

E) Sgk1 遺伝子

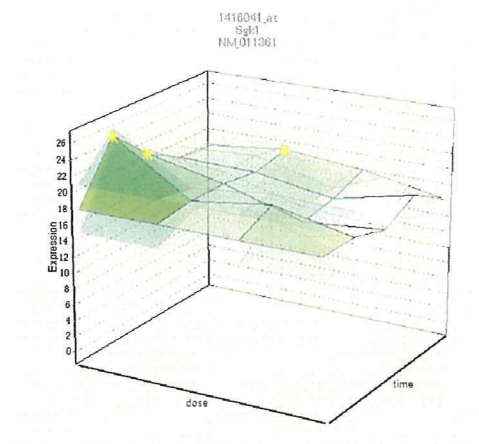


図 3 幼若期マウスの海馬において、イボテン酸投与により発現が有意に増加した遺伝子の中の Gadd45g(A)、Ddit4(B)、Kcna5 (C)、Slc2a1 (D) および Sgk1 (E) 遺伝子の発現変動

C-2-II-B: 幼若期マウスの海馬において、発現が有意に減少するものとして 1,240 ps、このうち目視による検討により生物学的な変化が示唆されたものとして 137 ps が見いだされた。IPA による検索では特定のシグナルネットワークは抽出されてこなかった。また酸化的ストレス、アポトーシス、細胞増殖に関連する遺伝子の顕著な変動も認められなかった。神経伝達に関連する遺伝子として、GABA-A 受容体である Gabra4 (gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit alpha 4) (投与 2・8 時間後、高用量; 投与 4 時間後、中・高用量)、Gabra2 (gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit alpha 2) (投与 2 時間後、高用量; 投与 4 時間後、低・中・高用量) 遺伝子および、ニューロペプチド Y 受容体である Npy1r (neuropeptide Y receptor Y1) (投与 2 時間後、中・高用量) 遺伝子の発現減少が認められた。また糖質コルチコイド受容体である Nr3c1 (nuclear receptor subfamily

3, group C, member 1) (投与 4 時間後、中・高用量) 遺伝子の発現減少が認められた。加えて神経ガイダンスに関与すると考えられる Nrp1 (neuropilin 1) (投与 2 時間後、中・高用量)、Sema6a (sema domain, transmembrane domain (TM), and cytoplasmic domain, (semaphorin) 6A) (投与 4 時間後、高用量; 投与 8 時間後、中・高用量)、Sema6d (sema domain, transmembrane domain (TM), and cytoplasmic domain, (semaphorin) 6D) (投与 4 時間後、高用量) 遺伝子の発現減少が認められた。

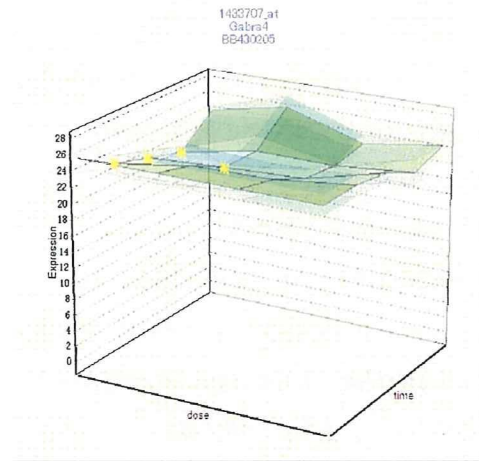
さらに、興味深いことに近年、GABA 介在性シナプスの数を制御しシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持に働く「マスタースイッチ」として機能する転写因子と報告された (Lin Y et al., Nature 455: 1198-1204, 2008)、Npas4 (neuronal PAS domain protein 4) (投与 2 時間後、中・高用量; 投与 4 時間後、高用量) 遺伝子の顕著な発現減少が認められた。またこの標的遺伝子である Bdnf (brain derived neurotrophic factor) (投与 2・8 時間後、高用量、投与 4 時間後、中・高用量) 遺伝子の発現減少も認められた。

以上のことから現時点では、幼若期マウスの海馬において、発現が有意に減少する遺伝子リストの中に、細胞障害に関係するシグナルとして、GABA-A およびニューロペプチド Y 受容体を介した神経伝達、neuropilin・semaphorin 分子を介する神経ガイダンス、ならびに Npas4 分子を介するシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持、以上が抑制される可能性が示唆された。糖質コルチコイド受容体遺伝子の発現減少は、上述したように幼若期において、糖質コルチコイドシグナルが活性化される可能性が示唆されたが、このことに関連し、負のフィードバックによる制御が働いている可能性が考えられた。なお、増加が認められ

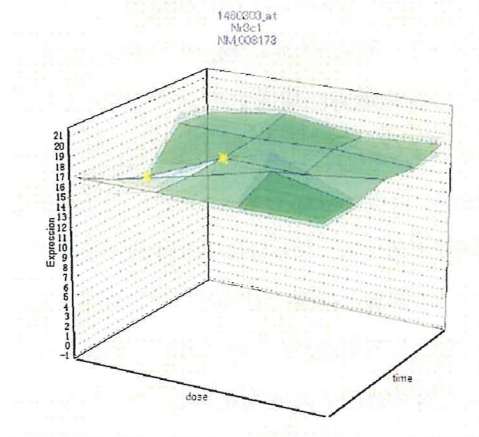
た多くの遺伝子の神経系機能の詳細が不明であることから、今後、神経系における遺伝子機能の基礎研究をさらに推進する必要があるものと考えられた。

以下に、上述した遺伝子の中で、Gabra4, Nr3c1, Nrp1, Sema6a, Npas4 および Bdnf 遺伝子の変動を示す (図4)。

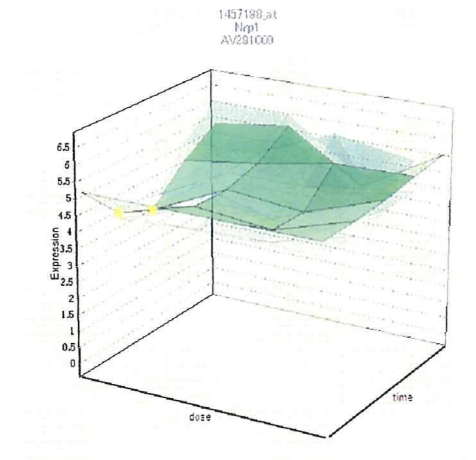
A) Gabra4 遺伝子



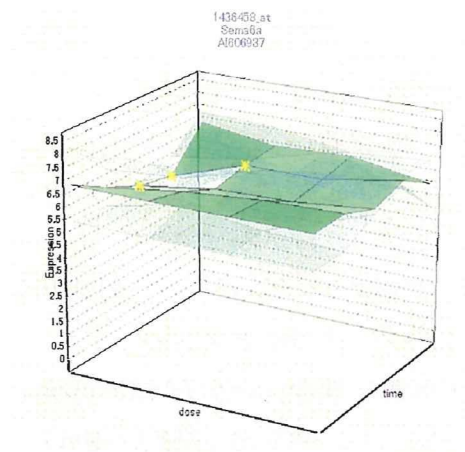
B) Nr3c1 遺伝子



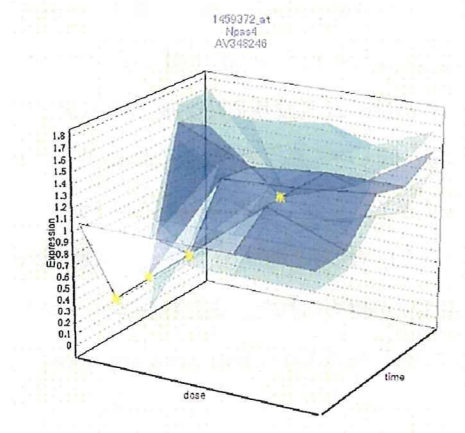
C) Nrp1 遺伝子



D) Sema6a 遺伝子



E) Npas4 遺伝子



F) Bdnf 遺伝子

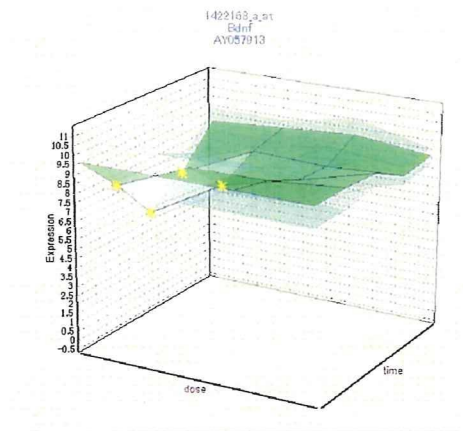


図 4 幼若期マウスの海馬において、イボテン酸投与により発現が有意に減少した遺伝子の中の Gabra4 (A)、Nr3c1 (B)、Nrp1 (C)、Sema6a (D)、Npas4 (E) および Bdnf 遺伝子 (F) 遺伝子の発現変動

C-2-III: 成熟期および幼若期にイボテン酸を単回経口投与した際の海馬における遺伝子発現プロファイルの比較:

成熟期および幼若期にイボテン酸を単回経口投与した際の海馬における遺伝子発現変動の解析により得られた遺伝子リストについて、成熟期および幼若期投与時のものを比較・検討した。その結果、発現増加および減少、双方共に、成熟期および幼若期投与群の間に共通の遺伝子が認められないことが明らかとなり、両者の間で発現変動を示す遺伝子プロファイルがかなり異なることが明らかとなった。加えて、減少した遺伝子数は、幼若期投与群 (137 ps) は成熟期投与群 (4 ps) と比較し、約 35 倍ほど多いことが明らかとなった。以下に、それぞれの投与群において、発現が増加あるいは減少した遺伝子数についてベン図として図 5 に示す。

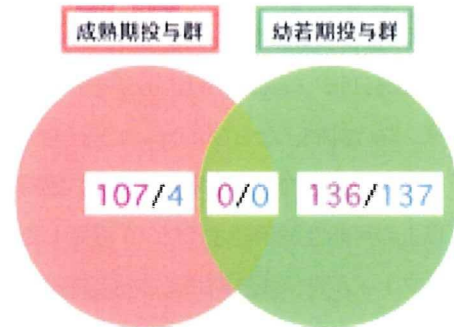


図5 成熟期および幼若期にイボテン酸を単回経口投与した際の海馬において、発現が増加および減少した遺伝子数の比較。朱書きは増加を青字は減少を示す。

D. 考察

以上の結果から、1) 情動・認知行動解析において、イボテン酸 (1 mg/kg) を成熟期、幼若期、胎生期に単回経口投与し、各投与群につき生後 12-13 週齢のマウスについて検討したところ、幼若期投与群では、成熟期ならびに胎生期投与群と異なり、情動認知行動異常が誘発されることが明らかとなった。2) この幼若期投与群のみで認められたイボテン酸による遅発性の情動認知行動影響の分子メカニズムを明らかにするために、網羅的遺伝子発現変動解析を検討した。3) 用量のイボテン酸 (0, 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg) を成熟期および幼若期に単回経口投与し、各投与群につき経時的 (投与 2, 4, 8 および 24 時間後) に採取した海馬 RNA サンプルについて比較・検討したところ、成熟期投与群では細胞障害に関わるシグナルネットワークは見いだせなかった。他方幼若期投与群では、細胞障害に関係するシグナルとして、発現が増加した遺伝子の中では、アポトーシス、膜の過分極を通した神経伝達の抑制および糖質コルチコイドを介した細胞障害が引き起こされる可能性が示唆された。減

少した遺伝子の中では、GABA-A およびニューロペプチド Y 受容体を介した神経伝達の抑制、neuropilin・semaphorin 分子を介する神経ガイダンスの抑制、ならびに Npas4 分子を介するシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持の抑制、以上の可能性が示唆された。3) 変動した遺伝子プロフィールを、成熟期および幼若期投与群の間で比較検討したところ、共通して変動する遺伝子は見いだせず、両者の間で発現変動を示す遺伝子プロフィールがかなり異なることが明らかとなった。非投与時、つまりイボテン酸投与の有無に関わらず、成熟期および幼若期の海馬での遺伝子発現変動がかなり異なる可能性も考えられ、現在、両者の溶媒対照群どうしでの比較・解析を検討中である。

加えて、幼若期投与群(137 ps)において減少する遺伝子数が、成熟期投与群(4 ps)と比較し、約35倍多いことが明らかとなった。この幼若期投与群において減少した遺伝子の中には、上述したように、神経ガイダンスや Npas4 分子を介するシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持に関わる遺伝子等が見いだされている。

イボテン酸(1 mg/kg)の経口投与により、幼若期投与群において認められた遅発性の情動認知行動異常を誘発する原因となるシグナルネットワークは、幼若期投与群のみにて変動し細胞障害に関わる遺伝子に関わる可能性が高いものと考えられる。したがって遅発性の行動異常に関連するシグナルとして、アポトーシス、膜の過分極、糖質コルチコイド、GABA-A 受容体を介したシグナル、neuropilin・semaphorin 分子を介する神経ガイダンスおよび、Npas4 分子を介するシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持、が挙げられる。特に、Npas4 分子はシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持を司るマスター-遺伝子であると近

年報告され、これまで、化学物質による遅発性神経毒性との関連は示唆されていないため、本実験によりこの分子を遅発性影響誘発に関与する候補遺伝子として見いだしたことは新規性の高い発見と考えられる。今後、特にこの Npas4 分子に着目した検討により、遅発性神経毒性誘発の分子機序に迫れるものとする。なお、成熟期投与群、幼若期投与群双方共に、変動した遺伝子の多くが、神経系での機能が不明であることから、今後、神経系における遺伝子機能の基礎研究をさらに推進する必要があるものと考えられた。

E. 結論

化学物質による遅発性の情動・認知行動毒性の分子基盤を明らかにすることを目的として、モデル中枢作動性物質としてイボテン酸を選択し、「成熟期」・「幼若期」・「胎生期」各暴露時の情動・認知行動解析ならびに「成熟期」・「幼若期」各暴露時の網羅的遺伝子発現解析を比較検討した結果、1) イボテン酸(1 mg/kg)経口投与により、幼若期投与群では、成熟期ならびに胎生期投与群と異なり、情動認知行動異常が誘発されることが明らかとなった。2) このイボテン酸による遅発性の情動認知行動影響の分子メカニズムを探索するために、投与後経時的に採取した、成熟期ならびに幼若期の海馬サンプルを用いて網羅的遺伝子発現変動解析を検討し、変動した遺伝子プロフィールを、成熟期および幼若期投与群の間で比較検討したところ、両者の間で発現変動を示す遺伝子プロフィールがかなり異なることが明らかとなった。加えて、幼若期のみで変動した遺伝子の中には、細胞障害に関連するシグナルとして、アポトーシス、膜の過分極、糖質コルチコイド、GABA-A 受容体を介したシグナル、neuropilin・semaphorin 分子を介す

る神経ガイダンスおよび、Npas4 分子を介するシナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持、等が見いだせた。この中で Npas4 分子は、シナプスの興奮と抑制の恒常的バランス維持を司るマスター遺伝子であると近年報告され、これまで、化学物質による遅発性神経毒性との関連は示唆されていないため、本実験によりこの分子を遅発性影響誘発に関与する候補遺伝子として見いだしたことは、新規性の高い発見と考えられる。今後、特にこの Npas4 分子に着目した検討により、遅発性神経毒性誘発の分子機序に迫れるものとする。引き続き、モデル中枢作動性物質を用いて同様な検討を行う予定であり、本研究を通して、遅発性の情動・認知行動毒性の分子基盤を明らかにすることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

北嶋 聡

3) 「情動・認知に関する化学物質」

平成 20 年度 化学物質リスク研究シンポジウム「健康と化学物質—化学物質と幼児行動—」講演集 CD) 社団法人 日本食品衛生協会、東京、2009 年 10 月

北嶋 聡

5.3 食品、食品添加物、食品汚染物質、飼料添加物

「新版トキシコロジー」編集委員：上野光一ら、朝倉書店、東京、2009 年 7 月

2) 雑誌

Tanemura K, Igarashi K, Matsugami TR,

Aisaki K, Kitajima S and Kanno J, Intrauterine environment-genome interaction and children's development (2): Brain structure impairment and behavioral disturbance induced in male mice offspring by a single intraperitoneal administration of domoic acid (DA) to their dams. J Toxicol Sci 34: SP279-SP286, 2009.

2. 学会発表

北嶋 聡、菅野 純

Percellome 手法を用いた発生毒性に関わる遺伝子発現変動解析 [第 49 回日本先天異常学会学術集会] 2009 年 6 月

北嶋 聡、菅野 純

Percellome Toxicogenomics Project toward Informatics Stage for Predictive Toxicology

[the symposium of ICT-TIES 2009, the Joint Symposium of 5th International Conference on Toxicogenomics (ICT) and 2nd Toxicogenomics Integrated Environmental Science (TIES2009)] Plenary and Keynote Speaker (PLENARY LECTURE III) 2009 年 9 月

菅野 純、相崎健一、北嶋 聡、五十嵐勝秀、種村健太郎、小川幸男、関田清司

肝障害性薬剤による初期遺伝子発現応答の Percellome 解析 [薬学会第 129 年会] 2009 年 3 月

菅野 純、高木篤也、広瀬明彦、小縣昭夫、

北嶋 聡

会]2009年12月

多層カーボンナノチューブの p53 ヘテロ欠
失マウス腹腔内投与による中皮腫の誘発

[第98回日本病理学会総会] 2009年5月

G. 知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

種村健太郎、松上稔子、五十嵐 勝秀、相崎
健一、北嶋 聡、菅野 純

脳発生Δ発達期の神経シグナルかく乱による
遅発性中枢影響解析Δ幼若期雄マウスへのト
リアゾラム投与による学習記憶障害につい
て [第36回日本トキシコロジー学会学術年
会] 2009年7月

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

Jun Kanno, Atsuya Takagi, Akihiko Hirose,
Tetsuji Nishimura, Nobutaka Fukumori,
Akio Ogata, Norio Ohashi, and Satoshi
Kitajima

Induction of mesothelioma in p53+/- mouse
by intraperitoneal application of
multi-wall carbon nanotube. [The 5th
International Congress of Asian Society
of Toxicology (ASIATOX V)]2009年9月

高木篤也、北嶋 聡、五十嵐勝秀、相崎健一、
菅野純

Percellome 手法によるマウスES細胞分化過
程における遺伝子発現の経時データベース
の構築と活用 [第32回日本分子生物学会年

平成20年度厚生労働科学研究費
化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究
-特に遅発性影響の評価系のメカニズム解明による確立-

分担研究課題名

中枢作動性物質による遅発性の情動・認知毒性発現の 分子メカニズムの解明

北嶋 聡

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部

1

本研究班全体の目的

「遅発性影響としての情動認知行動毒性」の評価体系の開発

必要性と期待される成果

1. ドーモイ酸や農薬など、周産期暴露の影響が、「遅発性」・「中枢神経性」として、情動・認知行動異常として現れることが判明。
→ 従来のFOBでは検出が困難である。
2. 受容体過剰刺激等による mRNA、タンパク、細胞・ネットワーク構築異常がその分子背景として定量的に測定可能である。
3. 従来の情動・認知行動試験は、心理学的考察の域に留まり、毒性学的評価に耐えないことが多い。
→ 分子背景を基盤とした高精度化と半定量化が可能。
→ 試験器具、試験方法の標準化により、再現性の確保が可能。

改良行動試験バッテリーと分子解析を組み合わせた
遅発性中枢神経毒性評価法の確立

期待される成果

- 1) 化学物質暴露に起因し遅発的に顕在化する「情動・認知行動毒性」に関する体系的ガイドラインの作成に貢献（化学物質のスクリーニング系を含む）
- 2) 子どもへの化学物質暴露による遅発性の情動・認知行動毒性の予測が可能
- 3) 注意欠陥多動障害、学習障害等への具体的対応策の提示ができることが期待される

3

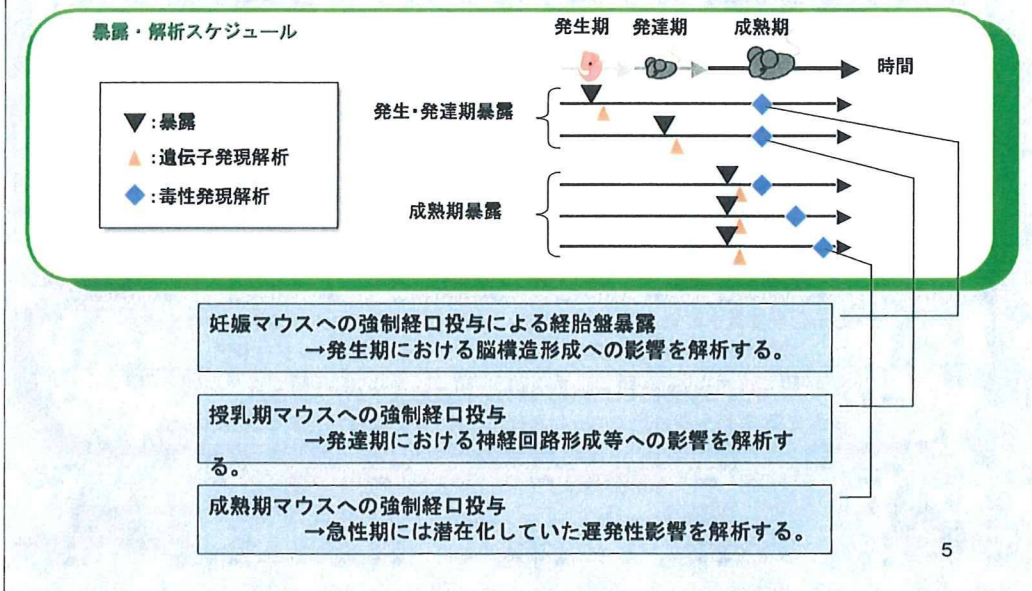
方法

暴露スケジュール、情動・認知行動試験バッテリー、及び神経科学的物証の収集項目の最適化を実施

1. 暴露スケジュール及び解析時期の最適化
 - ・ 発生発達期暴露と成熟期暴露の双方をカバー
 - ・ 急性影響と遅発性影響の双方をカバー
2. 情動・認知行動試験バッテリーの最適化
 - ・ 個々の試験の安定性・再現性の吟味と取捨選択基準の策定、検知対象の重複の排除、時間効率・スループット性、等による複数試験の組み合わせの最適化
3. 神経科学的物証の収集項目の最適化
 - ・ 行動試験に供した動物の脳組織を対象とした形態解析、組織化学解析、神経回路活動解析、mRNA、タンパク発現・修飾解析の実施と最適化
 - ・ 培養神経細胞を対象とした、神経幹細胞分化能解析、シナプス機能解析による毒性メカニズム解析による、最適化の支援

4

1. 暴露スケジュール及び解析時期の最適化



情動・認知行動解析

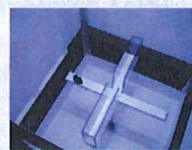
情動行動 状況に対応して急激に生じる行動変化



オープンフィールド試験



明暗往来試験



高架式十字迷路試験

認知行動-学習記憶

経験によって蓄積された意識の再生



条件付け学習記憶試験

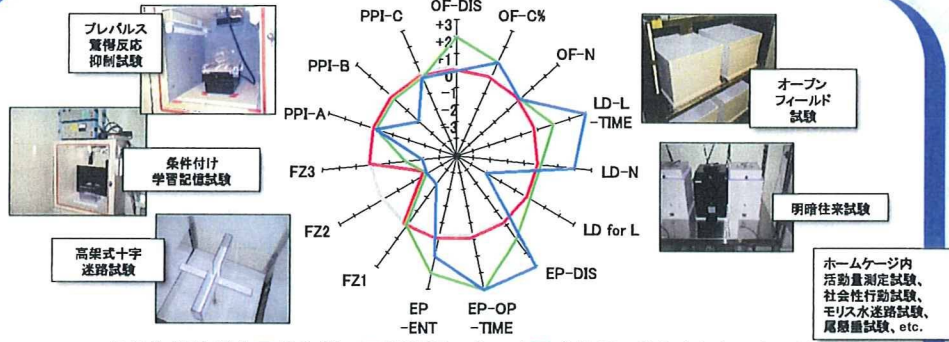
認知行動-情報処理

情報の受理・整理・対応



ブレバリス驚愕反応抑制試験

2. 情動・認知行動試験バッテリーの最適化

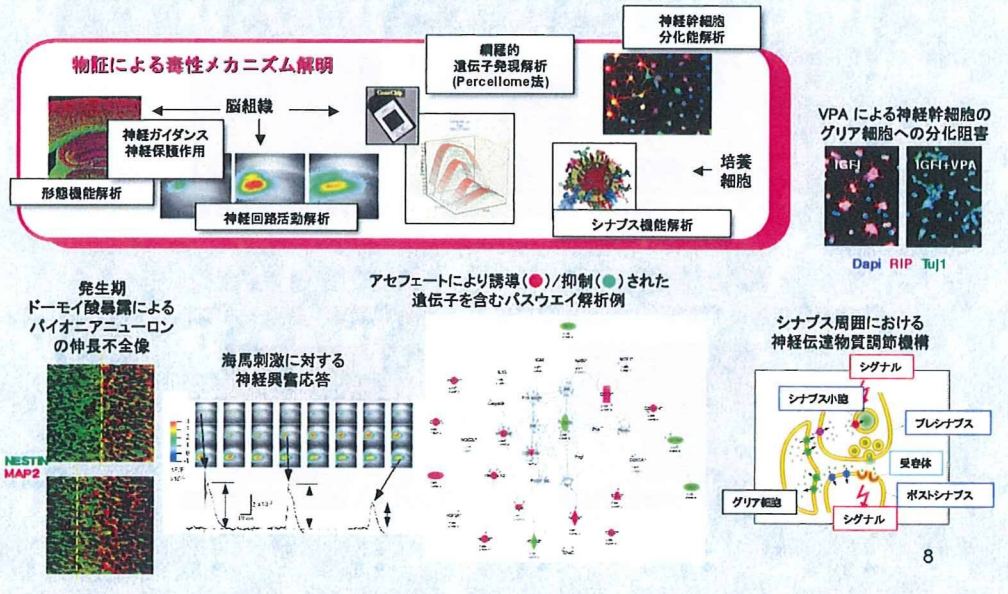


既存の神経疾患モデルマウスへの対応性も考慮

- | | | | | |
|---|--|--|--|--|
| OF: オープンフィールド試験
OF-DIS: 総移動量
OF-C%: 中央滞在率
OF-N: 移動回数 | FZ: 条件付け学習記憶試験
FZ1: 学習度(短期記憶形成度)
FZ2: 空間-選択記憶
FZ3: 音-選択記憶 | LD: 明暗往来試験
LD-L-TIME: 明所滞在時間
LD-N: 明暗往来数
LD for L: 初移動までの時間 | PPI: プレバリス獲得反応抑制試験
PPI-A: プレバリス 90db/120db
PPI-B: プレバリス95db/120db
PPI-C: プレバリス100db/120db | EP: 高架式十字迷路試験
EP-DIS: 高所総移動量
EP-OP-TIME: 開放部滞在時間
EP-ENT: アーム選択数 |
|---|--|--|--|--|

3. 神経科学的物証の収集項目の最適化

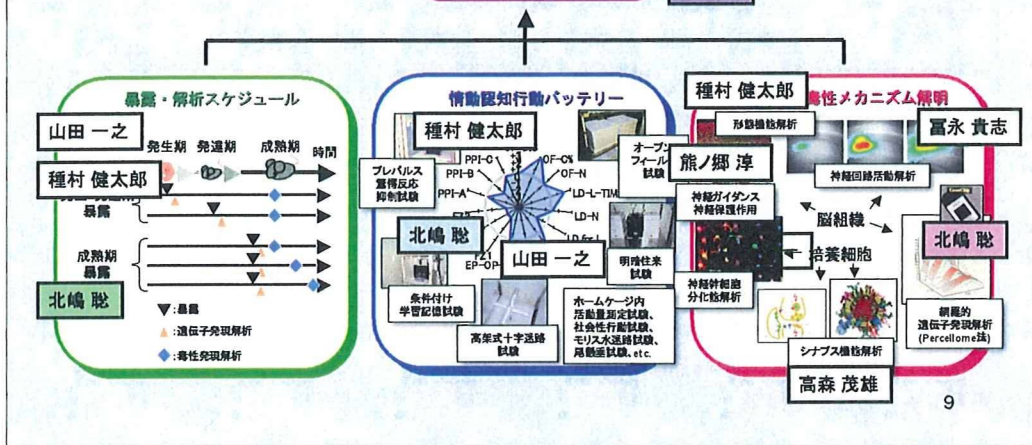
- 1) 行動試験に供した動物の脳組織
- 2) 培養神経細胞



科学的物証によって裏付けられた情動・認知行動毒性の解明により、
ヒトへの外挿を含む高精度のリスク評価を目指す

ヒトへの外挿

北嶋 聡



本分担研究の目的

「成熟期」マウスにモデル中枢作用性物質を暴露した際の、経時的情動・認知行動解析、先端的な形態機能解析ならびに網羅的遺伝子発現解析を検討し、遅発性の情動・認知行動毒性の分子基盤を明らかにすること



- ・本研究班の胎生・幼若期暴露時の解析結果との比較・検討
- ・従来の神経毒性評価手法を補う←成熟期動物の末梢神経系への急性影響を対象

イボテン酸の選択理由

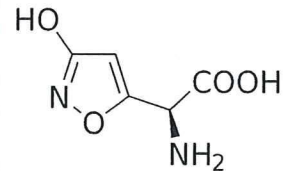
[C₅H₆N₂O₄、分子量：158.1、CAS No.：2552-55-8]

1: アミノ酸系神経伝達物質受容体に作用するため、発達期での情動・認知障害を誘発する可能性が示唆された

2: 種村研究分担者により、成熟期、幼若期、胎生期（経胎盤投与）のマウスに、同一用量のイボテン酸を単回経口投与し、各群ともに成熟後のマウスの情動認知行動を解析した結果、行動異常が幼若期において強く認められたという情報を得た

イボテン酸:

毒キノコ（テングダケ類）に含まれるアミノ酸で、グルタミン酸受容体のアゴニストであるが、体内に摂取されると脱炭酸化され、GABA受容体のアゴニストであるムシモールに変化する。



半数致死量:
38 mg/kg (マウス、経口)

11

イボテン酸の用量設定理由

・ 先ず各群3匹の雄性幼若期マウスに、各種濃度(0, 1, 3, 5, 10 mg/kg)のイボテン酸を単回強制経口投与

：一般状態の観察および投与24時間後の剖検を指標

・ 投与2～8時間後に、全てのイボテン酸投与群で沈静が認められた。

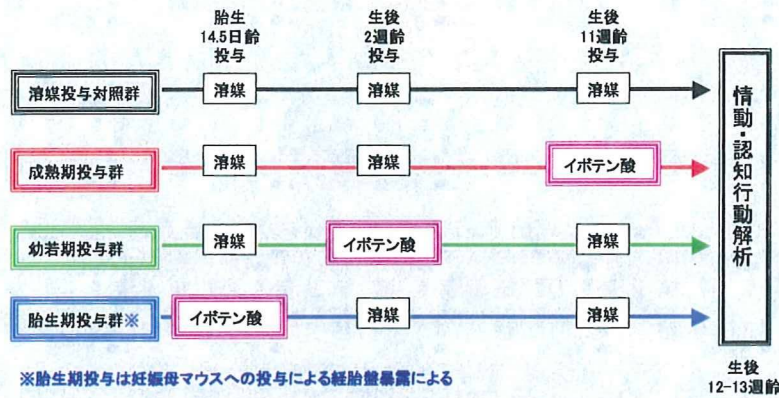
・ 投与24時間後、1 mg/kg投与群では一般状態の変化が回復したが、3 mg/kg以上の投与群では全例死亡

・ 他方、成熟期雄性マウス（11週齢）および妊娠マウス（妊娠14.5日）に、1 mg/kgイボテン酸を投与したところ、一般状態の変化は認められなかった。

→以上の予備実験の結果と、同一用量のイボテン酸を投与した際の成熟期、幼若期および胎生期の各投与群間の比較・検討を考慮

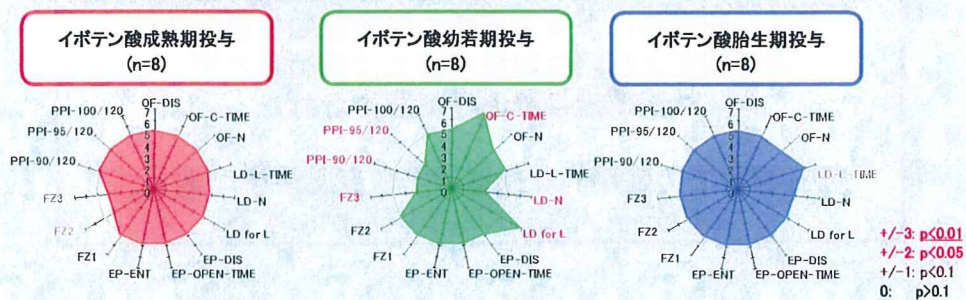
※ イボテン酸の最高用量を1 mg/kgと設定

イボテン酸(1mg/kg)単回強制経口投与-解析スケジュール



イボテン酸投与時期による行動逸脱レベルの比較

イボテン酸: キノコ毒の成分、NMDA型グルタミン酸受容体のアゴニスト
1mg/kg、強制経口投与(溶媒は0.5%メチルセルロース溶液)



イボテン酸(1mg/kg)を生後2週齢の幼若期雄マウスに
強制経口投与した結果、成熟後の12-13週齢時に、
①不安関連行動逸脱と②記憶異常及び③情報処理能低下が生じた。

網羅的遺伝子発現変動解析による毒性発現メカニズム解明



Percellome 法: サンプルのDNA濃度を精密に計測し、
添加した外部標準mRNA(スパイクRNA)の測定値を基準として、
サンプルの測定値を細胞1個当たりのmRNA発現コピー数に
換算することでmRNA発現絶対量を得ることができる。

↓
化学物質による遅発中枢影響について
分子レベルで見落としなく解析することができる。

15

網羅的遺伝子発現変動解析による毒性発現メカニズム解明

イボテン酸投与による遅発性の情動認知行動影響は、
成熟期および胎生期投与群では認められず、
幼若期投与群のみで認められた

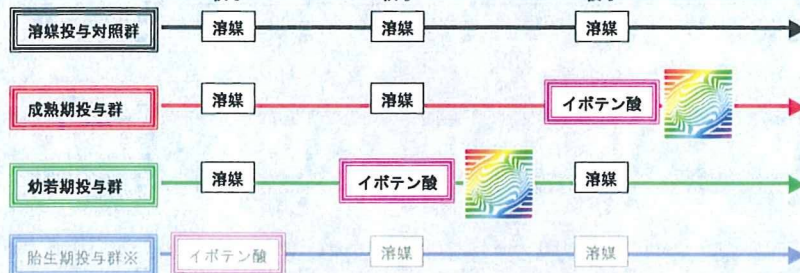
投与初期での網羅的な遺伝子発現変動解析により、
この分子メカニズムを明らかにする

→遅発性の情動認知行動毒性の分子基盤を明らかにする

16

網羅的遺伝子発現変動解析による毒性発現メカニズム解明

成熟期(生後11週齢)及び幼若期(生後2週齢)の雄性マウスに、イボテン酸(0、0.1、0.3および1 mg/kg)を単回強制経口投与し、投与2、4、8、24時間後に採取した海馬サンプルについて Percellome法による網羅的遺伝子発現解析を行った(溶媒:0.5%メチルセルロース溶液)。
[Affymetrix GeneChip Mouse Genome 430 2.0]

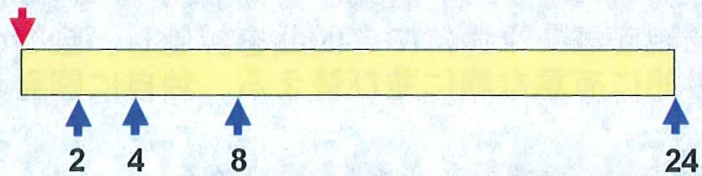


17

イボテン酸単回経口投与時の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析 [成熟期および幼若期投与]

単回強制経口投与

V: 0.5% MC
L: 0.1 mg/kg
M: 0.3 mg/kg
H: 1 mg/kg



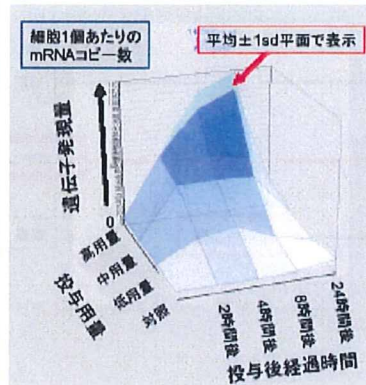
↑ : 海馬RNAサンプリング (投与後時間)

18

遺伝子発現変動解析実験 表示例

C57BL/6 マウス (♂) (各点n=3、計48匹)

濃度依存性、経時変化、遺伝子発現量についての3次元グラフ。
あわせて、各平面の上下に標準偏差(SD)平面(薄い色)を示す。



19

RSortによる解析：

各遺伝子 (probe set: ps) につき、用量、経時変化及び発現コピー数を各軸とした3次元グラフにおいて、発現を表す平面につき凹凸を評価し、全てのpsを生物学的に有意な順に並び替える、独自に開発したソフト

→ 網羅性を考慮した解析ができる

20

解析のストラテジー

イボテン酸投与により、幼若期投与群で認められた
遅発性の情動認知行動異常を誘発するシグナルネットワーク

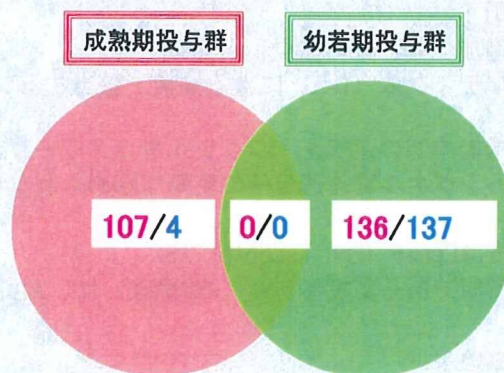
=

成熟期投与群では変動が認められず、幼若期投与群で変動する
シグナルである可能性が高い

21

結果

イボテン酸投与により、海馬において発現**増加/減少**を示す
遺伝子プロファイルは、幼若期投与と成熟期投与で異なる



海馬において発現が**増加/減少**した遺伝子(プローブセット: PS)数

22

成熟期および幼若期暴露時の海馬における 網羅的遺伝子発現変動解析 (PerCellome法) の結果

23

成熟期および幼若期にイボテン酸を経口投与した際の 海馬での網羅的遺伝子発現変動解析

成熟期 [NTG020HC] :

- ・ 生物学的に発現増加 : 107 ps; 減少 : 4 ps
- ・ 市販のインフォマティクス (IPA) による検索 : 該当するシグナルネットワークなし
→ 海馬において機能未知の遺伝子・シグナルネットワークが多い可能性
- ・ 細胞障害に関わるシグナル関連遺伝子の変動は認められない

増加 :

- ・ 神経関連遺伝子ではEpha6 (Eph receptor A6)
- ・ 海馬での機能が不明であるが投与初期 (2時間後) に、Aldh16a1やGpr137b

減少 :

- ・ 4 psと非常に少ない

24

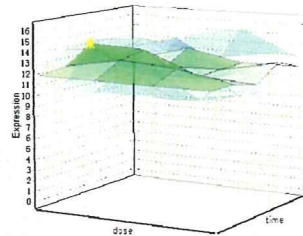
成熟期
発現増加

成熟期

幼若期

Epha6

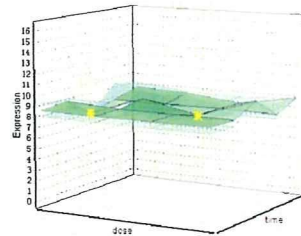
1421597_at



Eph receptor A6

Epha6

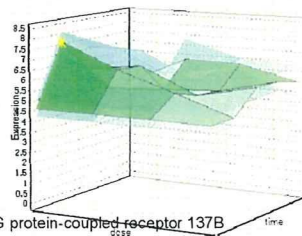
1421597_at



Eph receptor A6

Gpr137b

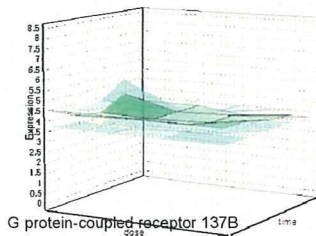
1450692_at



G protein-coupled receptor 137B

Gpr137b

1450692_at



G protein-coupled receptor 137B

成熟期および幼若期にイボテン酸を経口投与した際の 海馬での網羅的遺伝子発現変動解析

成熟期 [NTG020HC] :

- ・生物学的に発現増加 : 107 ps; 減少 : 4 ps
- ・市販のインフォマティクス (IPA) による検索 : 該当するシグナルネットワークなし
→海馬において機能未知の遺伝子・シグナルネットワークが多い可能性
- ・細胞障害に関わるシグナル関連遺伝子の変動は認められない
- 増加 :**
 - ・神経関連遺伝子ではEpha6 (Eph receptor A6)
 - ・海馬での機能が不明であるが投与初期 (2時間後) に、Aldh16a1やGpr137b
- 減少 :**
 - ・4 psと非常に少ない

成熟期投与群において、
投与2時間後に発現増加が認められたもの

27

