

松尾 綾 論文内容の要旨

主 論 文

C-fos, fos-B, c-jun and *dusp-1* expression in the mouse heart after single and repeated methamphetamine administration

(メタンフェタミン投与マウスの心臓における *c-fos*、*fos-B*、*c-jun* 及び *dusp-1* の遺伝子発現動態)

松尾綾、池松和哉、中園一郎

Legal Medicine 11 (2009) 285-290

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：中園 一郎 教授)

緒 言

覚せい剤であるメタンフェタミン (MA) は、我が国で最も乱用されている違法薬物であって、覚せい剤に関連する中毒死は後を絶たない。法医剖検において、覚せい剤中毒死の診断は、血液中の覚せい剤濃度値を基に決定されるが、致死濃度以下における死亡例も多数経験され、覚せい剤中毒死の死因診断に苦慮している。一方で、覚せい剤常用者は不整脈や心肥大等の心疾患を呈していることが多く、覚せい剤の長期摂取は心臓の病態生理 (遺伝子発現等) に影響を与えていることが示唆されている。そこで、覚せい剤投与マウスを用いて、他の遺伝子に先がけて発現が変化する Immediate Early Genes (IEGs) 4 種の心臓における遺伝子発現について検討を行った。

対象と方法

I 単回投与実験

6 週齢 BALB/c マウスに生理食塩水で溶解した MA を腹腔内投与 (10 mg/kg) した。投与して 0, 30, 60, 90, 120, 240 分、1 日経過後に、マウスを断頭にて屠殺し、心臓を採取した。なお、コントロールとして、生理食塩水のみを同様に投与した。採取した各心臓から total RNA を抽出し、逆転写反応後、IEGs (*c-fos*, *fos-B*, *c-jun* 及び

dusp-1) の各遺伝子発現量の測定を行った。内因性リファレンス遺伝子については、*18s ribosomal protein* を用いた。

II 継続投与実験

マウスに MA を 1 日、2 週間及び 4 週間と連日投与 (1, 10 mg/kg) した。最終投与 30 分後にマウスを屠殺し、心臓を採取した。採取した各心臓から total RNA を抽出し、逆転写反応後、IEGs (*c-fos*, *fos-B*, *c-jun* 及び *dusp-1*) の各遺伝子発現量の測定を行った。

結 果

I 単回投与実験

IEGs は MA 単回投与後、30~60 分でいずれも発現が増加しており、特に *c-fos* についてはコントロールに比して 3.4 倍、*fos-B* については 5.5 倍と顕著に認められた。

II 継続投与実験

MA を 2 及び 4 週間と連日投与したマウスでは、単回投与で認められた IEGs の発現増加は認められなかった。

考 察

MA 単回投与により心臓における IEGs 発現が増加していたことから、MA の投与によって、心臓の遺伝子発現が変化していることが示唆された。さらに、2 及び 4 週間の連日投与では、単回投与で認められた IEGs の発現増加は認められなかったことから、これらの時期では心臓における MA 耐性の形成が示唆され、単回投与とは異なる特有の遺伝子発現状態が形成されていることが推定された。