性基因(Multidrug resistance 1 gene; 簡稱MDR1)的產物, P-醣蛋白(P-glycoprotein), 是醣化膜蛋白, 當在人類腫瘤組織中過度表現時, 導致腫瘤細胞產生多重抗藥性, 目前已知位於MDR1上的單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism; 簡稱SNP)與MDR1的表現量或功能、藥物反應以及疾病的易感性有關。因此, 本研究即利用解離式高效能液相層析儀(Denaturing High Performance Liquid Chromatography; 簡稱DHPLC)去完整分析在台灣地區健康人MDR1啟動區上游將近3kb的範圍基因多型性的分佈, 共涵蓋了至少18個基因多型性的位置。在我們分析的結果中, -129(T被C取代)、-41(A被G取代)、-824(A被G取代)、-1017(A被G取代)、-1459(G被A取代)和-1517(T被C取代)發生基因變異。本研究結果為首次將台灣人MDR1基因啟動區的基因多型性分佈做完整分析, 本研究結果將可對台灣地區健康人在MDR1基因啟動區的基因多型性分佈有更進一步的瞭解。未來我們可以利用功能性基因體分析技術, 進一步證實在MDR1啟動區基因多型性, 是否會造成P-醣蛋白表現量或功能上的異常以及改變基因轉錄調控的機轉。

**關鍵詞:** 多重抗藥性基因(Multidrug resistance 1 gene; MDR1)、啟動區(promoter)、單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism)

### 前 言

腫瘤的抗藥性不只是發生在單一細胞毒素藥物(cytotoxic drug)的使用, 也會對其他的藥物包括不同結構和細胞組成的標的產生交叉耐受性(cross-resistance), 此現象即稱為多重抗藥性(Multi-drug resistance; 簡稱MDR)[1]。癌細胞產生藥物耐受性可經由評估某些特殊蛋白質的表現而得知, 譬如細胞膜運送蛋白(cell-membrane transporters), 其結果可能會導致細胞毒素藥物從癌細胞輸送到細胞外的量增加, 而使細胞內的濃度降低[2]。ATP-binding cassette (ABC) transporters 是運送蛋白家族之一, 藥物耐受性是藉以依賴 ATP 的能量將藥物運送到細胞外[3]。而位於細

胞膜上的運送蛋白 P-醣蛋白(P-glycoprotein)之表現是這些機制中最典型的。

P-醣蛋白(P-glycoprotein; 簡稱 P-gp)是 ABC (ATP-binding cassette)運送蛋白家族的成員之一, 位於細胞膜上, 功能就如同是細胞的輸出幫浦(efflux pump)去控制細胞內潛在有害的受質(substances)濃度, 藉由此蛋白辨識廣泛性的天然化合物和脂溶性異型生物質(lipophilic xenobiotics)排出細胞[4-5]; 另外, 此蛋白也是參與解毒三階段中最重要的蛋白之一[6]。P-醣蛋白, MDR1 基因產物, 是醣化膜蛋白(glycosylated membrane protein), 其分子重 170000 道耳吞(170kDa), 於 1976 年, Juliano 及 Ling 在具有 colchicine 耐受性的中國倉鼠卵巢細胞(Chinese hamster ovary cells)中分離而發現。此醣蛋白調節抗藥性的機轉和影響藥物的通透性相關, 因此命名為 P-glycoprotein[7]。P-醣蛋

收稿日期: 98 年 10 月 7 日 修稿日期: 98 年 12 月 24 日 接受日期: 99 年 12 月 31 日  
通訊作者1: 姜泰安 中華醫事科技大學醫學與生命學院醫事技術系 台南縣仁德鄉文華一街89號  
電話: 06-2674567-400 傳真: 06-2902371 電子郵件: giantful@mail.hwai.edu.tw  
通訊作者2: 許舜斌 永康榮民醫院內科部胸腔內科 台南縣永康市復興路427號  
電話: 06-3125101-2203 傳真: 06-3123373 電子郵件: nocough@gmail.com

#: 共同第一作者 \* : 共同通訊作者