

10	<b>SHATI/NAT8L 遺伝子修飾の覚醒剤依存形成に対する影響</b>	新田 淳美
----	--	-------

**【目的】** 芸能人や元スポーツ選手、あるいは社会的地位のある政治家や医師が覚醒剤や大麻を使用する薬物事犯が頻繁に報道され、薬物乱用に対する国民からの注目度は非常に高く、啓蒙活動が活発になされながらも、覚醒剤・大麻の乱用問題は引き続き残っている (図)。乱用薬物依存を疾病として捕らえ、予防・治療法の確立を目指すことが、我々、薬学研究者の責務となるのが近い将来に予想される。今までにも、乱用者の多くで観察される遺伝子変異について報告されているが、それらの経過を予防に活用するには至っていない。特定のがんの治療と同様に乱用薬物依存になった人が特定遺伝子に変異があることが明確になれば、薬物乱用予防に対して新たな啓蒙活動につながる。その因果関係を明確にすることができれば、早期より薬物乱用防止への徹底した教育を施すことが可能となる。我々は、覚醒剤の 1 つであるメタンフェタミンをマウスに投与した時に発現量が増加する分子である SHATI/NAT8L に着目し、そのプロモーター部位での遺伝子修飾の変化を検討し、薬物乱用に陥る可能性の高いヒトを検出する方法を確立し、科学的で確実な薬物乱用治療・防止政策につなげたいと考えている。

**【方法】** 1. 覚醒剤乱用者の遺伝子については、東京都医学総合研究所が現有している覚醒剤乱用患者の遺伝子を使用した (承認番号 17-43)。2. 遺伝子修飾については、SHATI/NAT8L のプロモーター部位でのメチル化の検討を行った。パイサルファイト処理を行った。PCR プライマーは reverse 側にビオチン化プライマーを使用した。3. PyroMark を用いて、パイロシーケンス法にて実施した。

**【結果】** 覚醒剤使用者 193 名 (平均年齢 37.4±0.88 歳) および健常者 60 名 (同 50.55±2.49 歳) の血液から抽出した DNA を使用した。翻訳開始点から下流へ 1,480 番から 1,714 番目の CpG サイトのメチル化を測定した。その結果、-1700、-1532、-1509、-1492、-1482、-1480 の DNA メチル化が増加していることが分かった。これらの結果から、覚醒剤使用者の遺伝子では、SHATI/NAT8L の発現が減少していることが示唆される。覚醒剤乱用との関連が深いと考えられている Shati/Nat8l の生理機能の良質な抗体を得ることができず、SHATI/NAT8L の発現量を直接的に測定できない現状では、本遺伝子修飾を指標として、乱用者や乱用可能性の高い患者を検出するための方法に大きく前進したと考えられる。

