

28PA-pm066

麻薬および危険ドラッグ成分が培養細胞の translome におよぼす影響
○懸川 友人¹, 大室 弘美², 安川 憲³ (¹城西国際大薬, ²武蔵野大薬, ³日本大薬)

【目的】現在日本では危険ドラッグの乱用による事件事故の発生増加が社会問題となっている。脱法ドラッグの使用を減らすためには、中毒作用の検出の高速化が求められている。一方、Translatome 解析は、リボソームに結合した mRNA を網羅的に解析する手法で、遺伝子発現の増減¹⁾ 特に炎症関連遺伝子を解析するのに適している²⁾。本研究では、迅速に類縁化合物の構造活性相関を検出する目的で、対象薬として morphine および oxycodon、危険ドラッグとして JWH-018 および JWH-122 について translome 解析の応用性を検討した。

【方法】ヒト急性単球性白血病由来 THP-1 細胞 (10⁷ 個) を 20 μ M の薬物で 2 時間処理し、mRNA あたり 3 個以上のリボソームが結合している mRNA について DNA マイクロアレイによる網羅的解析し、全 RNA に対する割合が「2 倍以上/半分以下」に変化した遺伝子を検出した。

【結果】変化した遺伝子は morphine 「2,844/2,819」、oxycodon 「2,620/3,166」、JWH-018 「1,853/1,116」 および JWH-122 「2,687/3,080」であり、どの化合物も全遺伝子の 1 割程度と強い生物作用が確認された。Morphine および oxycodon と挙動が共通した遺伝子は JWH-018 「645/667」に対して JWH-122 は「2,401/2,411」であったことから、JWH-018 は他の 3 種と生物作用が異なる可能性が示された。

【結論】培養細胞を用いた Translatome 解析は、薬物の生物作用を詳細に検出する手法として、動物実験に比べて安価、迅速な利点があり、さらに、データを蓄積することが重要であること、およびその応用性の可能性が示された。

1) Proc Natl Acad Sci UA. 96:10632-10636 (1999)

2) Bioinformatics 15:289-291 (2014)