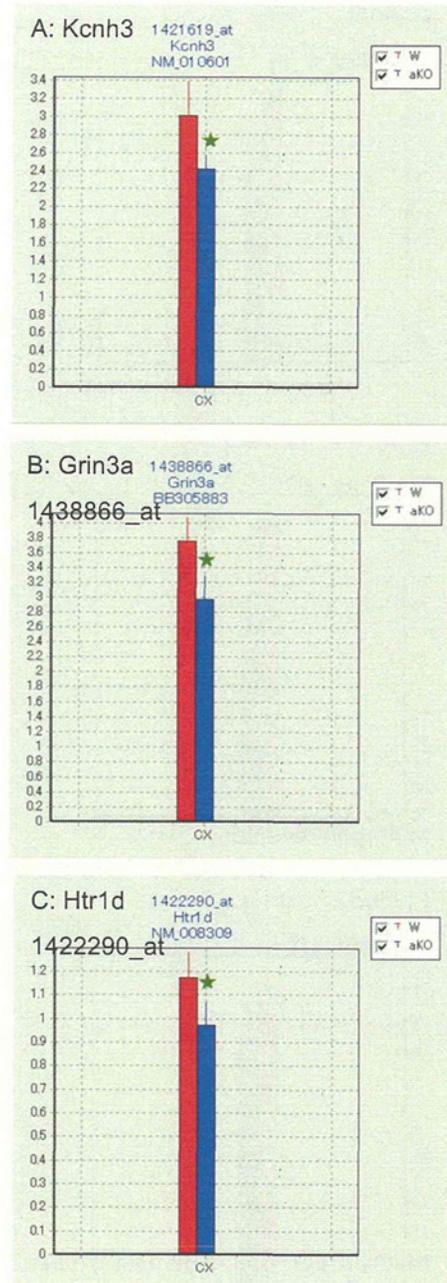


タミン酸受容体の発現減少は、神経活動が活性化したことによるネガティブフィードバックの結果生じた可能性が考えられた。また、概日リズム関連遺伝子の発現減少から、概日リズムが乱れている可能性が示唆された。アンドロゲン受容体の発現低下によりアンドロゲンシグナルが低下する可能性が示唆されるが、この関連遺伝子の発現変動が認められず、有害事象と関連しているかは現時点では不明である。メチル CpG **結合**タンパク (**MBD**) は、DNA 分子中のメチル化された CpG 配列に特異的に結合し、主に転写抑制に働くものと考えられているため、この関連遺伝子の発現減少は、CpG 配列の脱メチル化あるいは転写が活性化している可能性が考えられたため、今後、この観点から検証していく必要がある。

例として、上記の遺伝子の中、Kcnh3、Grin3a、Htr1d、Arntl、Ar 及び Mbd2 について図 4 に示す。



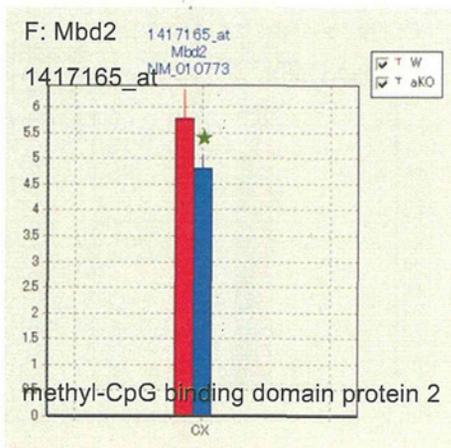
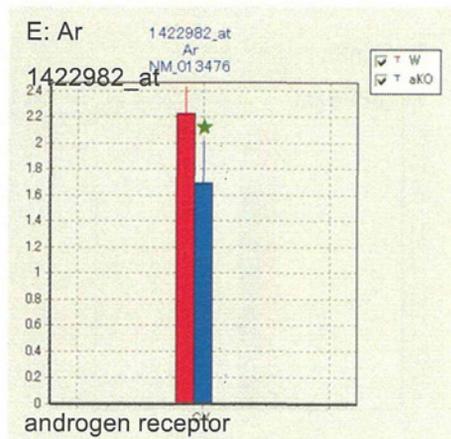
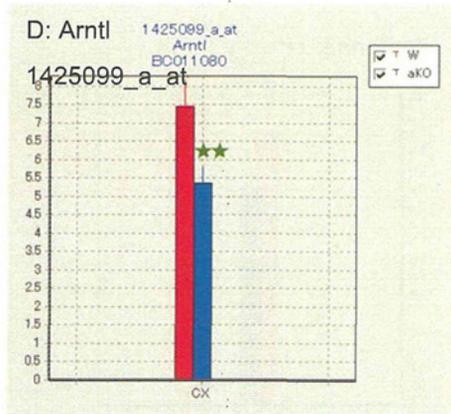


図4 大脳皮質において、野生型マウスと比較し ER α 欠失マウスにおいて、有意に発現減少が認められた、RAR シグナル関連遺伝子 Kcnh3(A)、Grin3a(B)、Htr1d(C)、Arntl(D)、Ar(E)及び Mbd2(F) 遺伝子の発現変動

野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、
平均値±標準偏差、*:P<0.05, **: P<0.01)

C-2-2：海馬における、野生型及び ER α 欠失マウスの遺伝子発現の比較：

海馬における ER α と ER β 遺伝子の発現、及び各細胞の分化マーカー、つまり Mtap2 と Mapt (ニューロン)、Gfap (アストロサイト)、Mag と Mbp (オリゴデンドロサイト)、Nes (神経幹細胞) の各遺伝子の発現について、野生型と ER α 欠失マウスとの比較を検討したところ、いずれも有意な差が認められなかった。ER β 遺伝子については検出限界以下 (0.7 コピー以下) であった。これらのことから海馬においては、各細胞の増殖・分化程度は、野生型と ER α 欠失マウスとで同程度である可能性が示唆された。この内、ER α である Esr1 及びニューロンマーカーである Mtap2 遺伝子の発現について図5に示す。

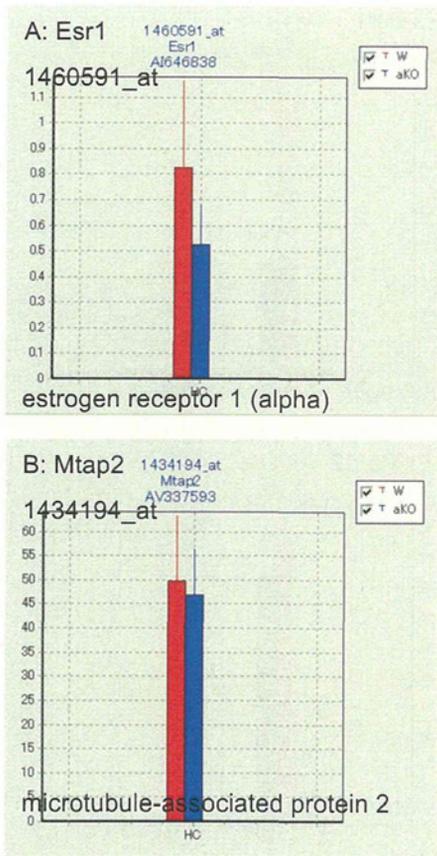


図5 海馬における、Esr1(A)及びニューロンマーカーMtap2 遺伝子(B)の発現変動
野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、
平均値±標準偏差)

海馬において、野生型マウスと比較しER α 欠失マウスにおいて、発現が有意に増加または減少する遺伝子数はそれぞれ、8及び13 psであった。

増加分 8 ps について、PubMed を利用し検索したところ、ER α シグナルあるいは神経系との関連が示唆される遺伝子は、現時点では見いだせなかった。

減少分 13 ps について、PubMed を利用し

検索したところ、ER α シグナルとの関連が示唆される遺伝子は現時点では見いだせなかったが、神経系との関連が示唆される遺伝子として、Eomes (eomesodermin homolog (*Xenopus laevis*)) 遺伝子が見いだされた。この遺伝子は、SVZ でのニューロン新生の主要制御因子であり、脳における欠失マウスの、海馬における脳室下領域 (subventricular zone ; SVZ) の前駆細胞が減少することが報告されている。したがって、ER α 欠失マウスでは、Eomes 遺伝子の発現減少により、SVZ でのニューロン新生が抑制される可能性が考えられたが、この事を示す他の関連遺伝子の発現変動が認められないため、この可能性は低いものと考えられた。この Eomes 遺伝子の発現について図6に示す。

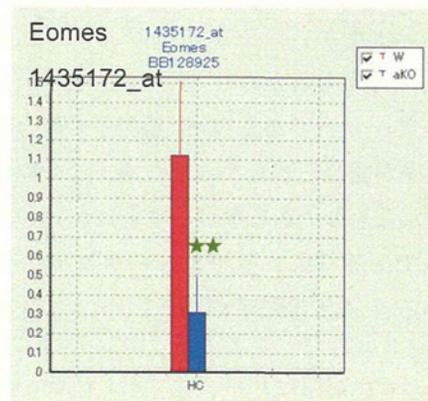


図6 海馬において、野生型マウスと比較しER α 欠失マウスにおいて、有意に発現減少が認められた遺伝子Eomes 遺伝子の発現変動

野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、
平均値±標準偏差、**：P<0.01)

したがって海馬において、野生型マウスとER α 欠失マウスとの間に変化が認められるシグナルネットワークは、現時点では認められなかった。

C-2-3：脳幹における、野生型及びER α 欠失マウスの遺伝子発現の比較：

脳幹におけるER α とER β 遺伝子の発現、及び各細胞の分化マーカー、つまりMtap2とMapt(ニューロン)、Gfap(アストロサイト)、MagとMbp(オリゴデンドロサイト)、Nes(神経幹細胞)の各遺伝子の発現について、野生型とER α 欠失マウスとの比較を検討したところ、Mtap2の有意な発現減少が認められたが、他の遺伝子については、いずれも有意な差が認められなかった。ER β 遺伝子については検出限界以下(0.8コピー以下)であった。これらのことから脳幹においては、ER α 欠失マウスの神経細胞の増殖・分化度が、野生型のものよりも低い可能性が考えられたが、もう一方のニューロンのマーカーであるMapt遺伝子の場合では有意差が認められなかったため、この程度はわずかなものである事が示唆された。この内、ER α であるEsr1及びニューロンマーカーであるMtap2遺伝子の発現について図7に示す。

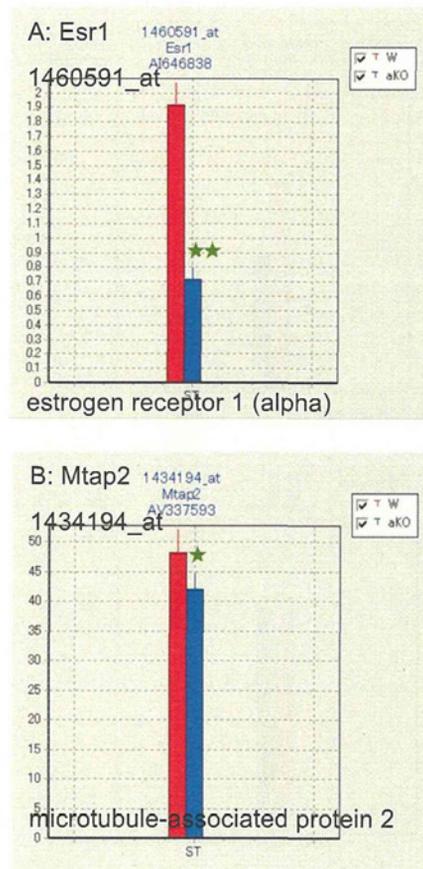


図7 脳幹における、Esr1(A)及びニューロンマーカーMtap2(B)遺伝子の発現変動
 野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、
 平均値±標準偏差)

脳幹において、野生型マウスと比較しER α 欠失マウスにおいて、発現が有意に増加または減少する遺伝子数はそれぞれ、483及び684 psであった。

増加分483 psについて、PubMedを利用し検索したところ、神経系との関連が示唆される遺伝子としては、概日リズム関連遺伝子Per1及びNr1d2(=Rev-erba-alpha)、

及びセロトニン受容体 Htr7 (5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 7)が見いだされた。したがって、ER α 欠失マウスでは、概日リズムが乱れている可能性が示唆された。

この内、Per1 及び Htr7 遺伝子につき図 8 に示す。

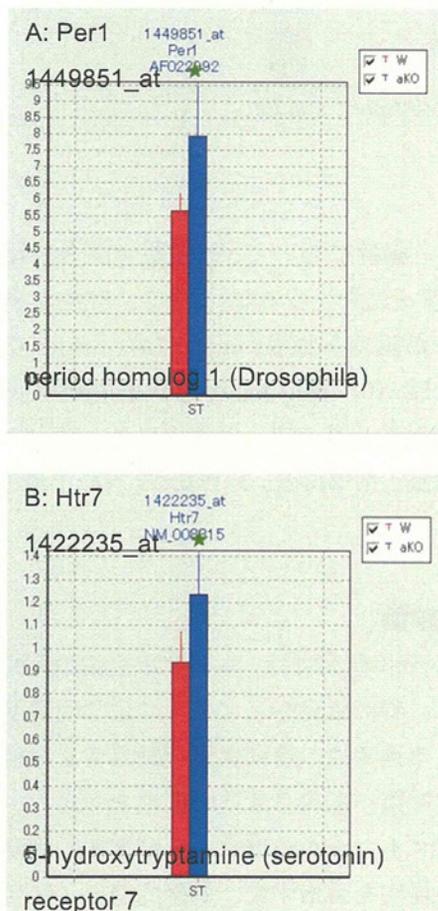


図 8 脳幹において、野生型マウスと比較し ER α 欠失マウスにおいて、有意に発現増加が認められた遺伝子、Per1(A) 及び Htr7(B) 遺伝子の発現変動

野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、

平均値 \pm 標準偏差)

一方、有意に発現減少を示す遺伝子につき、神経系との関連が示唆されるシグナルネットワークとして、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、及び GABA 受容体が、その他のものとして、アンドロゲン受容体 (Ar) 遺伝子が見いだされた。

具体的には、カリウムチャネルでは、Kcna1、Kcnj3、Kctd3 及び Kcnab3 遺伝子が見いだされ、グルタミン酸受容体では、Gria2 (glutamate receptor, ionotropic, AMPA2 (alpha 2)) 及び Grik1 (glutamate receptor, ionotropic, kainate 1) が、GABA 受容体では、Gabbr2 (gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit beta 2) 及び Gabra4 (gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor, subunit alpha 4) 遺伝子が見いだされた。

活性化により、膜の過分極が誘発されるカリウムチャネル遺伝子の発現が減少していることから、ER α 欠失マウスの脳幹では、神経活動が活性化している可能性が示唆された。興奮性の神経伝達に関わるグルタミン酸受容体の発現減少は、神経活動が活性化したことによるネガティブフィードバックの結果生じた可能性が考えられた。他方、抑制性の神経伝達に関わる GABA 受容体の発現減少も認められることから、抑制性の神経においても、ネガティブフィードバック機構が働いた可能性が考えられた。また、アンドロゲン受容体の発現低下によりアンドロゲンシグナルが低下する可能性が示唆されるが、この関連遺伝子の発現変動が認められず、有害事象と関連しているかは現時点では不明である。

例として、上記の遺伝子の内、Kcna1、Gria2、Gabbr2 及び Ar 遺伝子について図 9 に示す。

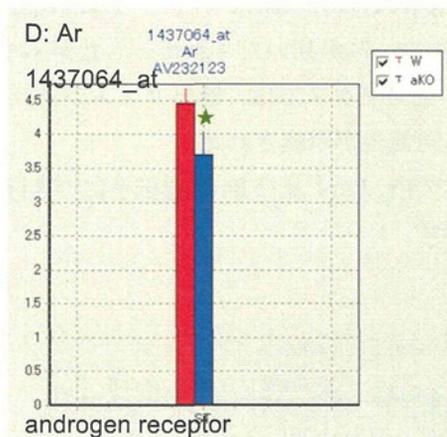
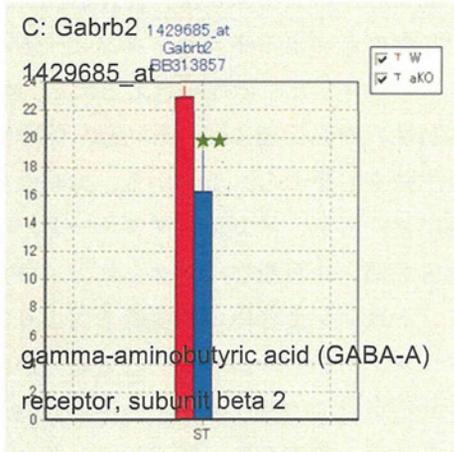
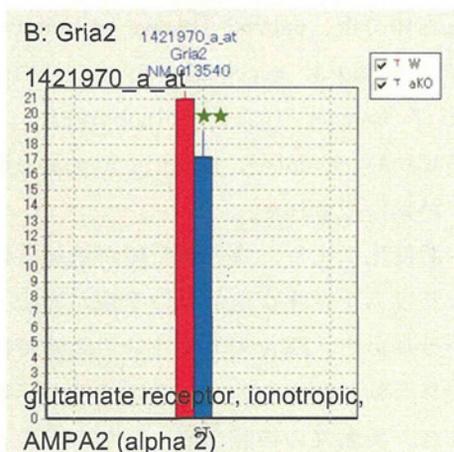
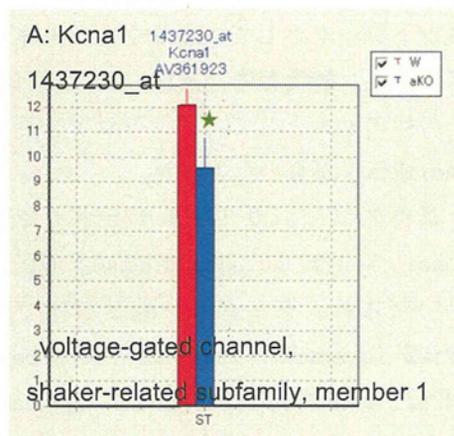


図 9 脳幹において、野生型マウスと比較し ER α 欠失マウスにおいて、有意に発現減少が認められた、Kcna1 (A)、Gria2 (B)、Gabbr2 (C) 及び Ar (D) 遺伝子の発現変動
野生型 : 赤、ER α 欠失マウス : 青 (n=4、
平均値±標準偏差、*:P<0.05, **: P<0.01)

D. 結論

本分担研究では、本研究班全体の目的に則り、特に胎児や子どもへの化学物質暴露による遅発性の情動認知行動異常を今後の行政施策へ反映させる必要性を考慮し、標準プロトコールの確立、及び客観的評価指標の提案を目指す中、網羅的遺伝子発現変動解析によって、「情動認知行動異常に至る分子メカニズム」を明らかにする事を目的とする。

本研究班では、情動認知行動異常の客観的評価指標の為の基準点として、特徴的な異常を示す遺伝子改変マウス等が位置付けられ、この中でも、既に情動認知行動異常等を同定済みである複数のエストロゲン受

容体 (ER) 関連遺伝子改変マウスに着目している。今年度 (平成 24 年度) は、この目的遂行の為に、成熟期 (15 週齢) の雄性 ER α 欠失マウスの脳 3 部位 (大脳皮質、海馬、脳幹) のサンプルについて、Percellome 法により網羅的に遺伝子発現変動を解析し、野生型のものと比較・検討した。

その結果、ER α 欠失マウスの大脳皮質では、野生型マウスと比較し、776 (増加: 9、減少: 767) ps の有意な発現変動が認められ、これらの遺伝子機能の検索の結果、RAR シグナル伝達が低下し記憶障害が誘発する可能性、また神経活動の活性化及び概日リズムが乱れる可能性が示唆された。変動した遺伝子には、RAR 関連遺伝子、カリウムチャンネル、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、概日リズム関連遺伝子、アンドロゲン受容体及びメチル CpG 結合タンパク (MBD) 関連遺伝子が含まれていた。海馬では、野生型マウスと比較し、21 (増加: 8、減少: 13) の有意な発現変動が認められ、これらの遺伝子機能の検索の結果、野生型マウスと ER α 欠失マウスとの間に違いは、現時点では認められなかった。脳幹では、野生型マウスと比較し、1,125 (増加: 483、減少: 642) の有意な発現変動が認められ、これらの遺伝子機能の検索の結果、概日リズムが乱れる可能性及び神経活動が活性化している可能性が示唆された。変動した遺伝子には、概日リズム関連遺伝子、セロトニン受容体、カリウムチャンネル、グルタミン酸受容体、GABA 受容体、アンドロゲン受容体遺伝子が含まれていた。したがって、大脳皮質と脳幹に共通して、カリウムチャンネル、グルタミン酸受容体、概日リズム関連遺伝子及びアンドロゲン受容体の

発現変動が認められ、神経活動の活性化、及び概日リズムが乱れる可能性が示唆されたこととなる。

ER α 欠失マウスにおいて概日リズムが乱れる可能性に関し、所有する Percellome データベース中に、成熟期 (12 週齢)、雄性の野生型と ER α 欠失マウスを用いた経時データ (投与 2、4、8 及び 24 時間後、午前 10 時投与、n=3) が存在する。そこで、溶媒投与群における概日リズム関連遺伝子の発現変動を比較・検討した。その結果、野生型と ER α 欠失マウスとでは、概日リズム関連遺伝子である Dbp、Arntl (= Bmal1)、Per1、Per2、Nr1d1、Nr1d2 (= Rev-erba-alpha)、Cry1 及び Rorc 遺伝子等の発現変動が異なるパターンを示し、この結果は、概日リズムが乱れる事を示唆する本解析を、支持するものと考え。現時点で ER α 欠失マウスにおいて、概日リズムが乱れる事を示唆する報告はなく新規の発見と考える。

また ER α 欠失マウスの大脳皮質において、RAR シグナル伝達が低下する可能性が示唆されたが、これまでにこうした報告はなく新規の発見と考える。脳における RAR シグナル伝達の低下により記憶障害が誘発されるとの報告があることから、今後さらに、RAR シグナルと ER α 及び、大脳皮質と脳幹で共通して変化が認められた概日リズムと ER α のシグナルネットワークシグナルネットワークとの関連に着目した検討により、遅発性の情動・認知行動毒性の分子基盤が、より明らかになることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Katsuhide Igarashi, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Kentaro Tanemura, Yuhji Taquahashi, Noriko Moriyama, Eriko Ikeno, Nae Matsuda, Yumiko Saga, Bruce Blumberg, and Jun Kanno

Development of Humanized Steroid and Xenobiotic Receptor Mouse by homologous knock-in of the human Steroid and Xenobiotic Receptor Ligand Binding Domain sequence. *J Toxicol Sci* **37**: 373-380, 2012.

2. 学会発表

北嶋 聡、相崎健一、五十嵐勝秀、菅野 純、食品の安全性確認に向けた Percellome トキシコゲノミクスの適用-香料エストラゴールの場合-、第 39 回日本毒性学会学術年会 (2012. 7. 17)

Satoshi KITAJIMA, Ken-ichi AISAKI, Katsuhide IGARASHI and Jun KANNO, Application of Percellome Toxicogenomics approach to food safety in case of a flavor,

estragole, The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology (2012. 7. 20) Sendai, Symposium

種村健太郎、古川佑介、大塚まき、五十嵐勝秀、相崎健一、北嶋 聡、佐藤英明、菅野純、発生-発達期の神経シグナルかく乱による遅発中枢影響解析-幼弱期マウスへのイボテン酸投与による成熟期の脳高次機能障害について-、第 39 回日本毒性学会学術年会 (2012. 7. 17)

北嶋 聡、高橋 祐次、五十嵐 勝秀、相崎 健一、菅野 純、Percellome 網羅的定量的トキシコゲノミクス、平成 24 年度公益社団法人日本実験動物学会 維持会員懇談会 (2012. 11. 16)

G. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成24年度厚生労働科学研究補助金(化学物質リスク研究事業、H23-化学一般-004)
神経系発生-発達期の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく
統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究

分担研究課題名

情動認知行動異常発現メカニズムの解明 —エストロゲン受容体 α 欠失マウスの脳における 遺伝子発現プロファイル—

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

平成24年度本分担研究

情動認知行動異常発現メカニズムの解明

—エストロゲン受容体 α 欠失マウスの脳における 遺伝子発現プロファイル—

本分担研究の目的

網羅的遺伝子発現変動解析によって
「情動認知行動異常に至る分子メカニズム」を明らかにする事

・Percellome法による網羅的遺伝子発現変動解析

・本研究班では、情動認知行動異常の客観的評価指標の為の基準点として、特徴的な異常を示す遺伝子改変マウス等が位置付けられている

⇒特に、情動認知行動異常等を同定済みである複数のエストロゲン受容体(ER)関連遺伝子改変マウスに着目、また被験物質としては、ER結合性化学物質に着目

2

平成24年度本分担研究

- ・成熟期の雄性ER α 欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)のサンプルについて、網羅的遺伝子発現変動解析
→野生型マウスのもとの比較・検討

⇔ 情動・認知行動解析の結果との比較検討

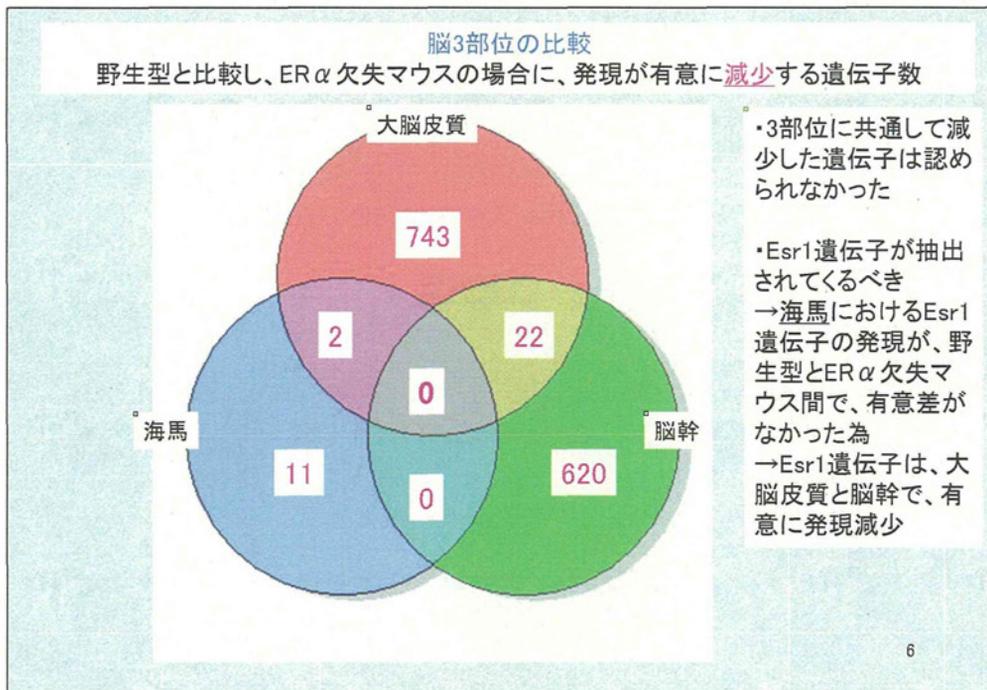
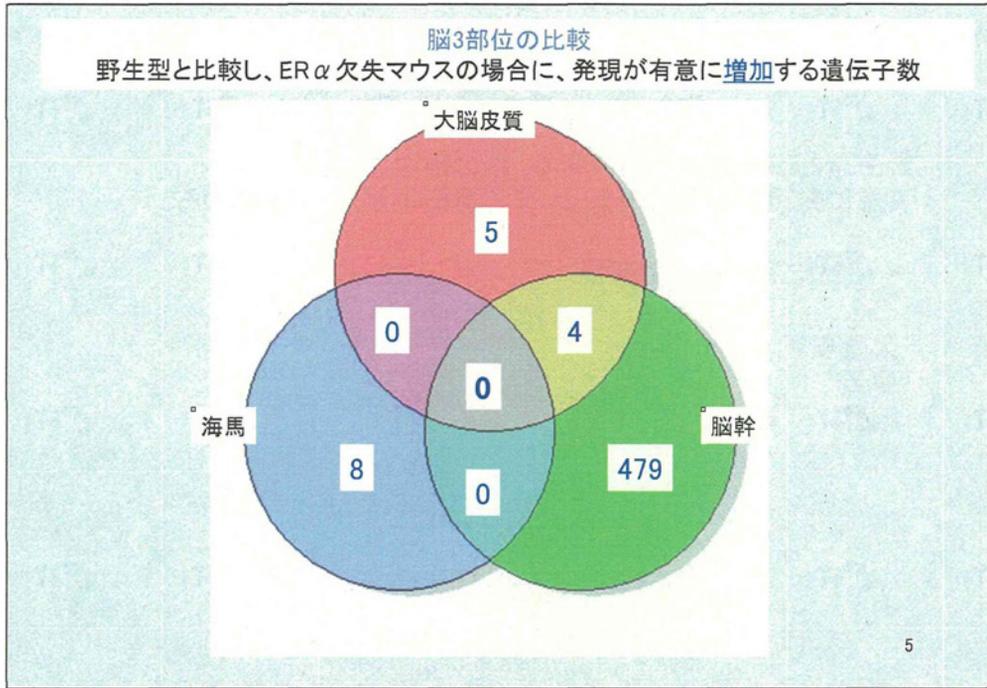
- ・ER α 欠失マウス: Pierre Chambon教授(フランス、ルイパスツール大学)より供与(野生型マウスとER α 欠失マウスは同腹のものを使用)
- ・遺伝子発現変動解析に際しては、15週齢の成熟期マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)(午前10時)(各n=4)を採取

3

- ・脳3部位における、野生型及びER α 欠失マウスの遺伝子発現の比較
細胞一個あたりの発現コピー数条件:
大脳皮質、海馬及び脳幹につき、それぞれ1.0、0.7及び0.8コピー以上

大脳皮質:	9 ps (増加)	767 ps (減少)
海馬:	8 ps (増加)	13 ps (減少)
脳幹:	483 ps (増加)	642 ps (減少)

4



野生型とER α 欠失マウス間で、脳の部位により、
有意に発現変動(増加・減少)する遺伝子が、かなり異なる

→ 部位ごとに分けて解析

- ・大脳皮質
- ・海馬
- ・脳幹

7

野生型とER α 欠失マウスとの比較

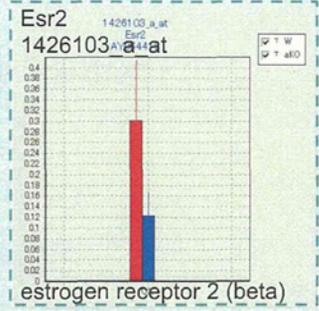
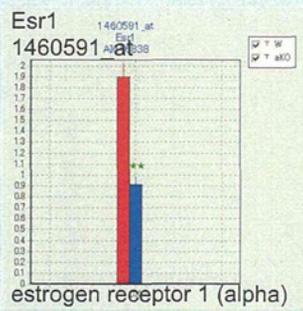
大脳皮質

8

大脳皮質

野生型とER α 欠失マウスとの比較

ER α とER β 遺伝子の発現

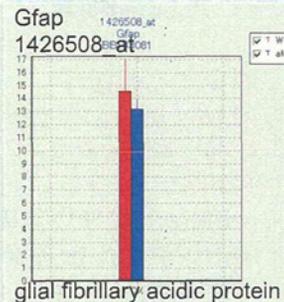
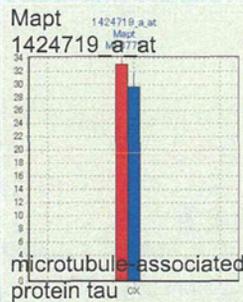
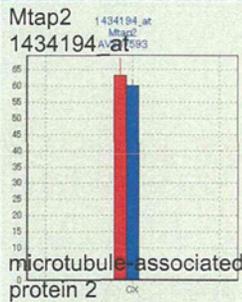


ER α の発現は有意に減少(半減)

大脳皮質

野生型とER α 欠失マウスとの比較

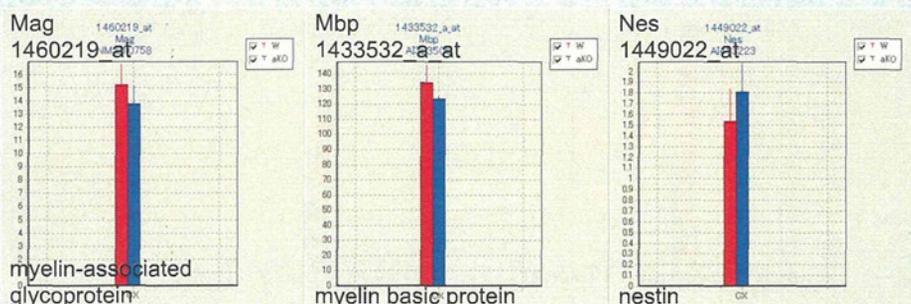
各細胞の分化マーカー遺伝子の発現：
ニューロン(Mtap2、Mapt)、アストロサイト(Gfap)、
オリゴデンドロサイト(Mag、Mbp)、神経幹細胞(Nes)



大脳皮質

野生型とER α 欠失マウスとの比較

各細胞の分化マーカー遺伝子の発現：
ニューロン(Mtap2、Mapt)、アストロサイト(Gfap)、
オリゴデンドロサイト(Mag、Mbp)、神経幹細胞(Nes)



- ・各分化マーカー：有意差なし
- ・各細胞の増殖・分化程度は、野生型とER α 欠失マウスとで同程度である事が示唆された

大脳皮質

ER α 欠失マウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

増加： 9 ps

減少： 767 ps

→ Pubmed検索

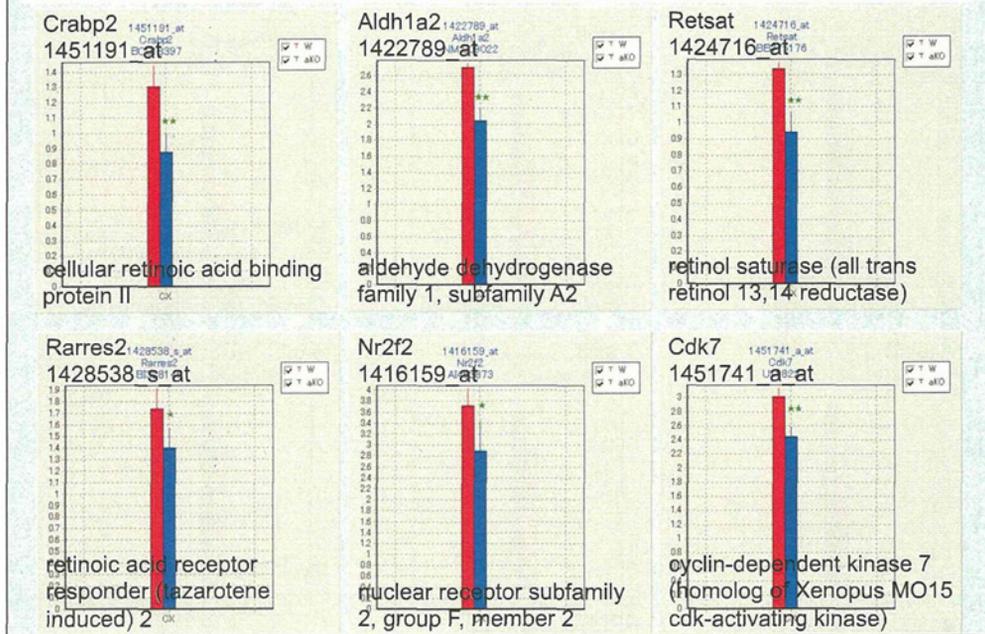
減少する遺伝子：

- ・RAR (及びエストロゲン)シグナルのネットワーク
 - ・カリウムチャンネル、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、及び概日リズム関連遺伝子、アンドロゲン受容体、メチルCpG結合タンパク(MBD)関連遺伝子
- ER α 欠失マウスの大脳皮質では、
RARシグナル伝達が低下する可能性(=未報告)、
神経活動が活性化、また概日リズムが乱れている可能性を示唆

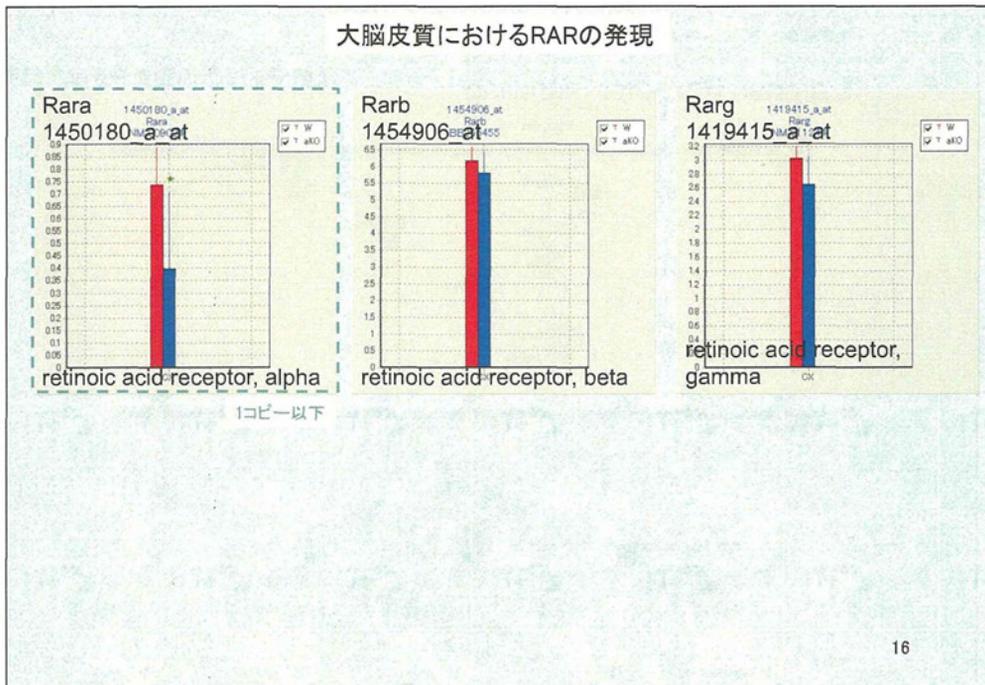
細胞一個あたりの発現コピー数条件： 1.0コピー以上

12

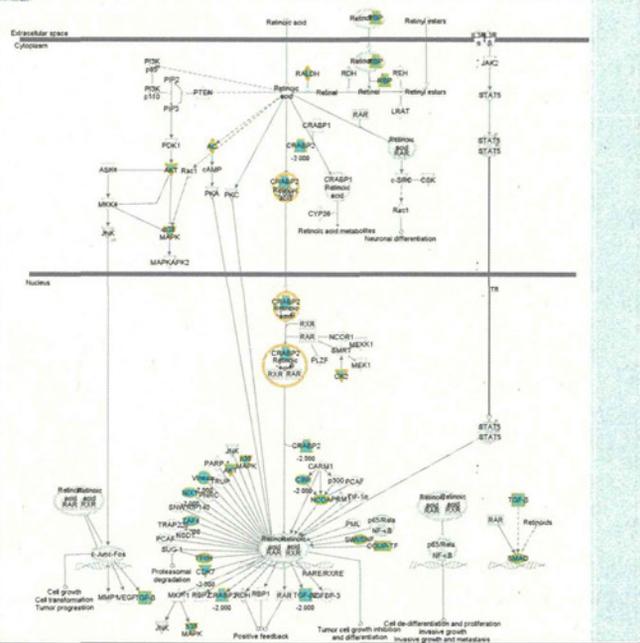
大脳皮質において、ER α 欠失マウスで有意に発現減少を示すRARシグナル関連遺伝子



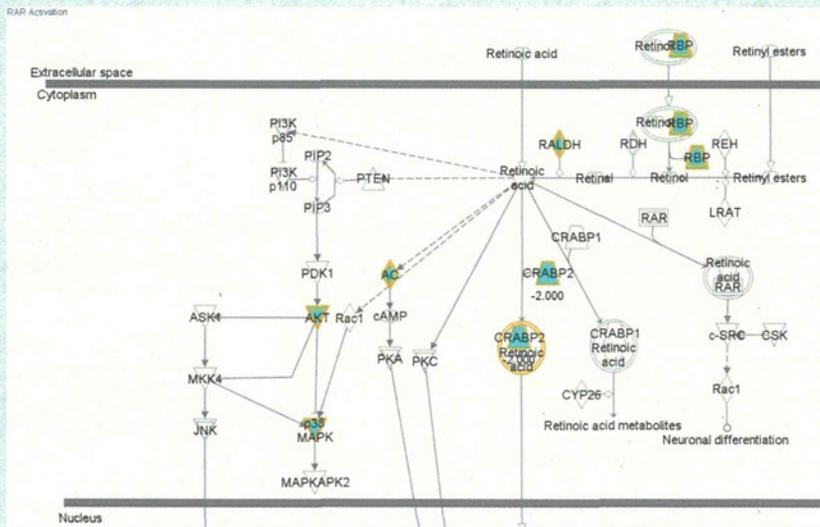
大脳皮質におけるRARの発現

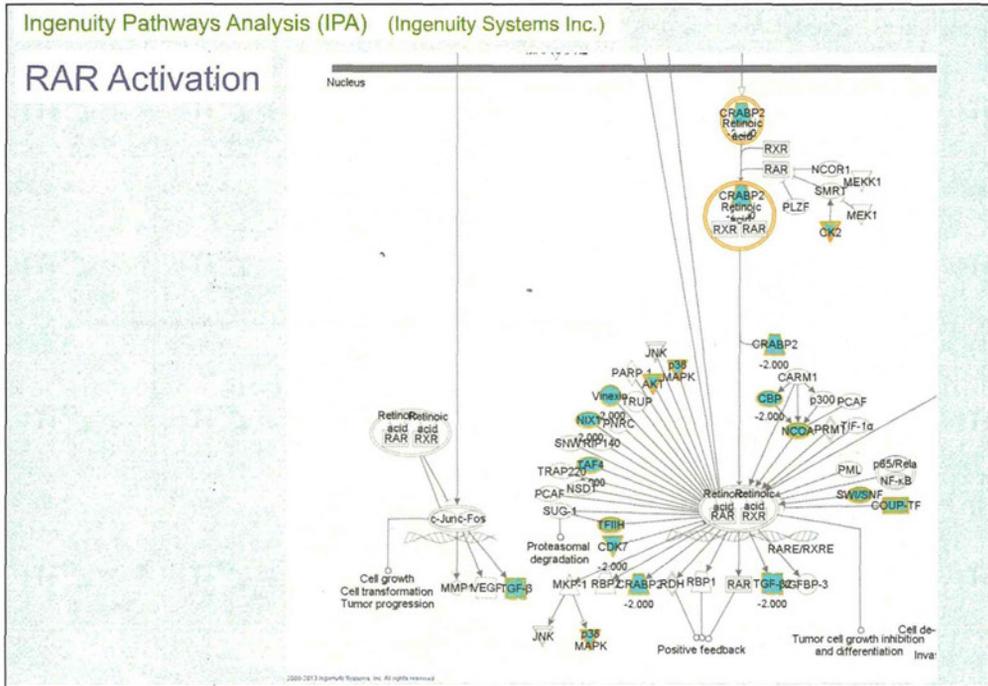


RAR Activation



RAR Activation





dominant negativeなRAR α を前脳特異的に発現させると、記憶障害(社会的記憶、空間記憶)が誘発される

Nomoto M et al, Mol Brain 5:8-, 2012

RESEARCH Open Access

Dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway in the forebrain impairs hippocampal memory and synaptic plasticity

Masamori Nomoto^{1,2}, Yohei Tateeda¹, Shuzoku Lichida¹, Fuyi Mitsuru¹, Hitsumi Enomoto¹, Kaori Sato¹, Teru Cho¹, Ayako M. Watanabe^{1,3}, Shuzoku Kobayashi¹, Shiechi Mochizuki¹, Takuya Minabe¹ and Satoshi Kida^{1,2}

Abstract
Background: Retinoic signaling pathways mediated by retinoic acid receptor (RAR)/retinoid X receptor (RXR) nuclear transcription factors play critical roles in hippocampal synaptic plasticity. Furthermore, recent studies have shown that treatment with retinoic acid attenuates age-related deficits in hippocampal long-term potentiation (LTP) and memory performance and, furthermore, memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. However, the roles of the RAR/RXR signaling pathway in learning and memory at the behavioral level have still not been well characterized in the adult brain. We here show essential roles for RAR/RXR in hippocampus-dependent learning and memory. In the current study, we generated transgenic mice in which the expression of dominant-negative RAR (dnRAR) could be induced in the mature brain using a tetraacycline-dependent transcription factor and examined the effects of dnRAR on LTP.
Results: The expression of dnRAR in the forebrain downregulated the expression of *NMDA*, a target gene of RAR/RXR, indicating that dnRAR mice exhibit dysfunction of the RAR/RXR signaling pathway. Similar with previous findings, dnRAR mice displayed impaired LTP and NMDA-mediated synaptic transmission in the hippocampus. Notably, importantly, these mice also displayed impaired hippocampus-dependent social recognition and spatial memory. However, these effects of LTP and memory performance were rescued by stronger conditioning stimulation and spaced training, respectively. Finally, we found that pharmacological blockade of NMDA in the hippocampus impairs social recognition memory.
Conclusions: From these observations, we concluded that the RAR/RXR signaling pathway greatly contributes to learning and memory, and LTP in the hippocampus in the adult brain.

A

B

Schedules of Dox-treatment

Transgene expression	P0	8 weeks	12 weeks	16 weeks
OFF	-Dox	-Dox	-Dox	-Dox
OFF/ON	-Dox	+Dox	-Dox	-Dox
OFF/ON/OFF	-Dox	+Dox	-Dox	+Dox

C

Transgene	Forebrain			Hippocampus		
	WT	H06	H02	WT	H06	H02
dnRAR	+	+	+	+	+	+
GAPDH	+	+	+	+	+	+

• dnRAR: C末端を欠き、RXRとヘテロダイマー形成できるがDNAに結合できない
 • α CaMKII プロモーター下、テトラサイクリンプロモーターとdnRARをつなぎTg作製

Morris water maze test

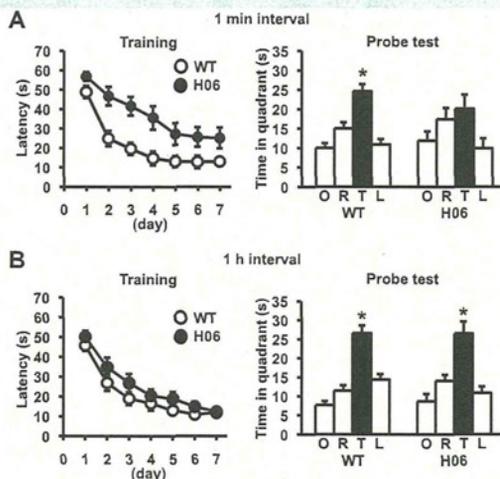


Figure 4 Impaired spatial memory in dnRAR mice and its rescue by spaced training. (A) Escape latencies during training with a 1 min interval (left panel; WT, $n = 18$; H06, $n = 12$). Data are indicated in blocks of 2 trials. Probe test at day 8 (right panel). * $p < 0.05$ compared with the other 3 quadrants. (B) Escape latencies during training with a 1 h interval (left panel; WT, $n = 15$; H06, $n = 12$). Data are indicated in blocks of 2 trials. Probe test at day 8 (right panel). * $p < 0.05$ compared with the other 3 quadrants. Error bars indicate SEM.

21

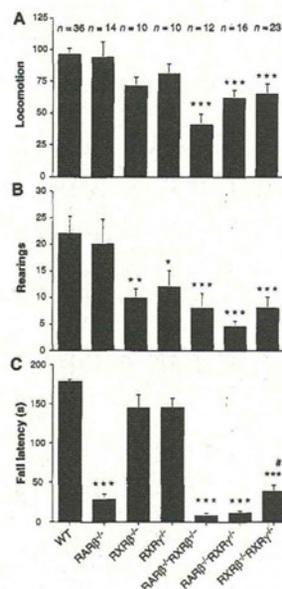
RAR β -RXR β , RAR β -RXR γ , RXR β -RXR γ ダブル mutantマウスは、自発運動能が低下

Impaired Locomotion and Dopamine Signaling in Retinoid Receptor Mutant Mice

Wojciech Krężel, Norbert Ghyselinck,* Tarek A. Samad,*
Valérie Dupé, Philippe Kastner, Emiliana Borrelli,
Pierre Chambon†

Science. 279: 863-7, 1998

Fig. 1. Locomotor activity of RAR $\beta^{-/-}$, RXR $\beta^{-/-}$, RXR $\gamma^{-/-}$, RAR $\beta^{-/-}$ RXR $\beta^{-/-}$, RAR $\beta^{-/-}$ RXR $\gamma^{-/-}$, and RXR $\beta^{-/-}$ RXR $\gamma^{-/-}$ null mutant animals. In the open field test forward locomotion (A) (measured as the number of squares crossed) and the number of rearings (B) were scored during a 5-min test period. Rotarod performance (C) was determined as the time spent on the rotating rod. To avoid the possible effects of a mixed genetic background, we used large numbers (n) of animals in these tests. Data are expressed as means \pm SEM, and groups were compared by one-way analysis of variance (ANOVA) with Welch correction [$F_{\text{locomotion}}(6,37) = 8.36$; $F_{\text{rearing}}(6,39) = 12.92$; $F_{\text{latency}}(6,59) = 12.62$]. Post hoc analysis was performed with the Bonferroni multiple t test with all possible 21 comparisons (BMDP) (25); *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ relative to wild-type (WT) littermates; # $P < 0.1$, relative to the RAR $\beta^{-/-}$ RXR $\gamma^{-/-}$ group.



細胞性レチノール結合タンパク質タイプ II (CRBP2) の発現制御は？

Upstream Regulator (IPA検索) → Retinoic acid-RAR-RXR

© 2000-2013 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.

Upstream / Other	Molecule / Predicted / Activation / Notes	p-value of / Target molecules in dataset
HMFAA	transcripto 0.055 bias	0.78E-08 AAR2, ABCG9, AGRPT1, AGXT2L1, AMACR, ANAPC15, ANKRA2, ARG2, ARHGAP19, ASB7, AVP11, BOL1, C2, C2orf29, C2orf43, CAP1, CD3EAP, CDI
ABCB8	transporter 0.633 bias	0.90E-05 CAT, HGH, SLC25A37, SLC25A39, SLC25A51, TNRD2
HTT	transcripto 0.27E-04	AKT2, AMACR, ARNTL, ATP2B3, BCAP31, CASP3, CBX1, CIT, CLOCK, COX6B2, CREBBP, DNAC3, DUSP6, FKBP4, GLO1, HSPA9, ITGB1, MGP, MPMF

Retinoic acid complex 0.80E-02 CRABP2, TGF22

CRBP2の発現は、直接エストロゲンにより制御される

Cellular Retinoic Acid-binding Protein II Gene Expression Is Directly Induced by Estrogen, but Not Retinoic Acid, in Rat Uterus^a

Received for publication, March 12, 2003, and in revised form, June 2, 2003. Published, JBC Papers in Press, July 3, 2003, DOI: 10.1074/jbc.M302342009

Xiao-Hong Li and David E. Ongli

From the Department of Biochemistry, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee 37232

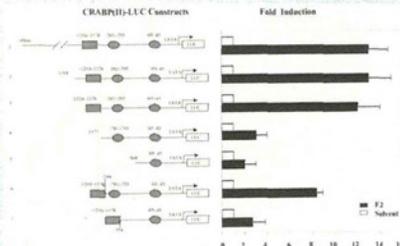


Fig. 4. Identification of regions required for R_{α} -mediated transcription. Different constructs of the rat CRBP2 upstream region were transfected into the endometrial (E1) and uterine (U1) tissues of ovariectomized rats. Estrogen (E2) or retinoic acid (RA) was administered for 24 h. The fold induction of CRBP2-LUC activity was measured by luciferase reporter assay. The fold induction of CRBP2-LUC activity was measured by luciferase reporter assay. The fold induction of CRBP2-LUC activity was measured by luciferase reporter assay. The fold induction of CRBP2-LUC activity was measured by luciferase reporter assay.

成熟期の雄性ER α 欠失マウスの血清中E2濃度は野生型と変わらない

0163-769X/03/801-0070
Endocrine Reviews 23(2): 375-417
Copyright © 1999 by The Endocrine Society
Printed in U.S.A.

Estrogen Receptor Null Mice: What Have We Learned and Where Will They Lead Us?

JOHN F. COUSE AND KENNETH S. KORACH

Receptor Biology Section, Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina 27709

TABLE 2. Serum hormone levels in adult wild-type and α ERKO mice

Hormone	Female		Male	
	Wild-type (SEM)	α ERKO (SEM)	Wild-type (SEM)	α ERKO (SEM)
Gonadal steroids				
Estradiol (pg/ml) ^b	29.5 ± 2.5	84.3 ± 12.5 ^a	11.8 ± 3.4	12.9 ± 3.4
Progesterone (ng/ml) ^b	2.3 ± 0.6	4.0 ± 1.1	0.5 ± 0.3	0.3 ± 0.1
Testosterone (ng/ml)	0.4 ± 0.4	3.2 ± 0.6	9.3 ± 4.0	16.0 ± 2.3
Anterior pituitary				
LH (ng/ml)	0.3 ± 0.04	1.7 ± 0.3 ^a	2.4 ± 1.2	3.7 ± 0.7
FSH (ng/ml)	4.9 ± 0.6	5.4 ± 0.7	26.0 ± 1.4	30.0 ± 1.1
PRL (ng/ml)	18.8 ± 10.7	3.5 ± 1.3	nd	nd

nd, Not determined.
^a t test, wild-type vs. ERKO, $P < 0.001$.
^b These values in the female are different than those reported in Ref. 123, which were carried out on pooled sera. The values above are the means from assays on individual samples and therefore are more likely to reflect the true levels in the two genotypes.

E2の脳内の濃度は低下？