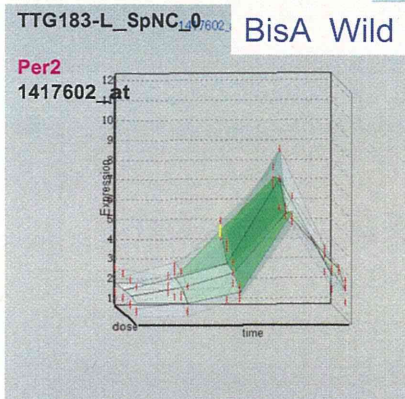
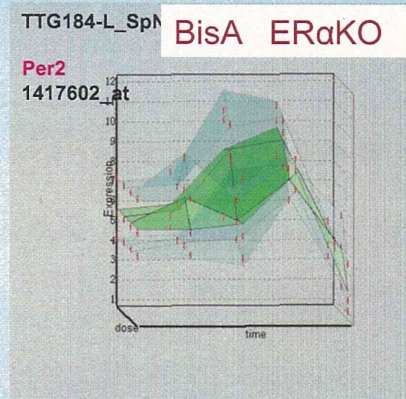


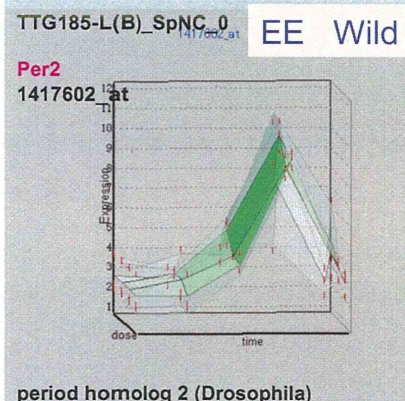
先行研究(平成24年度)



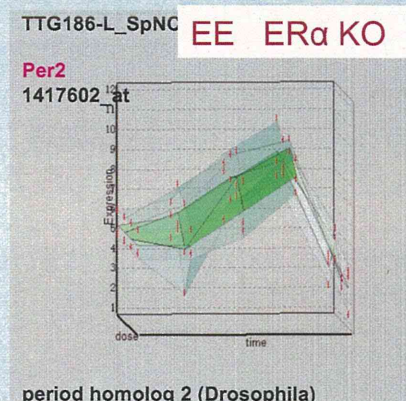
period homolog 2 (Drosophila)



period homolog 2 (Drosophila)



period homolog 2 (Drosophila)



period homolog 2 (Drosophila)

先行研究(平成24年度)

まとめ: 成熟期の雄性ERα欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)⇔野生型

・大脳皮質 (>細胞一個あたり1.0コピー)

ERα欠失マウス: 776(増加:9、減少:767)psの有意な発現変動

RARシグナル伝達が低下し記憶障害が誘発する可能性、神経活動の活性化及び概日リズムが乱れる可能性を示唆

(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、メチルCpG結合タンパク(MBD)関連遺伝子)

・海馬 (>細胞一個あたり0.7コピー)

ERα欠失マウス: 21(増加:8、減少:13)psの有意な発現変動

野生型マウスとERα欠失マウスとの間に違いは、現時点では認められない

・脳幹 (>細胞一個あたり0.8コピー)

ERα欠失マウス: 1,125(増加:483、減少:642)psの有意な発現変動

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を示唆

(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)

・アンドロゲン受容体の発現: 大脳皮質及び脳幹において低下

平成25年度本分担研究

網羅的遺伝子発現変動解析:

成熟期の雄性ER β 欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)

⇔野生型マウスと比較

⇔情動・認知行動解析の結果との比較検討

・ER β 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 β 欠失マウスは同腹のものを使用)

・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)

27

・脳3部位における、野生型及びER β 欠失マウスの遺伝子発現の比較
有意(P<0.05)に変動したもの

細胞一個あたりの発現コピー数条件:

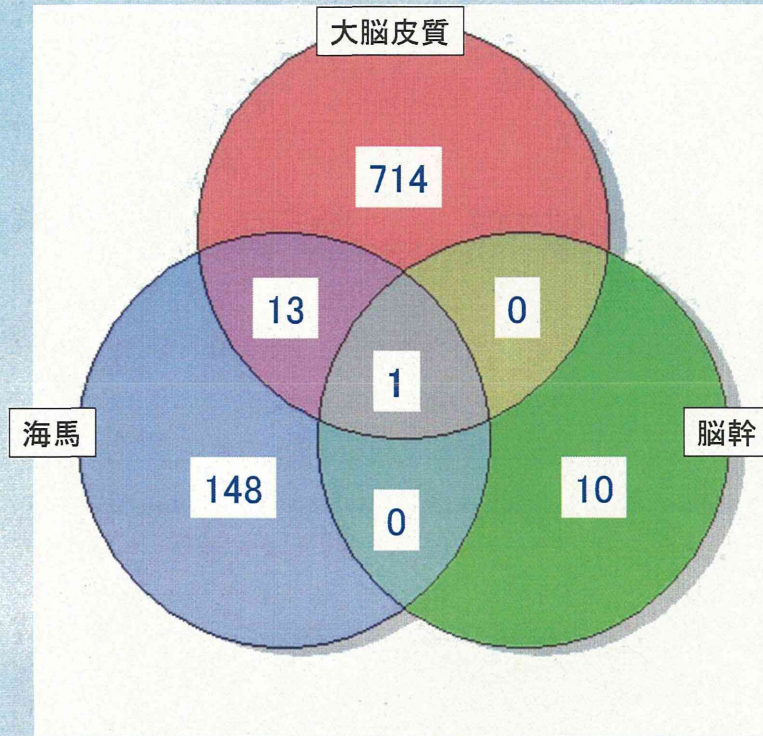
大脳皮質、海馬及び脳幹につき、それぞれ1.0、0.7及び0.8コピー以上

大脳皮質:	728 ps (増加)	24 ps (減少)
海馬:	162 ps (増加)	153 ps (減少)
脳幹:	11 ps (増加)	16 ps (減少)

増加>1.200; 減少<0.833

脳3部位の比較

野生型と比較し、ERβ 欠失マウスの場合に、発現が有意に増加する遺伝子数



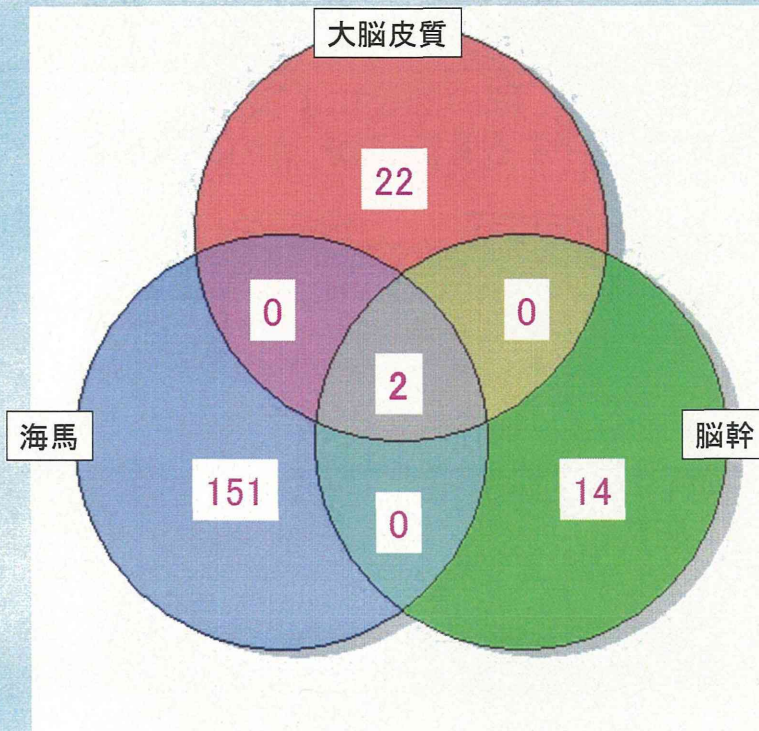
・3部位に共通して有意に減少した遺伝子:

Snapc1*

*: snRNA-activating protein complex subunit 1
:核内低分子RNA活性化蛋白質複合体サブユニット1

脳3部位の比較

野生型と比較し、ERβ 欠失マウスの場合に、発現が有意に減少する遺伝子数



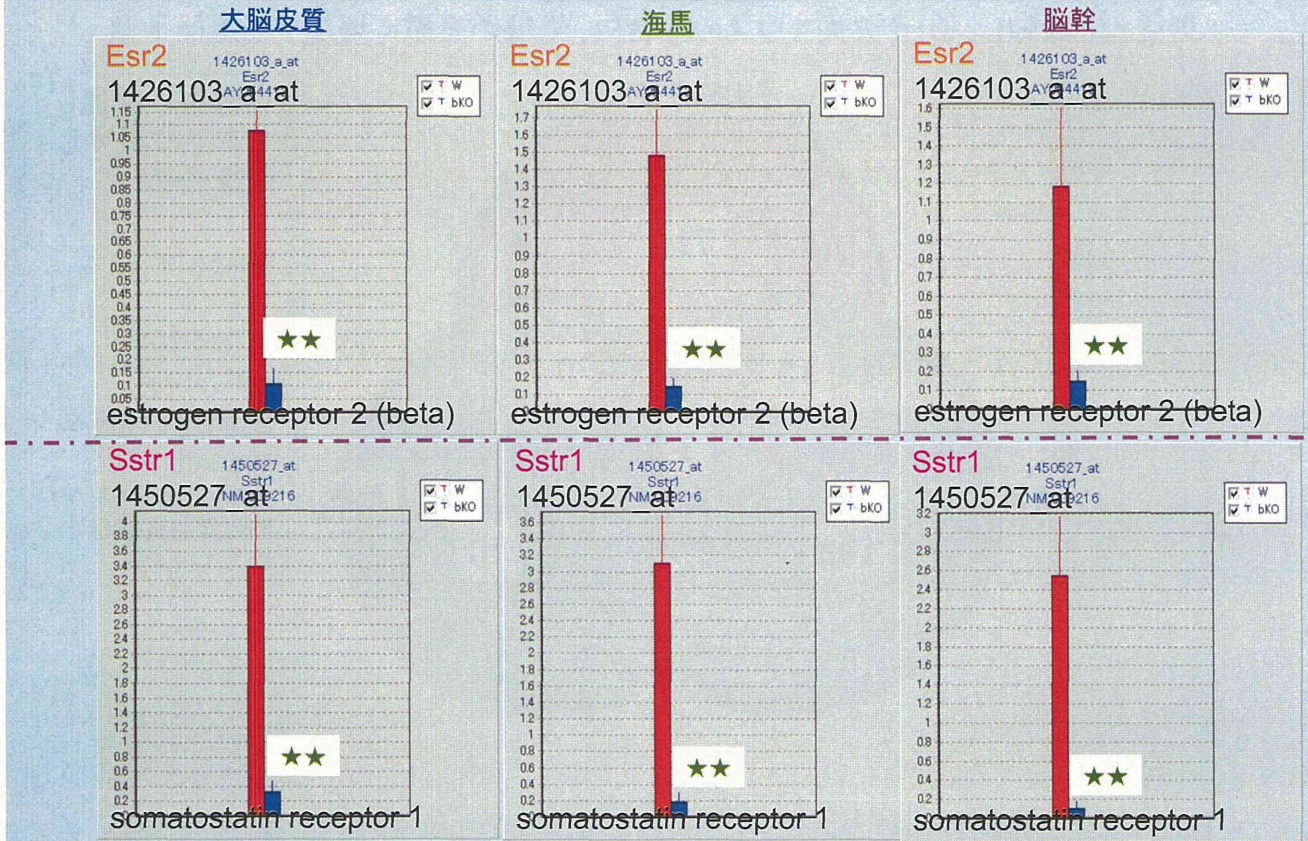
・3部位に共通して有意に減少した遺伝子:

Esr2とSstr1*

*: SOMATOSTATIN RECEPTOR 1

Sstr1:
1450527_at
エクソン2内に設定されていること確認

ER β (Esr2)及びSstr1遺伝子発現の**大脳皮質****海馬****脳幹**における野生型とER β 欠失マウスとの比較



野生型とER β 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

野生型とER β 欠失マウスとの比較

大脳皮質

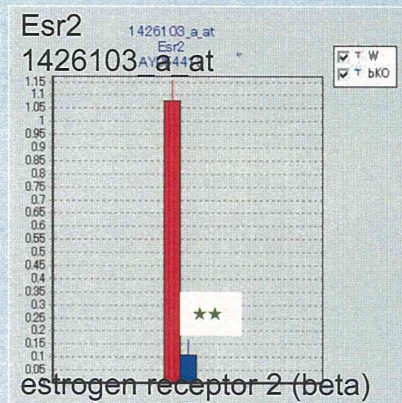
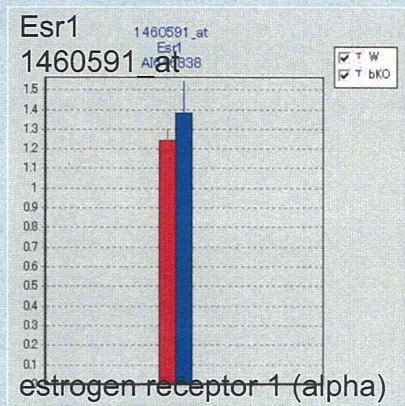
33

大脳皮質

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)

34

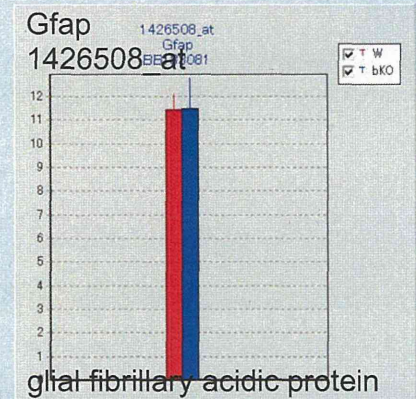
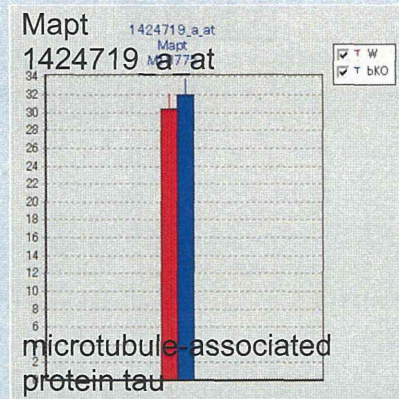
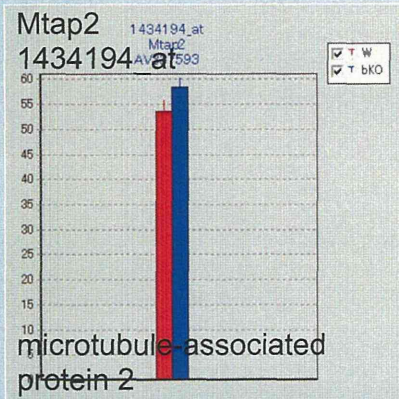
大脳皮質

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



35

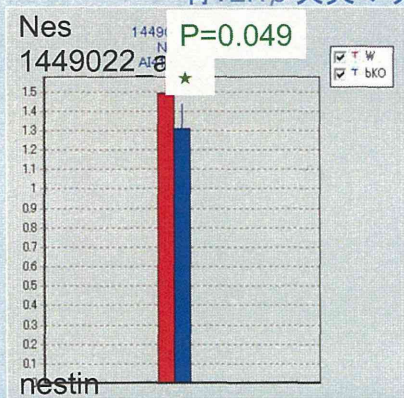
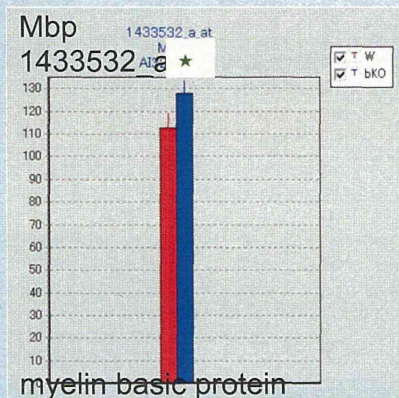
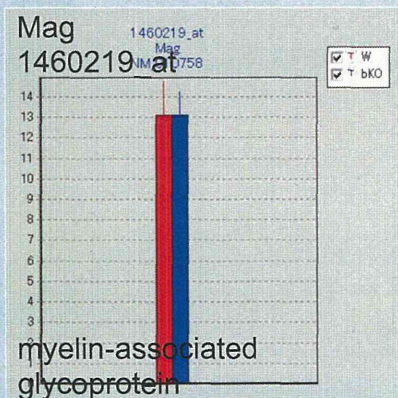
大脳皮質

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： Mtap2では有意に減少、Maptでは有意差なし。Mbpでは有意に増加、Magでは有意差なし。Nesは有意に減少(P=0.049)(p値を考慮：著変ではない)
- ・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

大脳皮質

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: 728 ps

減少: 24 ps

→ Pubmed検索

増加する遺伝子:

・カリウムチャネル、神経伝達物質受容体(アドレナリン受容体、セロトニン受容体、GABA-A受容体、ニューロペプチドY受容体)、軸索ガイダンス因子(エフリン、セマフォリン)、概日リズム関連遺伝子(Dbp、Nr1d2、Per3)、Gper (Gpr30)遺伝子

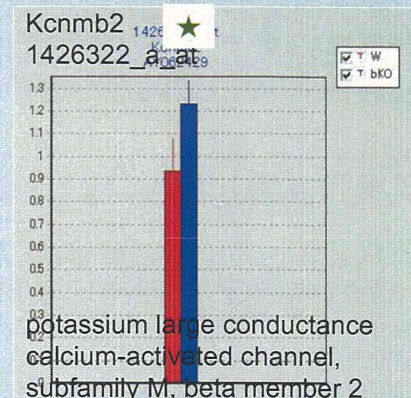
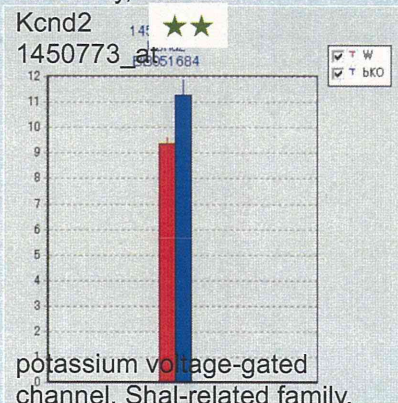
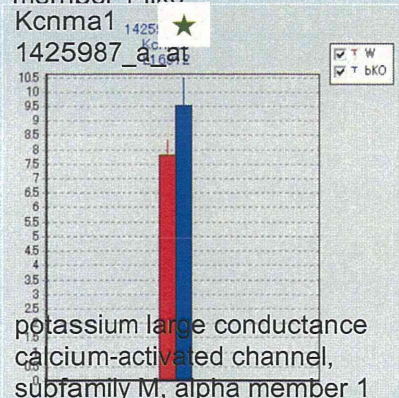
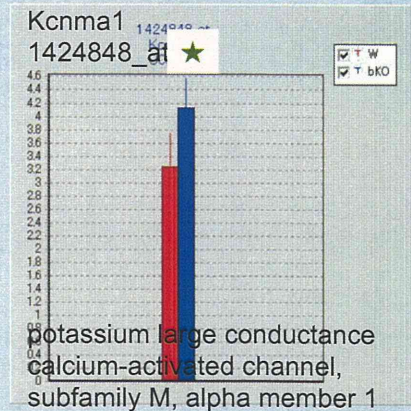
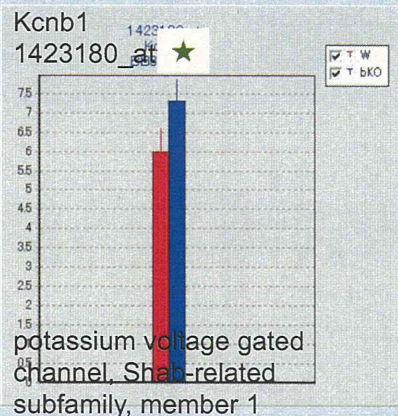
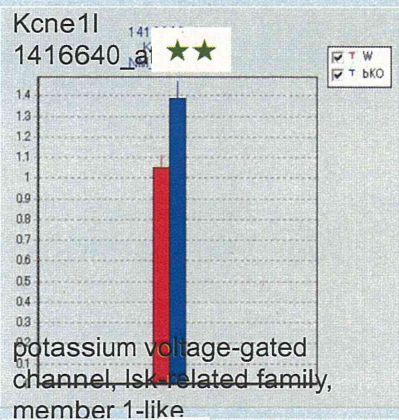
減少する遺伝子: Esr2 (ER β)とSstr1遺伝子。現時点では有害事象と関連するシグナルネットワークは認められない。

→ER β 欠失マウスの大脳皮質では、神経活動が低下(過分極)、概日リズムが乱れている可能性が示唆された

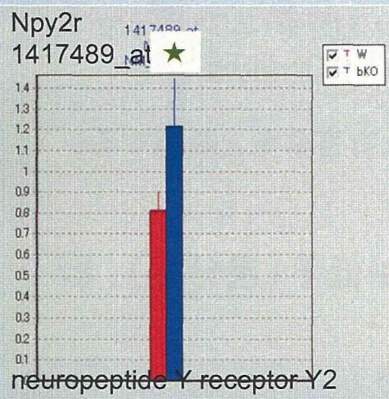
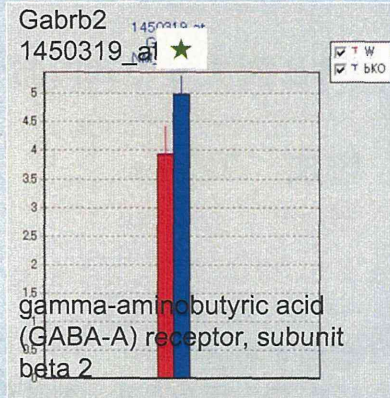
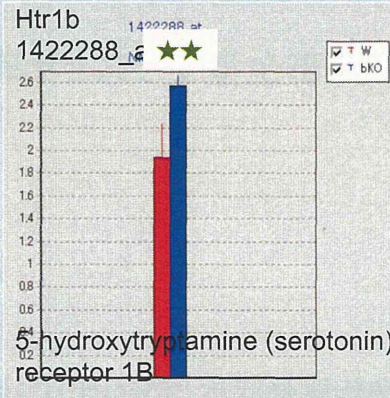
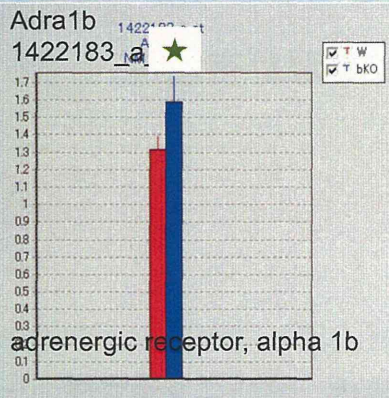
細胞一個あたりの発現コピー数条件: 1.0コピー以上

3/

大脳皮質:ER β 欠失マウスで有意に発現増加を示すK⁺チャネル関連遺伝子

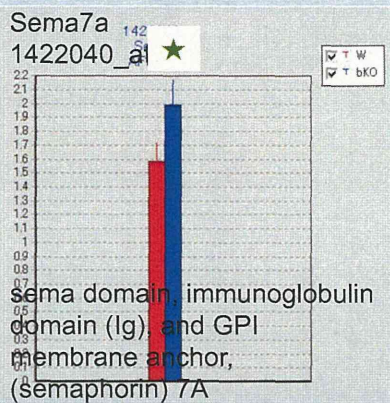
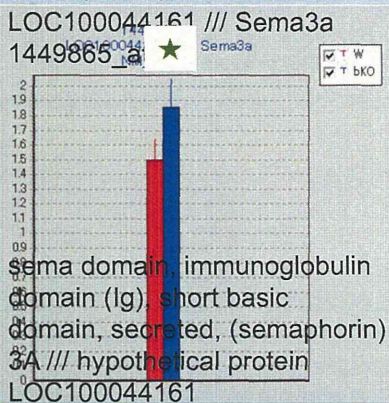
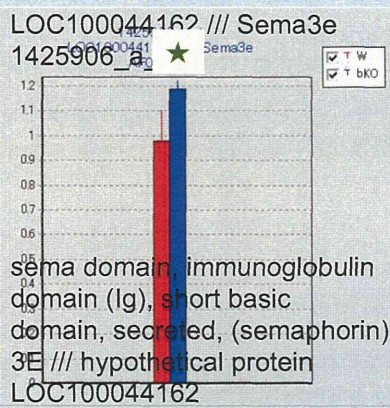
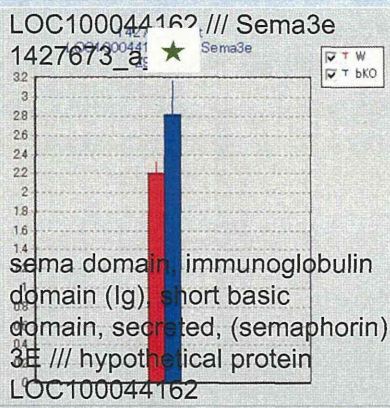
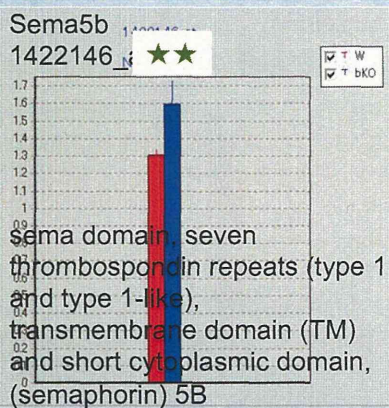


大脳皮質: ERβ 欠失マウスで有意に発現増加を示す神経伝達物質受容体遺伝子



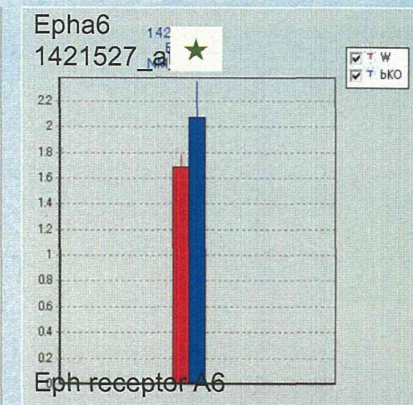
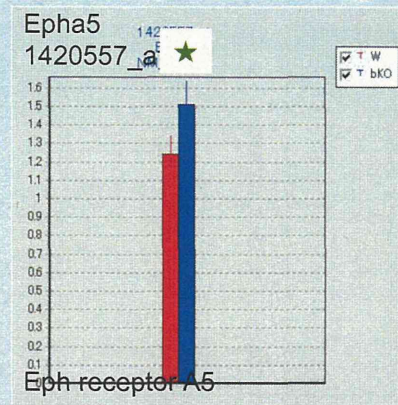
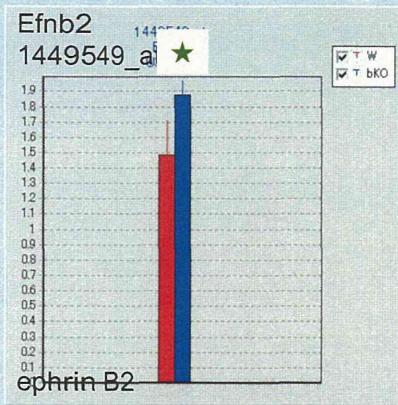
赤:野生型
青:ERβ 欠失マウス

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



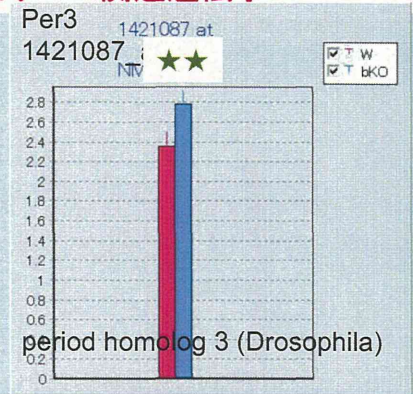
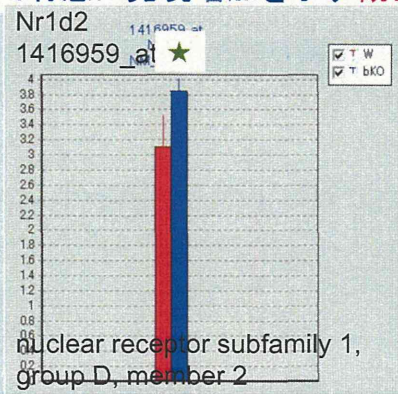
赤:野生型
青:ERβ 欠失マウス

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)

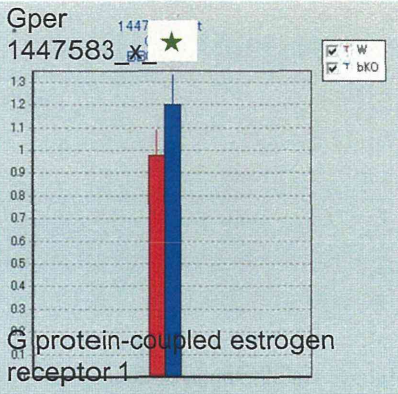


赤:野生型
青:ERβ 欠失マウス

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

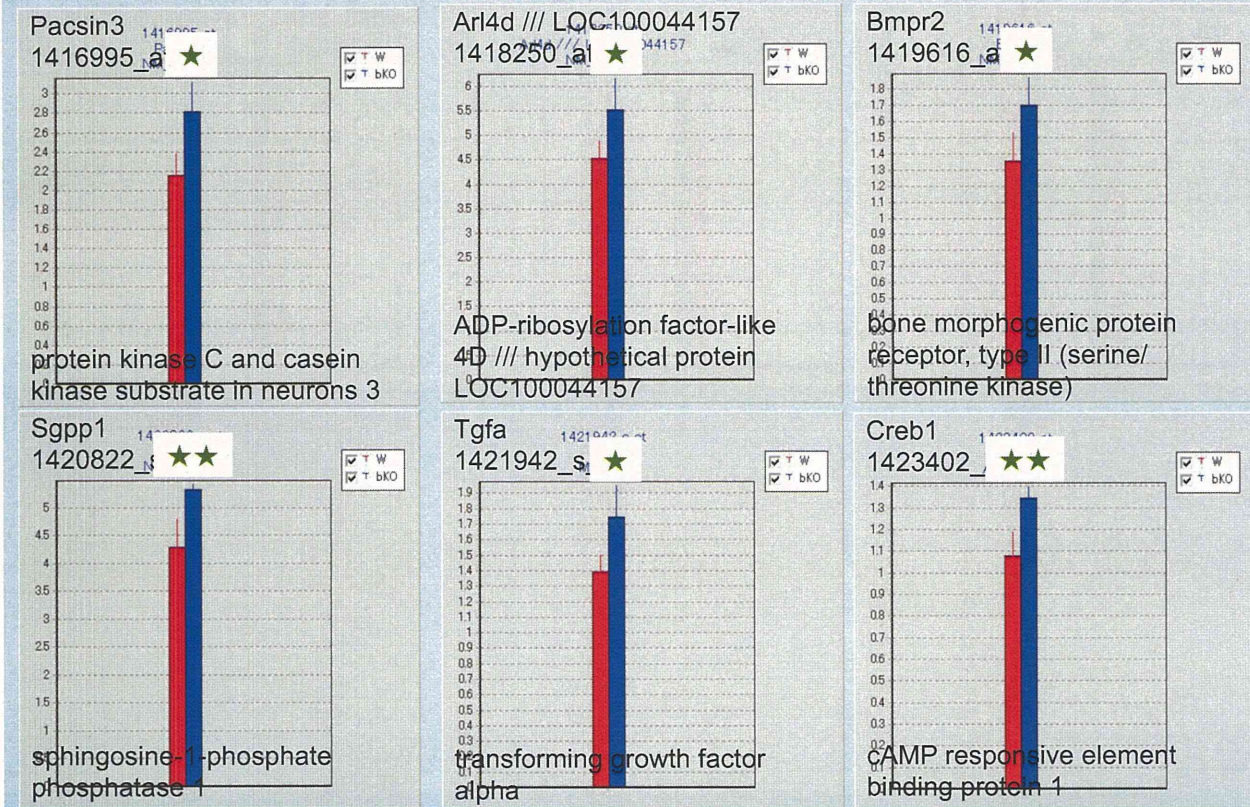


This protein is a member of the rhodopsin-like family of G protein-coupled receptors and is a multi-pass membrane protein that localizes to the endoplasmic reticulum. The protein binds estrogen, resulting in intracellular calcium mobilization and synthesis of phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate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

