

# 27W-am10S

クロナゼパムがマウスの遺伝子発現に及ぼす影響のマイクロアレイ解析

○谷口 あい<sup>1,2</sup>, 山本 武範<sup>1,2</sup>, 井戸 佑介<sup>1,2</sup>, 廣島 佑香<sup>1</sup>, 山田 安希子<sup>3</sup>, 篠原 康雄<sup>1,2</sup> (徳島大先端酵素学研,<sup>2</sup>徳島大薬,<sup>3</sup>徳島大歯)

【目的】クロナゼパムはベンゾジアゼピン受容体に結合し、強力な鎮痙ならびに鎮静作用を示す。一方、クロナゼパムはこれらの作用以外にも肝機能障害などの副作用を引き起こす。このことから、クロナゼパムはベンゾジアゼピン受容体を介した経路以外にも生体に作用を及ぼすと考えられるが、クロナゼパムが個体に及ぼす影響の全体像は未だ明らかになっていない。そこで本研究では、マイクロアレイ解析によりクロナゼパムがマウスの遺伝子発現に及ぼす影響を網羅的に調べることを試みた。

【方法】ICR 系雄性マウスにクロナゼパム 1.0 mg/kg を 5 日間連続して経口投与した。クロナゼパムを投与したマウスの種々の組織から RNA を単離し、Agilent 社のマイクロアレイ解析システムに供して遺伝子発現の変動を網羅的に調べた。mRNA レベルの変動が認められた複数の遺伝子について、リアルタイム PCR を用いた検証実験を行った。

【結果および考察】マイクロアレイ解析の結果、クロナゼパムの経口投与によってマウスの種々の組織の中で特に肝臓において遺伝子発現が大きく変動することが明らかになった。さらに、肝臓で mRNA レベルが変動した遺伝子について詳しく調べたところ、SAA1 を始めとする炎症に関わる種々の遺伝子や肝代謝酵素 CYP450 のアイソザイムなどの mRNA レベルが上昇することが分かった。続いて、これらの遺伝子に対しリアルタイム PCR を用いて mRNA レベルの変動を確認したところ、マイクロアレイ解析の結果と同様に発現量の上昇が観察された。以上の結果をもとに、クロナゼパムの肝機能に及ぼす影響およびクロナゼパムの肝代謝の分子機構について考察した。