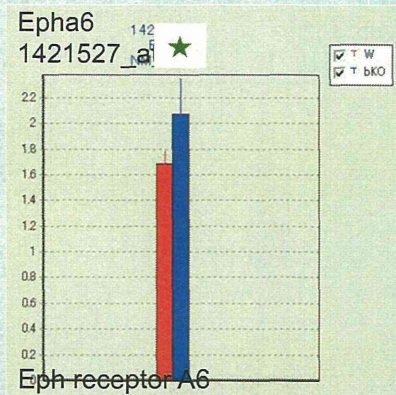
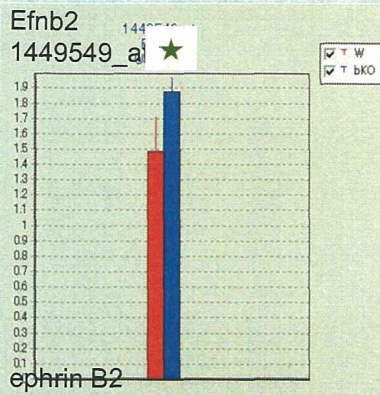
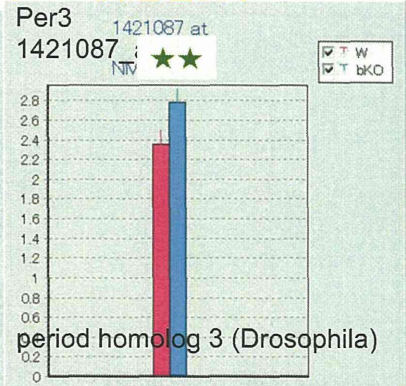
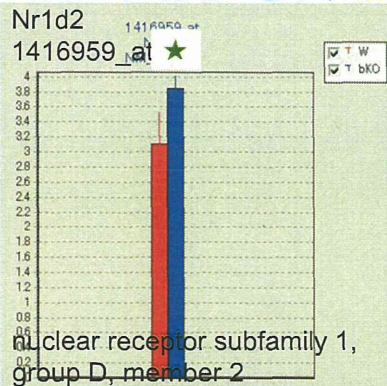
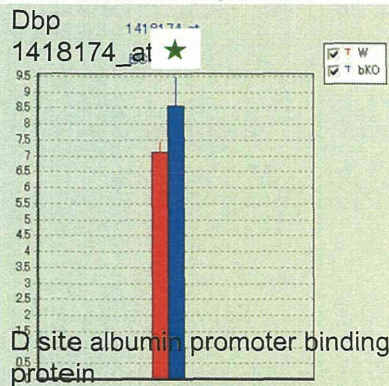


大脳皮質: ERβ 欠失マウスで有意に発現増加を示す軸索ガイダンス因子(エフリン)

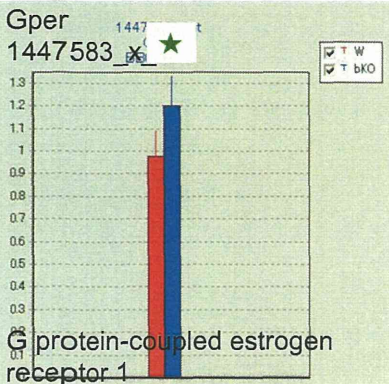


赤:野生型
青:ERβ 欠失マウス

大脳皮質: ERβ 欠失マウスで有意に発現増加を示す概日リズム関連遺伝子



大脳皮質: ERβ 欠失マウスで有意に発現増加を示す Gper (Gpr30) 遺伝子

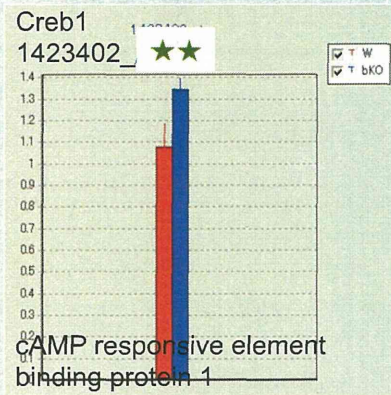
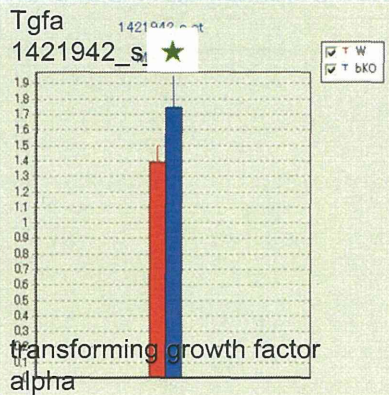
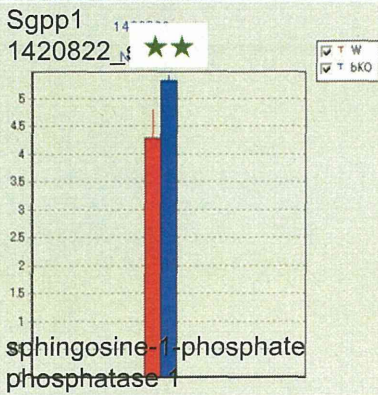
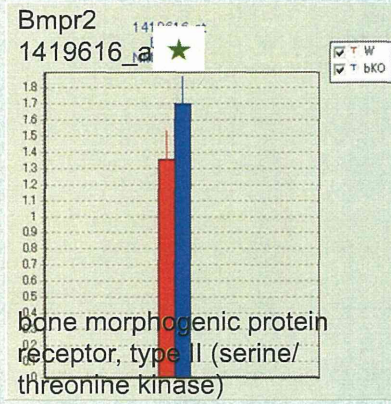
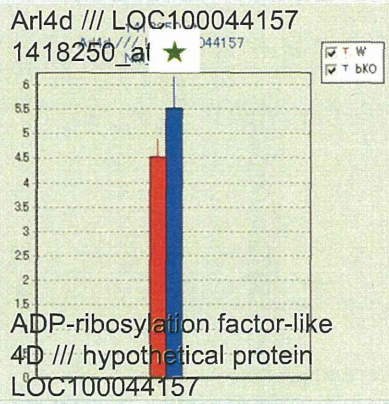
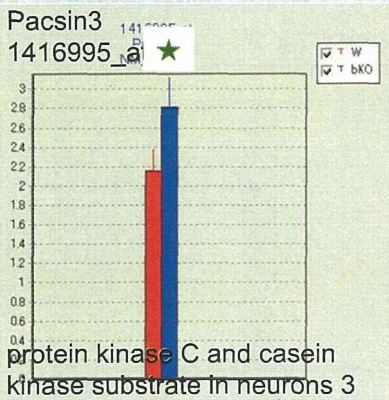


This protein is a member of the rhodopsin-like family of G protein-coupled receptors and is a multi-pass membrane protein that localizes to the endoplasmic reticulum. The protein binds estrogen, resulting in intracellular calcium mobilization and synthesis of phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate in the nucleus.

Female GPR30 knockout mice display hyperglycemia and impaired glucose tolerance, reduced body growth, and increased blood pressure. [Mårtensson UE et al, Endocrinology 150 (2): 687-698, 2008] Male GPR30 knockout mice are observed to have increased growth, body fat, increased osteoblast function (mineralization) resulting in higher bone mineral density and trabecular bone volume, and persistent growth plate activity resulting in longer bones. [Ford J et al, J Bone Miner Res 26 (2): 298-307, 2010]

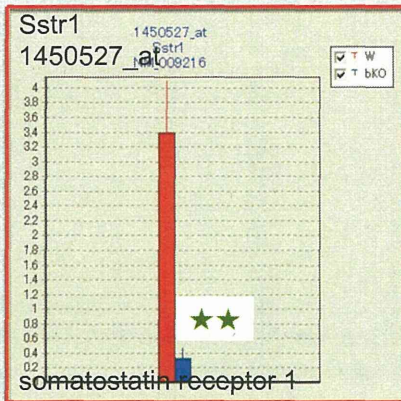
大脳皮質において、発現が有意に増加する遺伝子

シグナルネットワークは見いだせなかった

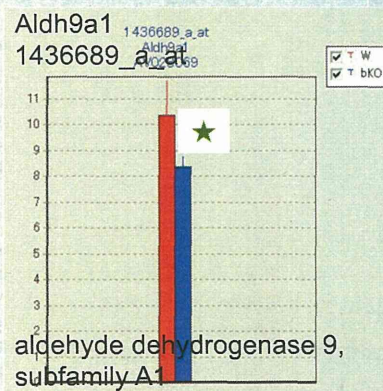
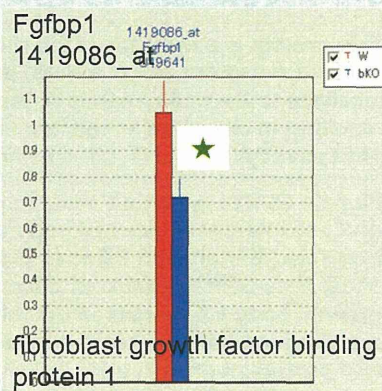
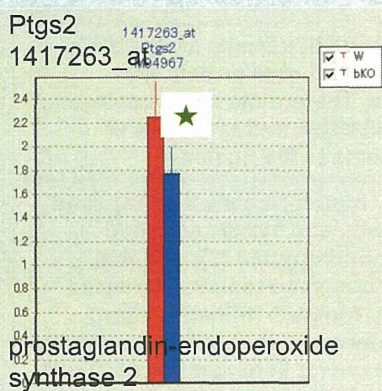


大脳皮質において、発現が有意に減少する遺伝子

シグナルネットワークは見いだせなかった



赤: 野生型
青: ERβ 欠失マウス



野生型とERβ欠失マウスとの比較

海馬

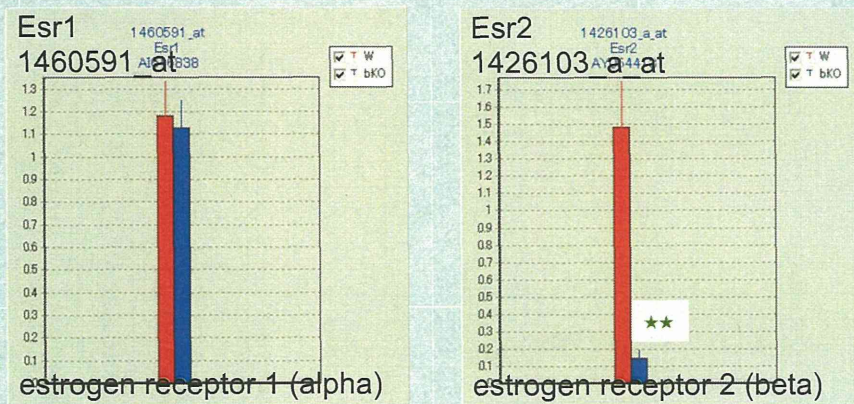
45

海馬

野生型とERβ欠失マウスとの比較

ERαとERβ遺伝子の発現

赤:野生型
青:ERβ欠失マウス



ERβの発現は有意に減少(著減)

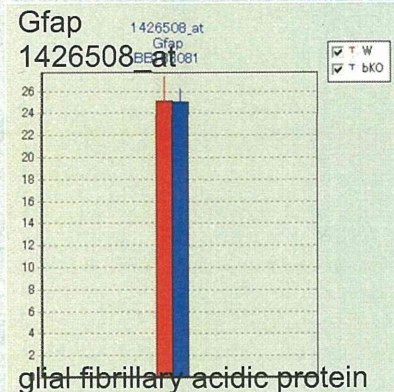
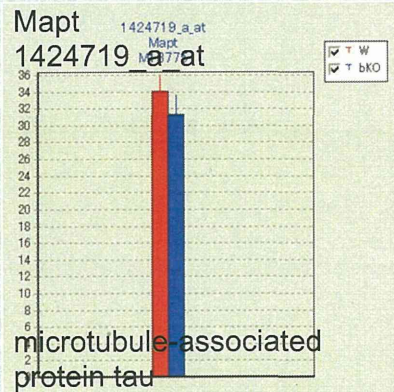
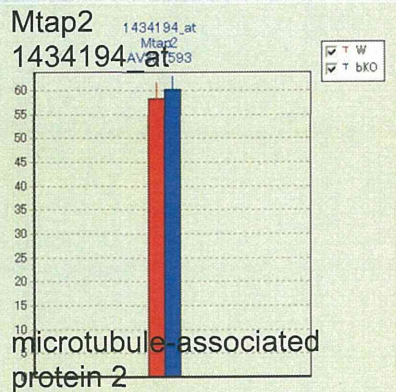
46

海馬

野生型とERβ 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)

赤:野生型
青:ERβ 欠失マウス



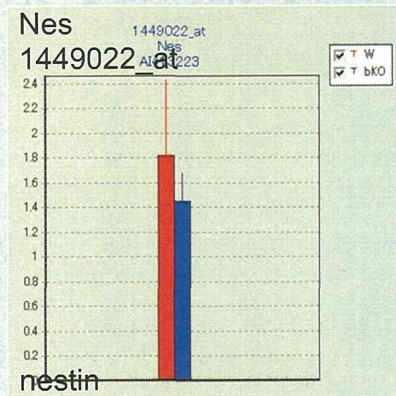
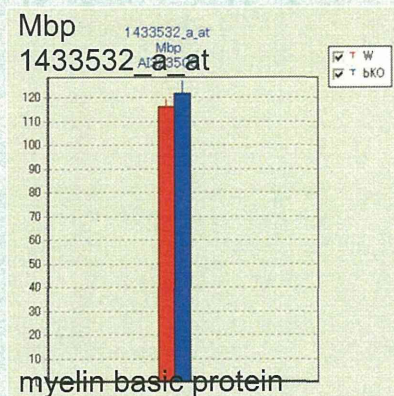
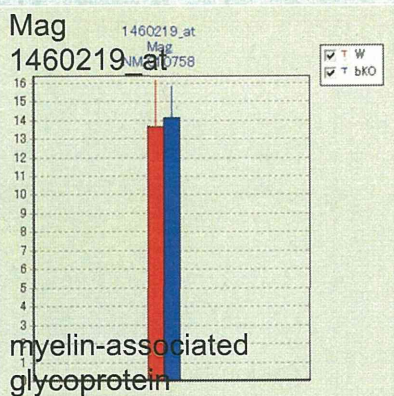
47

海馬

野生型とERβ 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)

赤:野生型
青:ERβ 欠失マウス



- 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ERβ 欠失マウスとで同程度である事が示唆された

海馬

野生型とER β 欠失マウスとの比較

ER β 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: 162 ps

減少: 153 ps

→ 野生型マウスとER β 欠失マウスとの間に違い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い

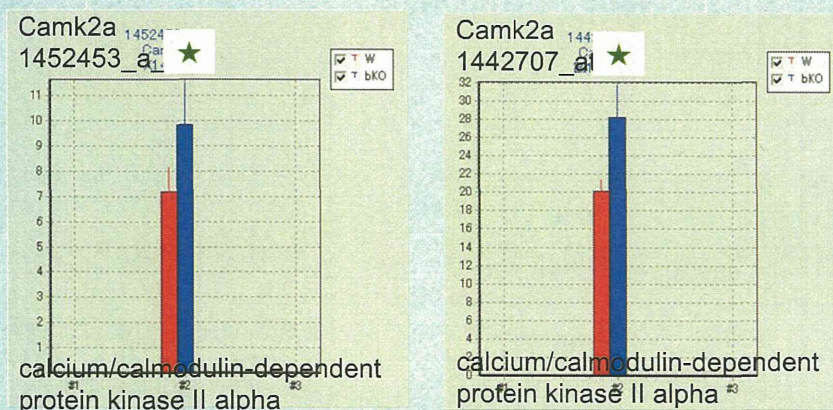
←Esr2、Sstr1遺伝子の発現は、ER β 欠失マウスにて顕著に減少

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.7コピー以上

49

海馬

Camk2a遺伝子: ER β 欠失マウスにおいて、発現が有意に増加



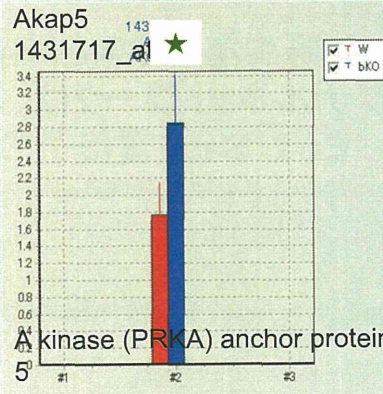
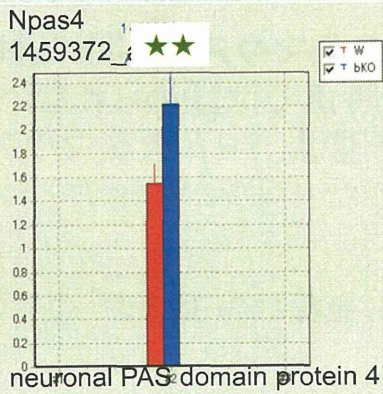
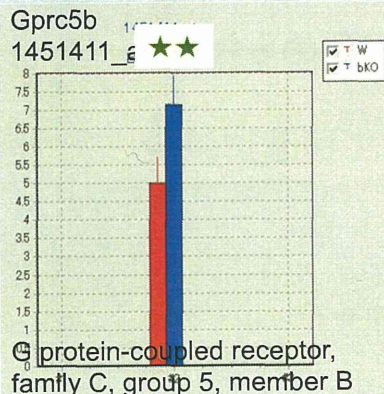
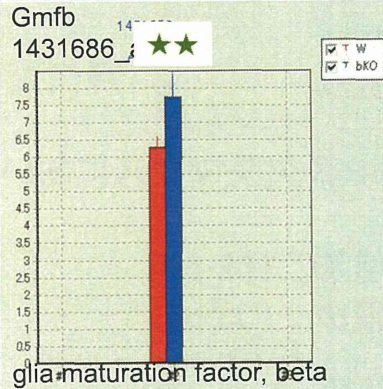
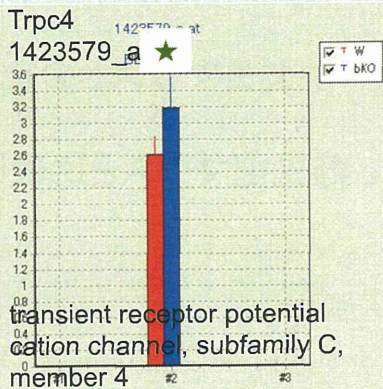
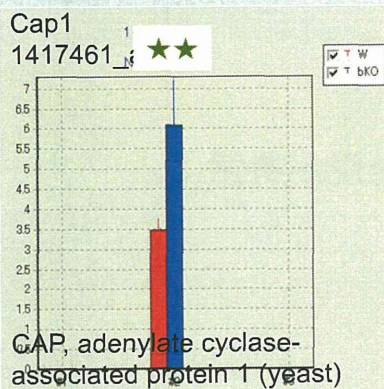
赤:野生型
青:ER β 欠失マウス

・シナプスの機能調節や記憶に関与し、その欠失マウスで情動認知行動異常が認められる
→Camk2a遺伝子の発現増加により、これらの機能が影響を受ける可能性がある
→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

50

海馬において、発現が有意に増加する遺伝子(例)

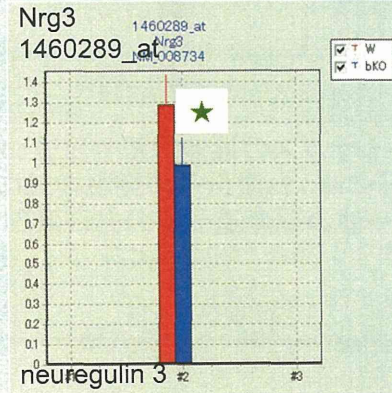
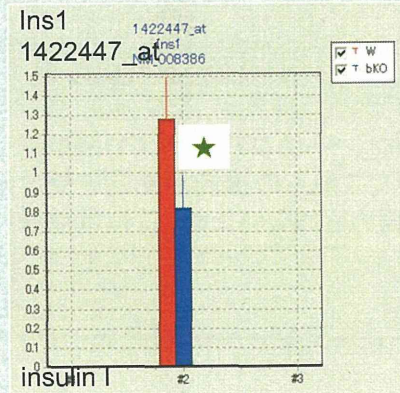
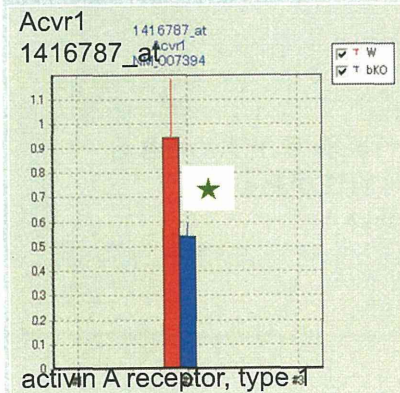
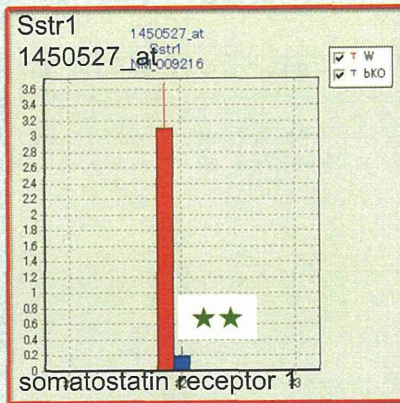
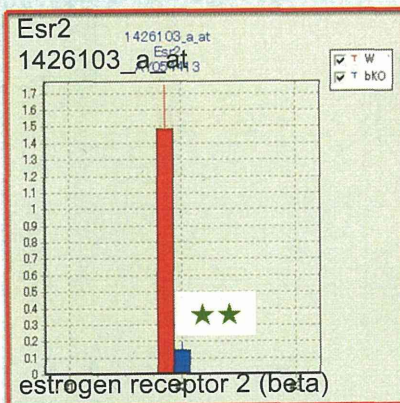
シグナルネットワークは
見いだせなかった



海馬において、発現が有意に減少する遺伝子(例)

シグナルネットワークは
見いだせなかった

赤:野生型
青:ERβ欠失マウス



野生型とER β 欠失マウスとの比較

脳幹

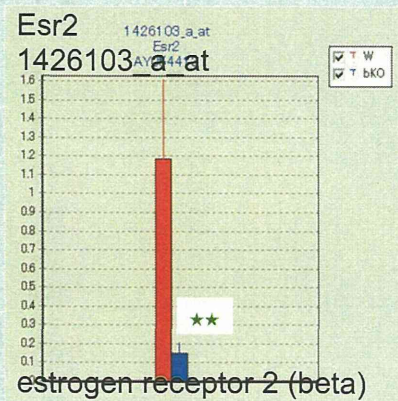
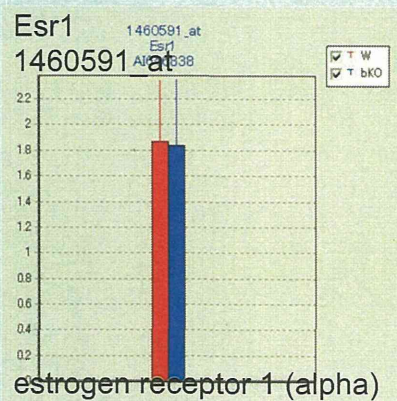
53

脳幹

野生型とER β 欠失マウスとの比較

ER α とER β 遺伝子の発現

赤:野生型
青:ER β 欠失マウス



ER β の発現は有意に減少(著減)

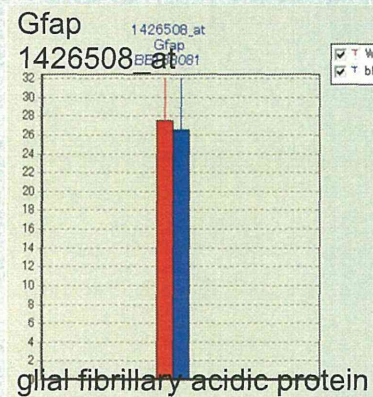
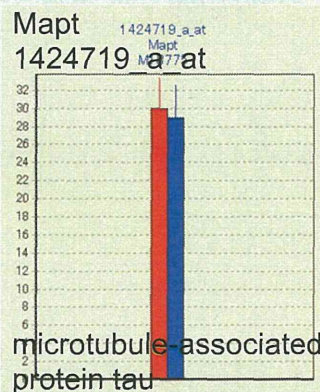
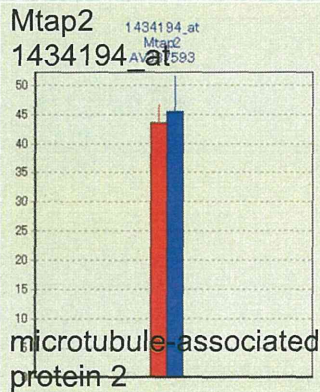
54

脳幹

野生型とERβ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)

赤:野生型
青:ERβ欠失マウス



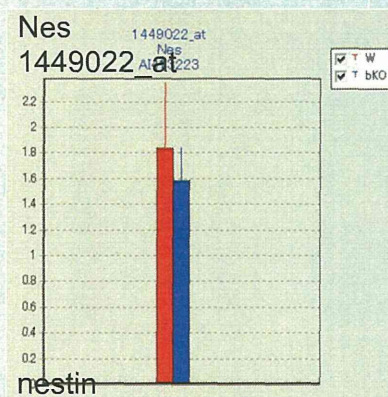
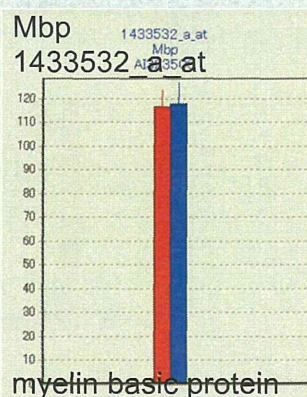
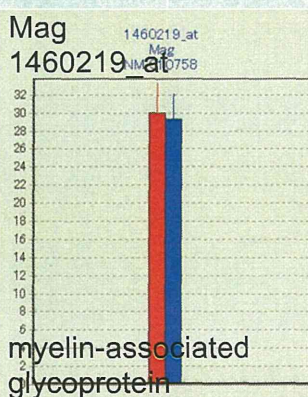
55

脳幹

野生型とERβ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)

赤:野生型
青:ERβ欠失マウス



- ・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ERβ欠失マウスとで同程度である事が示唆された

脳幹

野生型とERβ欠失マウスとの比較

ERβ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: 11 ps

減少: 16 ps

→ Pubmed検索

野生型マウスとERβ欠失マウスとの間に違い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い

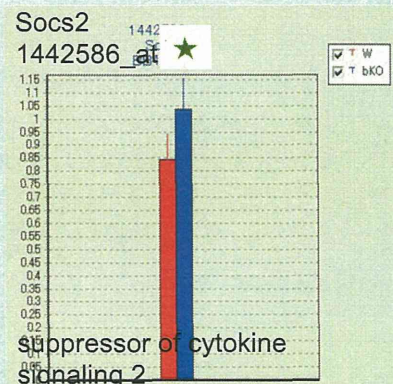
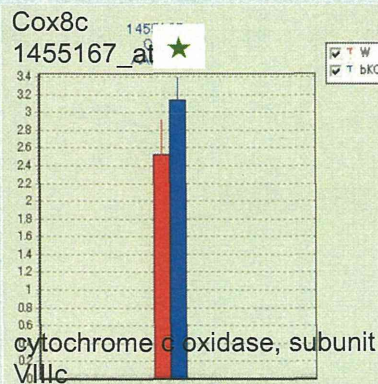
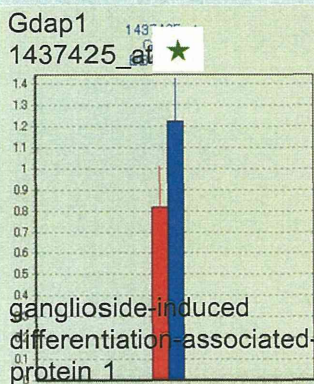
←Esr2、Sstr1遺伝子の発現は、ERβ欠失マウスにて顕著に減少

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.8コピー以上

57

脳幹において、発現が有意に増加する遺伝子(例)

シグナルネットワークは見いだせなかった



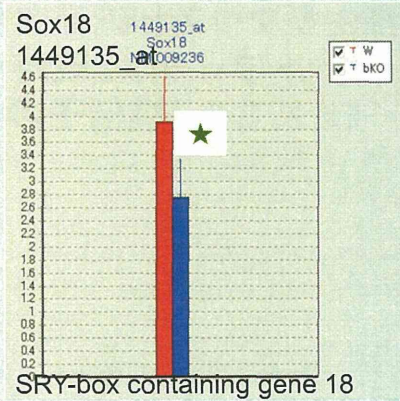
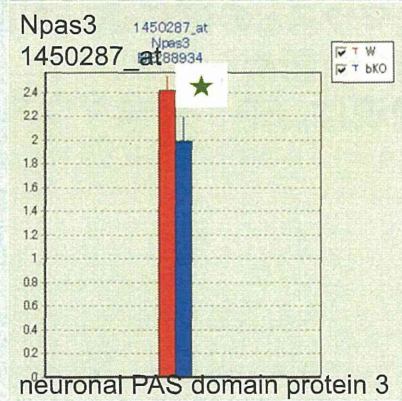
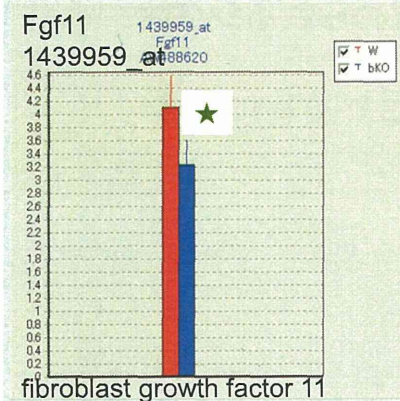
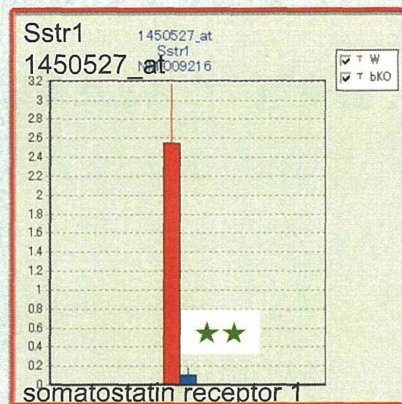
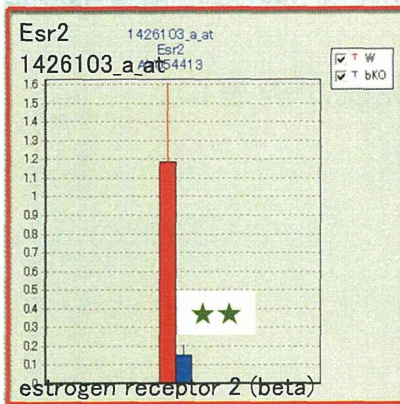
赤: 野生型
青: ERβ欠失マウス

58

脳幹において、発現が有意に減少する遺伝子(例)

シグナルネットワークは
見いだせなかった

赤:野生型
青:ERβ欠失マウス



脳3部位に共通して発現が有意に減少したSstr1 (Somatostatin receptor 1)遺伝子

ソマトスタチン:

視床下部、膵ランゲルハンス島D細胞、消化管内分泌細胞(D細胞)から分泌

- ・下垂体からの成長ホルモンの分泌の抑制
- ・ランゲルハンス島からのインスリンおよびグルカゴン産生・分泌の抑制
- ・消化管からの栄養吸収の抑制
- ・セクレチン・ガストリン・胃液・胃酸の分泌抑制
- ・アミロイドベータの分解を促進
- ・受容体はSstr1~5

エストロゲンがSstr遺伝子の発現制御に関わるとする報告例

Differential regulation of somatostatin receptors 1 and 2 mRNA and protein expression by tamoxifen and estradiol in breast cancer cells

Juan A Rivera, Haydar Alturaihi and Ujendra Kumar*

Journal of Carcinogenesis 2005, 4:10 doi:10.1186/1477-3163-4-10

Somatostatin (SST) inhibition of hormone hypersecretion from tumors is mediated by somatostatin receptors (SSTRs).

Estradiol, a potent trophic and mitogenic hormone in its target tissues, is known to modulate the expression of SST and its receptors.