

野生型とER β 欠失マウスとの比較

海馬

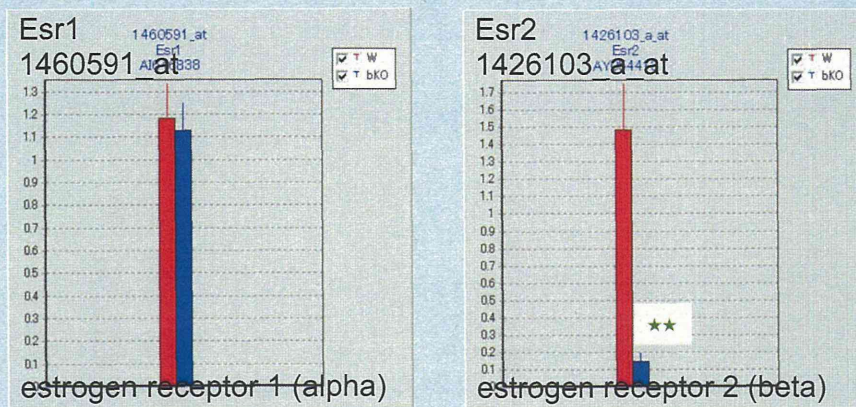
45

海馬

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)

46

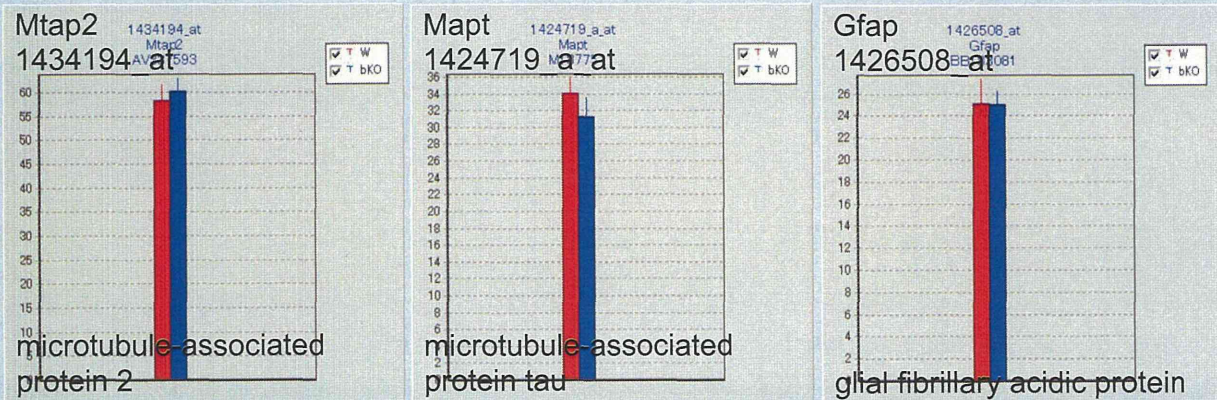
海馬

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

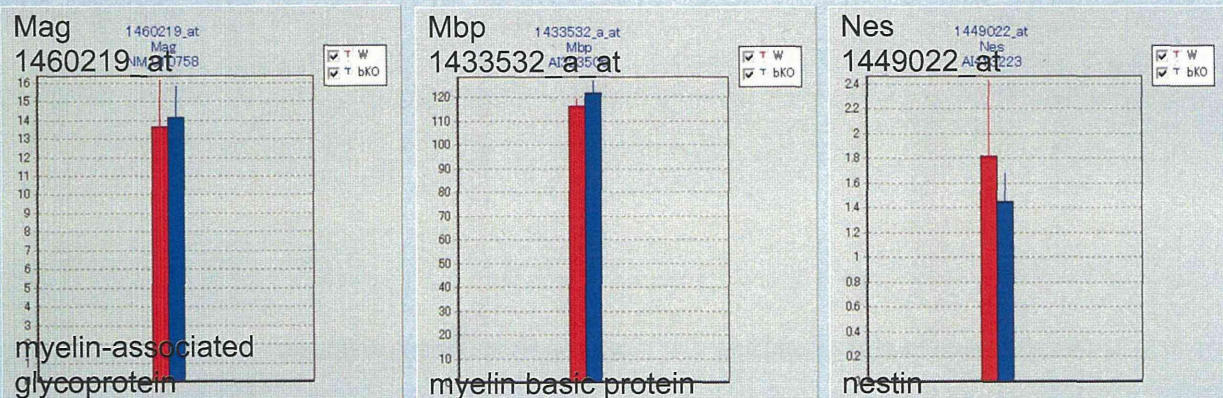
海馬

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: 162 ps

減少: 153 ps

→ 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

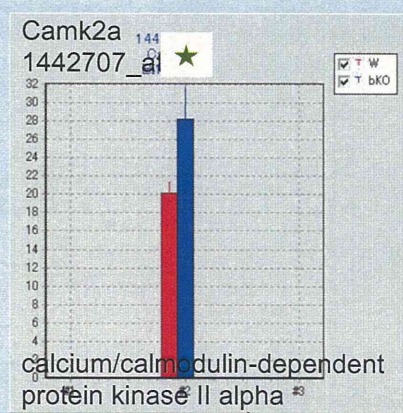
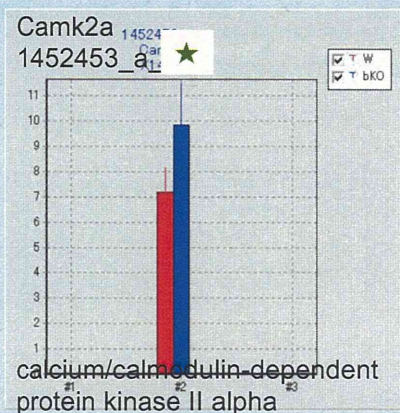
← Esr2、Sstr1遺伝子の発現は、ERβ欠失マウスにて顕著に減少

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.7コピー以上

49

海馬

Camk2a遺伝子: ERβ欠失マウスにおいて、発現が有意に増加



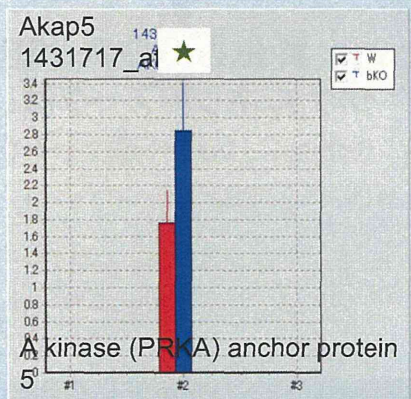
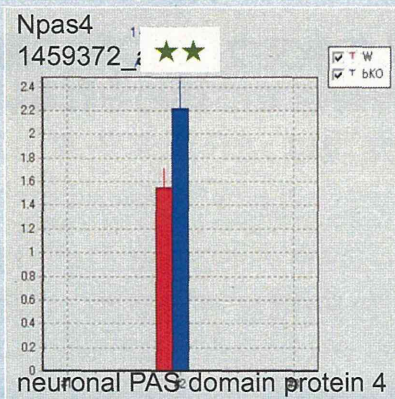
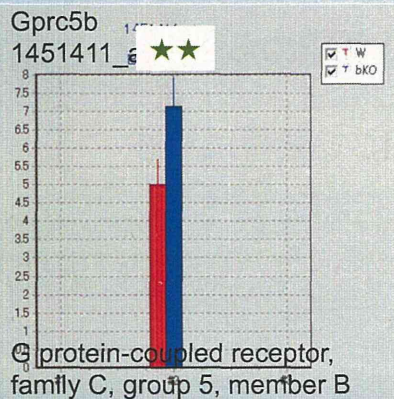
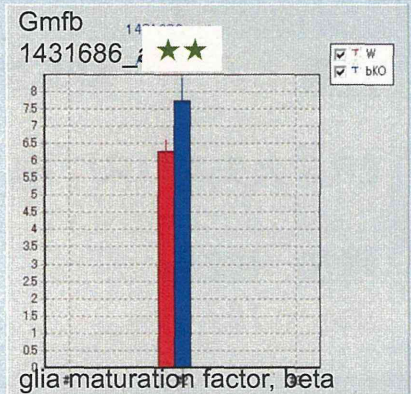
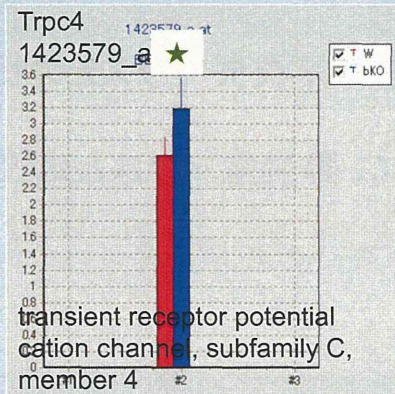
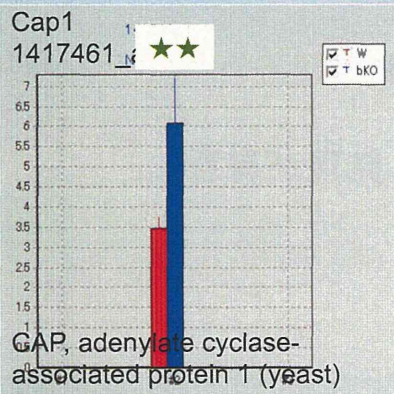
赤: 野生型
青: ERβ欠失マウス

- ・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)

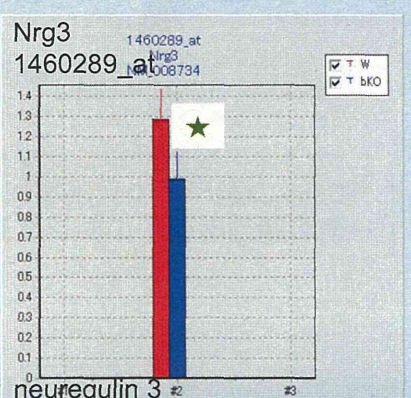
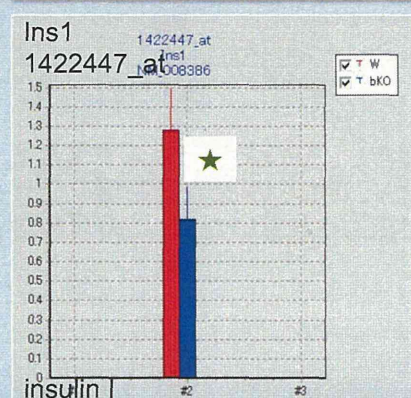
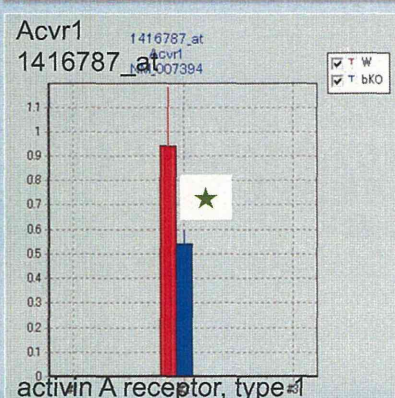
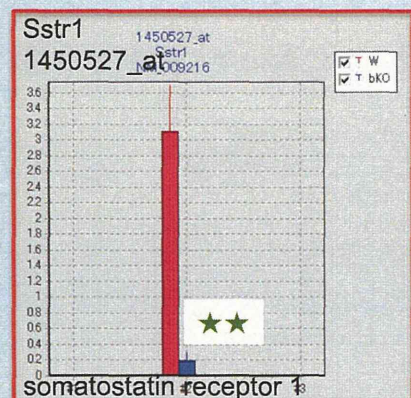
シグナルネットワークは見いだせなかった



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ERβ欠失マウスとの比較

脳幹

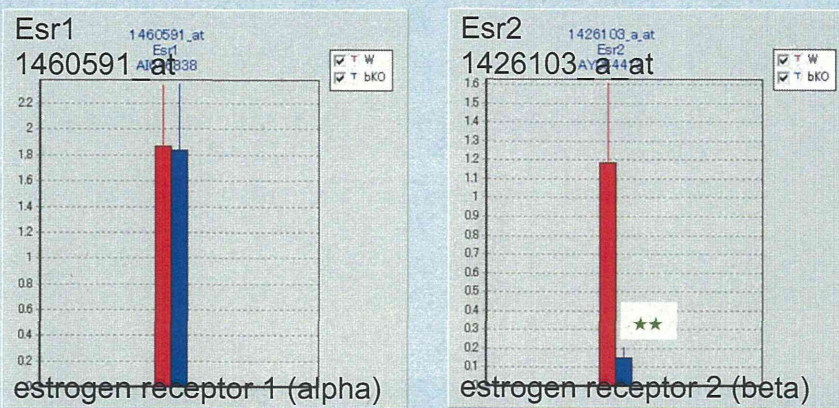
53

脳幹

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)

54

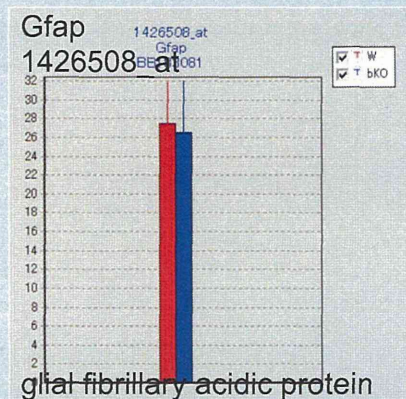
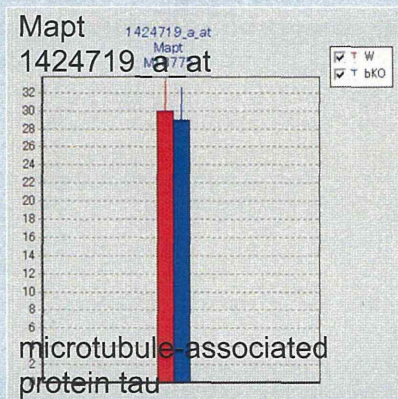
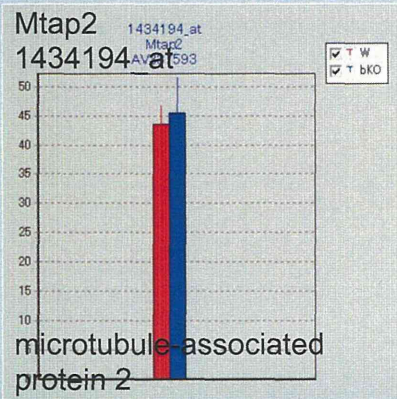
脳幹

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

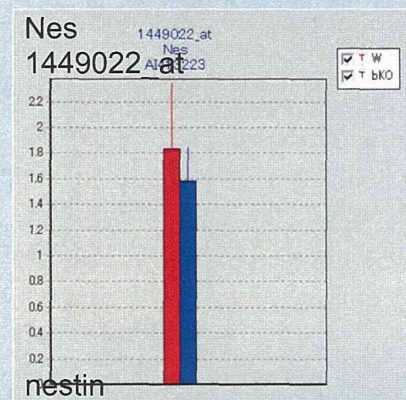
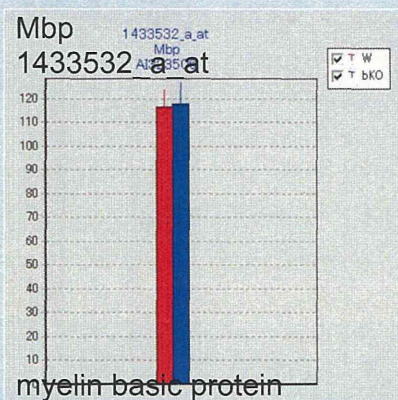
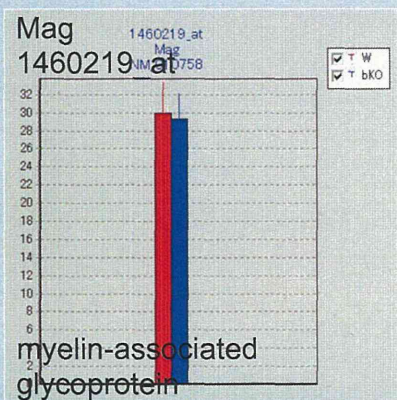
脳幹

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: 11 ps

減少: 16 ps

→ Pubmed検索

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

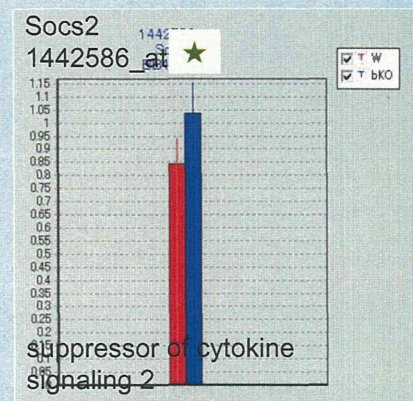
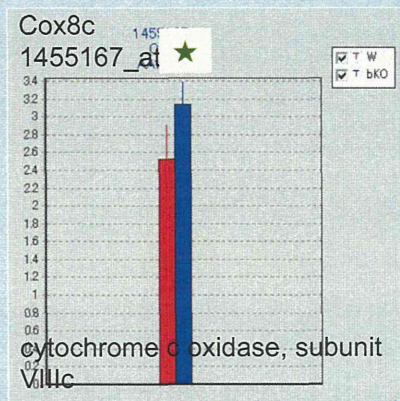
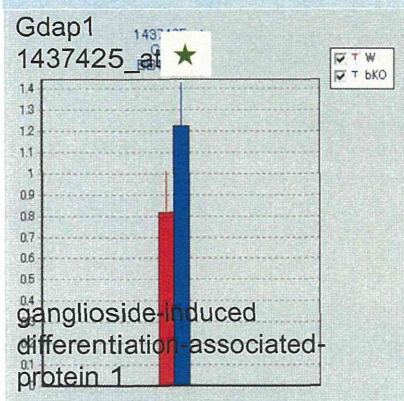
←Esr2、Sstr1遺伝子の発現は、ER β 欠失マウスにて顕著に減少

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.8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



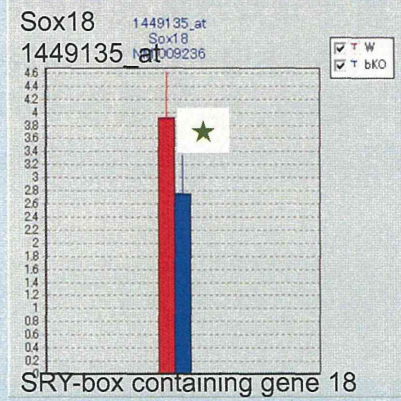
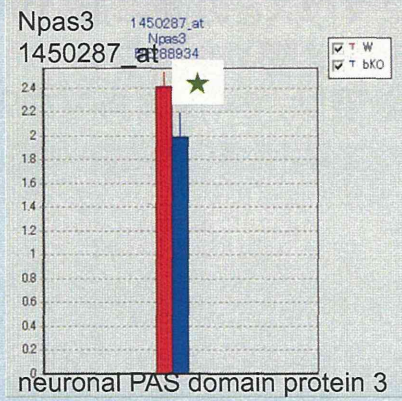
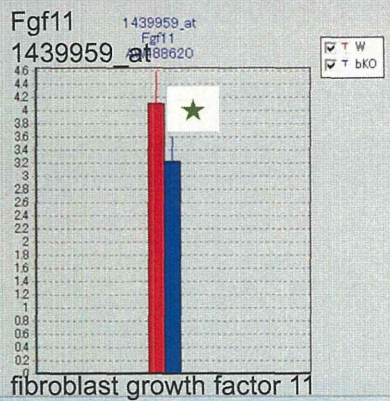
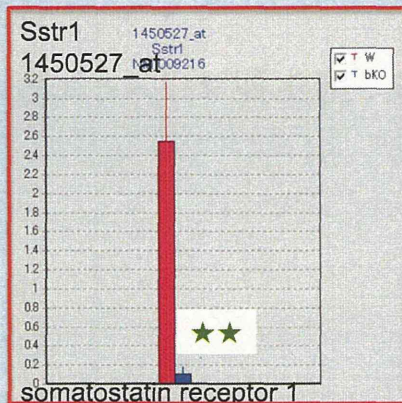
赤:野生型
青:ER β 欠失マウス

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).

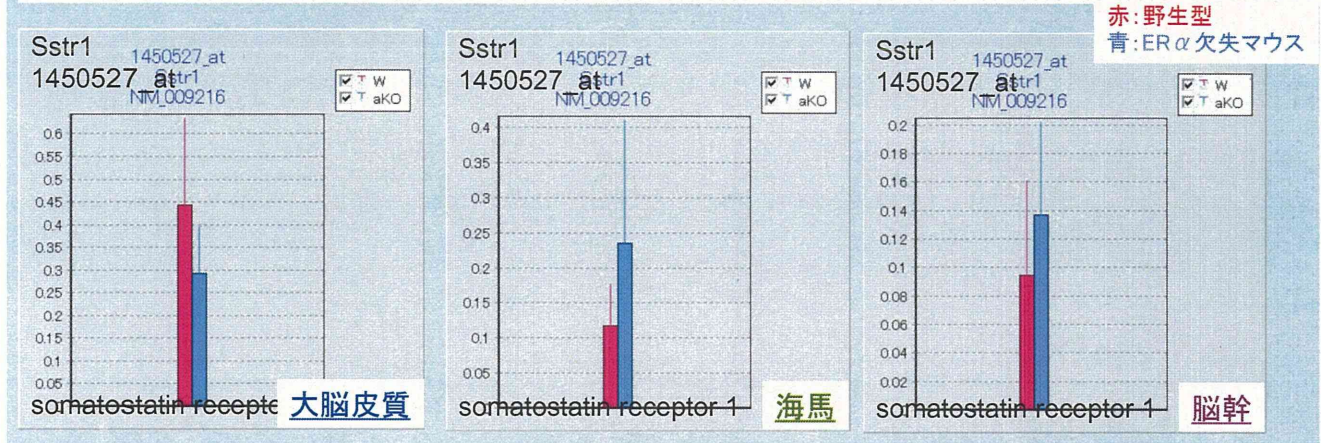
Estradiol, a potent trophic and mitogenic hormone in its target tissues, is known to modulate the expression of SST and its receptors.

Sstr1 のUpstream analysis (IPA)

© 2000-2014 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.

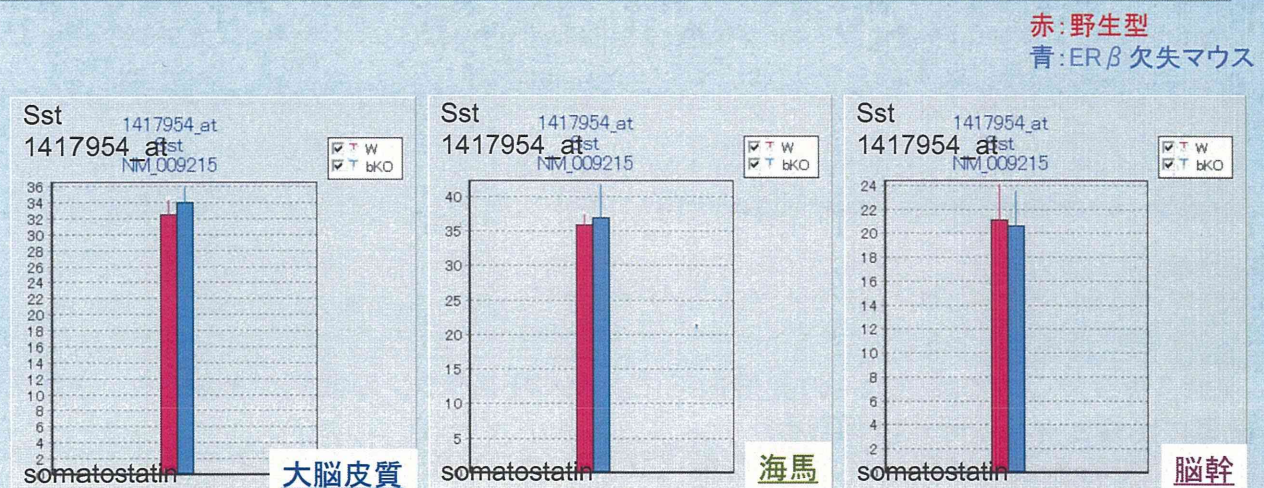
Upstream Regulator	Other	Molecule Type	Predicted A Activation z p-value of	Target molecules in dataset
pasireotide		biologic drug	8.87E-05	SSTR1
SLC22A1		transporter	3.11E-04	SSTR1
POU3F1		transcription regulator	6.66E-04	SSTR1
GHRH		other	9.32E-04	SSTR1
SST		other	1.73E-03	SSTR1
levothyroxine		chemical - endogenous mammalian	2.26E-03	SSTR1
IFI16		transcription regulator	2.75E-03	SSTR1
CYP19A1		enzyme	2.93E-03	SSTR1
okadaic acid		chemical toxicant	3.77E-03	SSTR1
INS		other	4.88E-03	SSTR1
GH1		growth factor	9.18E-03	SSTR1
estrogen		chemical drug	1.21E-02	SSTR1
testosterone		chemical - endogenous mammalian	1.44E-02	SSTR1
Vegf		group	1.79E-02	SSTR1
HNF1A		transcription regulator	1.92E-02	SSTR1
HGF		growth factor	2.15E-02	SSTR1
progesterone		chemical - endogenous mammalian	2.24E-02	SSTR1
forskolin		chemical toxicant	2.58E-02	SSTR1

ER α 欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)ではSstr1の発現変動は認められない

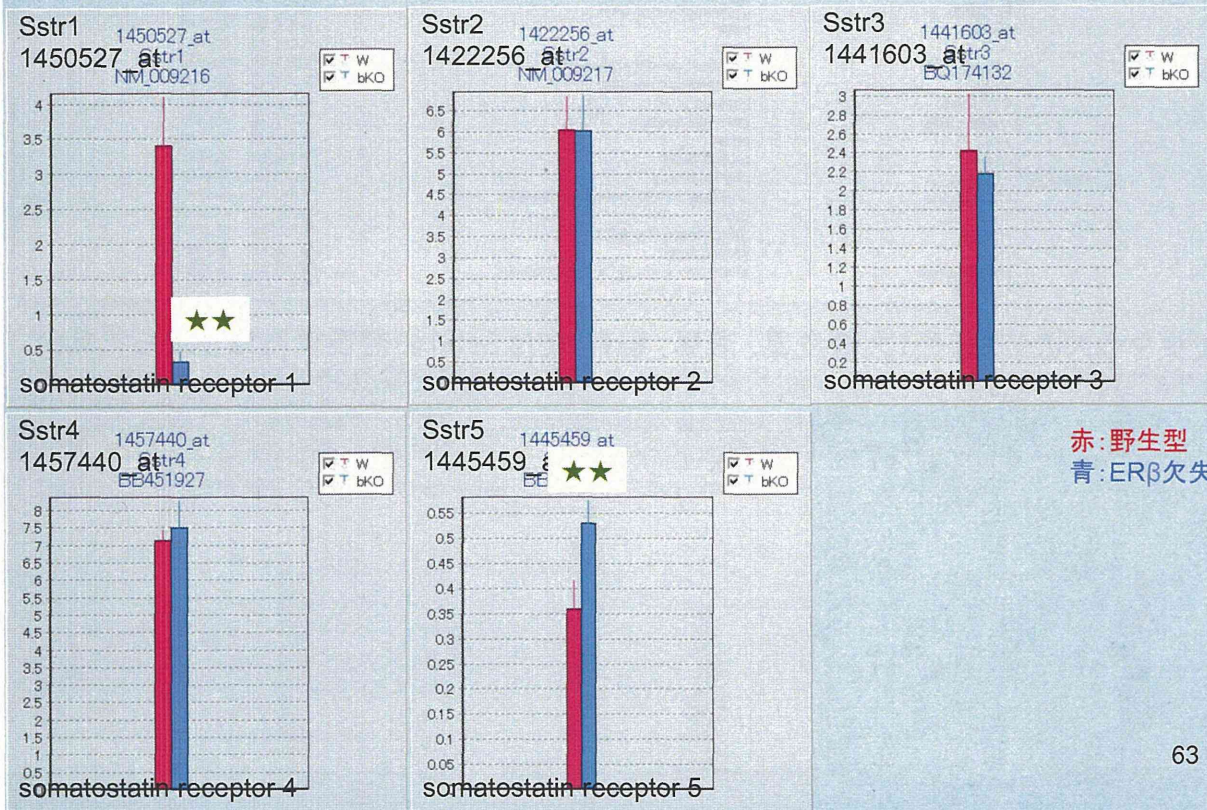


エストロゲンは、脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)ではER α ではなく、ER β を介してSstr1の発現制御することが示唆された

ソマトスタチン遺伝子の発現は、野生型とER β 欠失マウスとの間に有意差なし:
ER β 欠失マウスにてSstr1の発現が減少しているも、ソマトスタチンの機能に変化はない可能性がある



ERβ 欠失マウスにおけるSstrサブタイプの発現変動 大脳皮質



Sstr1欠失マウスの報告: 詳細な表現型は未報告
アゴニスト適用時にGH遊離反応が起きない事のみ

FEBs Letters 462 (1999) 464-466

FEBs 23013

Somatostatin receptor subtype 1 modulates basal inhibition of growth hormone release in somatotrophs

Hans-Jürgen Kreienkamp^a, Ercan Akgün^a, Hans Baumeister^b, Wolfgang Meyerhof^b, Dietmar Richter^{a,*}

ソマトスタチンがSstr1を介してシナプス伝達を抑制する(海馬スライス、Sstr1欠失マウス利用)

JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY | 2009 | 111 | 1466-1477

doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.01471.x

Functional effects of somatostatin receptor 1 activation on synaptic transmission in the mouse hippocampus

Maurizio Cammalleri,^{*1} Davide Martini,^{*1} Anna Maria Timperio[†] and Paola Bagnoli^{*}

→ERβ 欠失マウスでは、Sstr1の発現低下によりソマトスタチンの機能が抑制され、シナプス伝達に影響が生じる可能性がある:

脳3部位での遺伝子発現解析では、海馬・脳幹でシナプス伝達への影響を示唆する遺伝子発現変動は認められず、この可能性は低いと考える。