

### 30【P2】 I -447

DNA マイクロアレイを用いた肝毒性化合物の投与量と遺伝子発現変動の相関解析  
○南 圭一<sup>1</sup>, 中島 美紀<sup>1</sup>, 加藤 美紀<sup>1</sup>, 横井 毅<sup>1</sup>(<sup>1</sup> 金沢大薬)

【目的】DNA マイクロアレイは膨大な数の遺伝子の発現変動を網羅的に調べることが出来る手法として、疾病の発症機構や薬物の毒性評価など様々な研究分野に応用されている。本研究では、ラットを用いて典型的肝毒性化合物であるチオアセタミド(TA)について、遺伝子発現変動の網羅的な解析および投与量との相関について検討した。

【方法】6週齢のSDラット(n=4)に、TAを高用量(400 mg/kg)、中用量(150 mg/kg)、低用量(50 mg/kg)腹腔内投与し、投与後6、12、24、36、48時間における肝臓を採取し、DNA マイクロアレイを用いて網羅的な遺伝子発現変動を解析した。また、肝障害の発症を血清中AST、ALTによって評価した。

【結果および考察】TA投与量依存的にAST、ALTの変動が認められ、投与後24時間において毒性が発症していることを確認した。全投与群における遺伝子発現パターンの階層クラスタリングの結果、24時間を境界として前後に大きく二つの階層に分けられた。さらに、各投与量での階層クラスタリングでは、各時間における遺伝子発現パターンが投与量に依存せず、同型の3つの階層に分けられた。また、QTクラスタリングによって得られた遺伝子発現変動のピークが毒性発症時間と一致した。QTクラスタリングによって抽出された遺伝子群は、投与量にかかわらず非常に類似した発現プロファイルを示し、各投与群での個々の遺伝子発現変動プロファイルは概ね同じであった。以上のことから、薬物の用量を変えて投与した場合でも、各時間における全体的な遺伝子発現変動パターン及び個々の遺伝子発現変動はほとんど変化しないことより、化合物の毒性評価には投与量にかかわらず、特定の遺伝子の発現変動の検討が有効であることが示唆された。