

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。

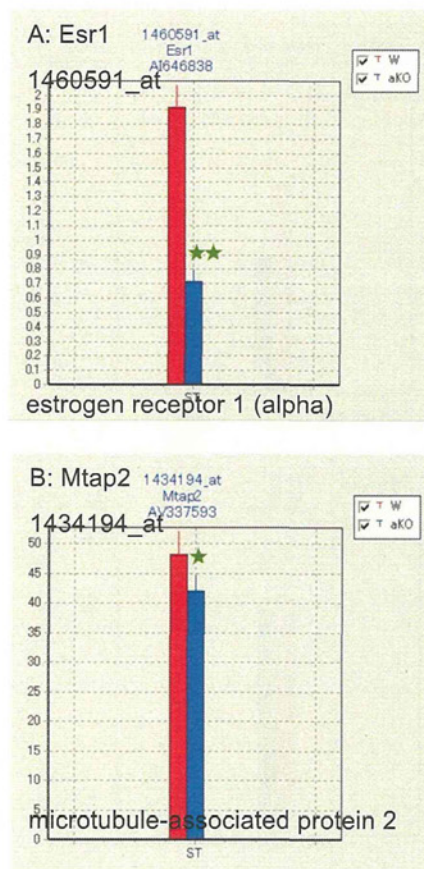


図 7 脳幹における、Esr1 (A) 及びニューロンマーカー Mtap2 (B) 遺伝子の発現変動
 野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、
 平均値 $\pm$ 標準偏差)

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。

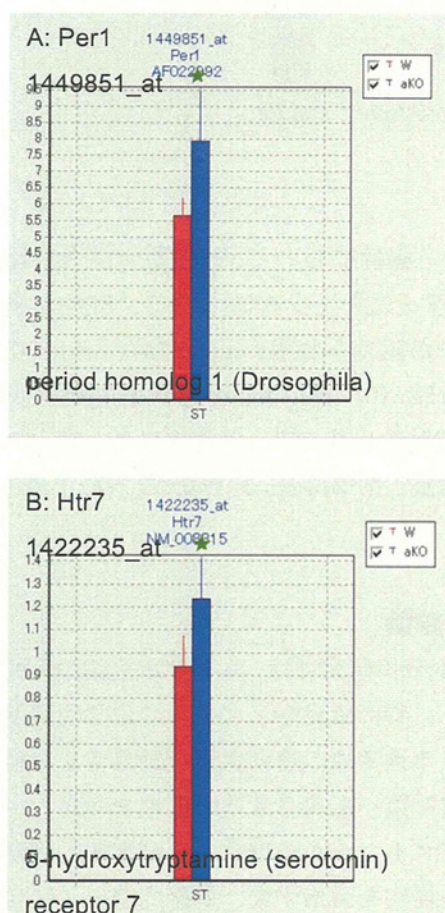


図 8 脳幹にいて、野生型マウスと比較し ER α 欠失マウスにおいて、有意に発現増加が認められた遺伝子、Per1(A) 及び Htr7(B) 遺伝子の発現変動

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、Gabrb2 及び Ar 遺伝子について図 9 に示す。

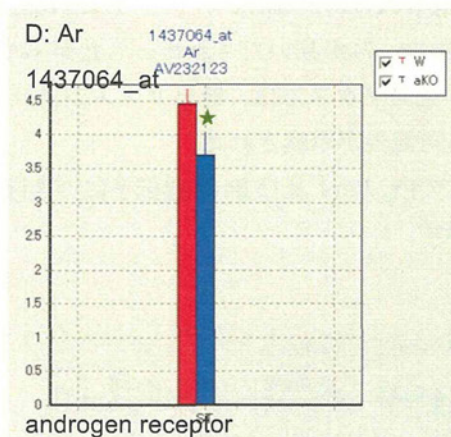
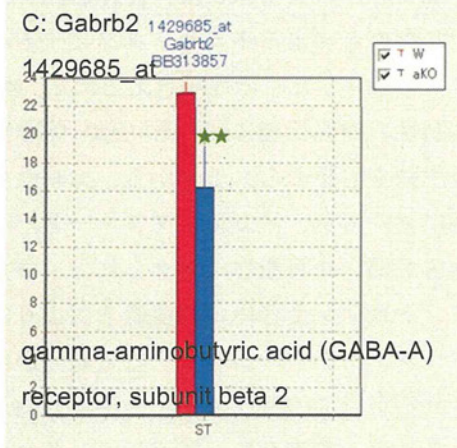
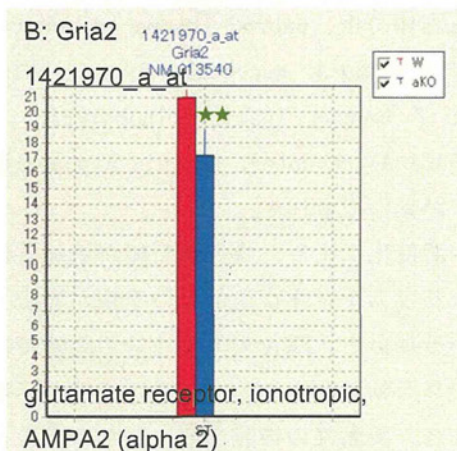
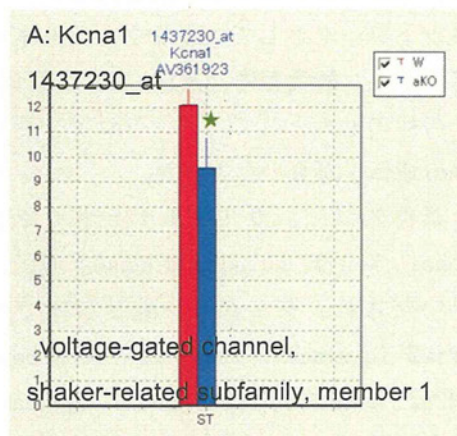


図 9 脳幹において、野生型マウスと比較し ER α 欠失マウスにおいて、有意に発現減少が認められた、Kcna1 (A)、Gria2 (B)、Gabrb2 (C) 及び Ar (D) 遺伝子の発現変動
野生型：赤、ER α 欠失マウス：青 (n=4、
平均値 $\pm$ 標準偏差、*:P<0.05, **: P<0.01)

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た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 ー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ー

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

ー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ー

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
→野生型マウスのものと比較・検討

⇔ 情動・認知行動解析の結果との比較検討

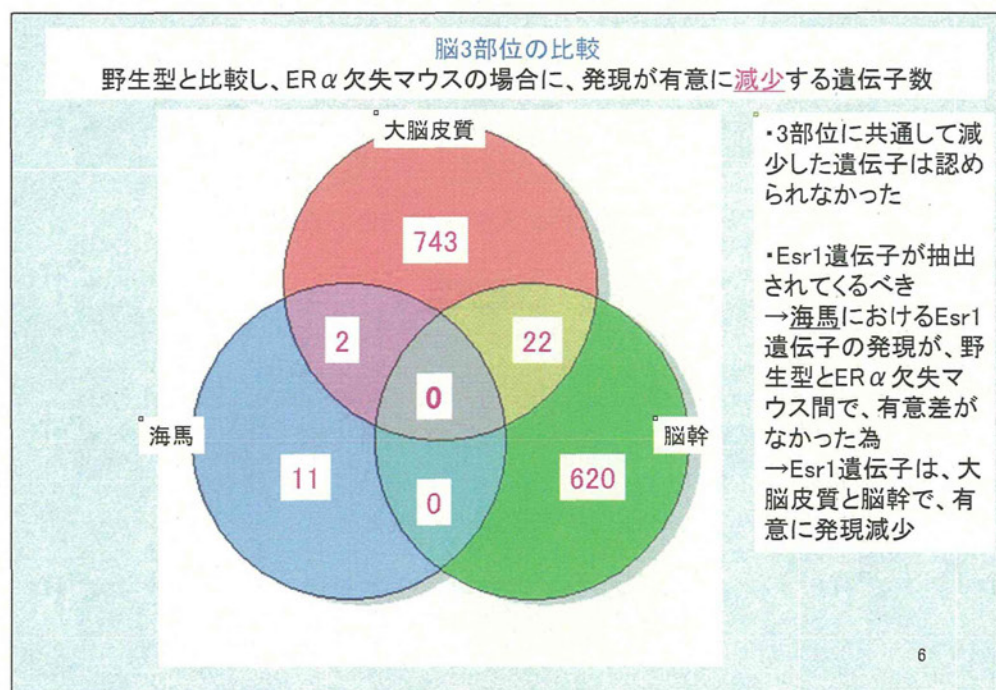
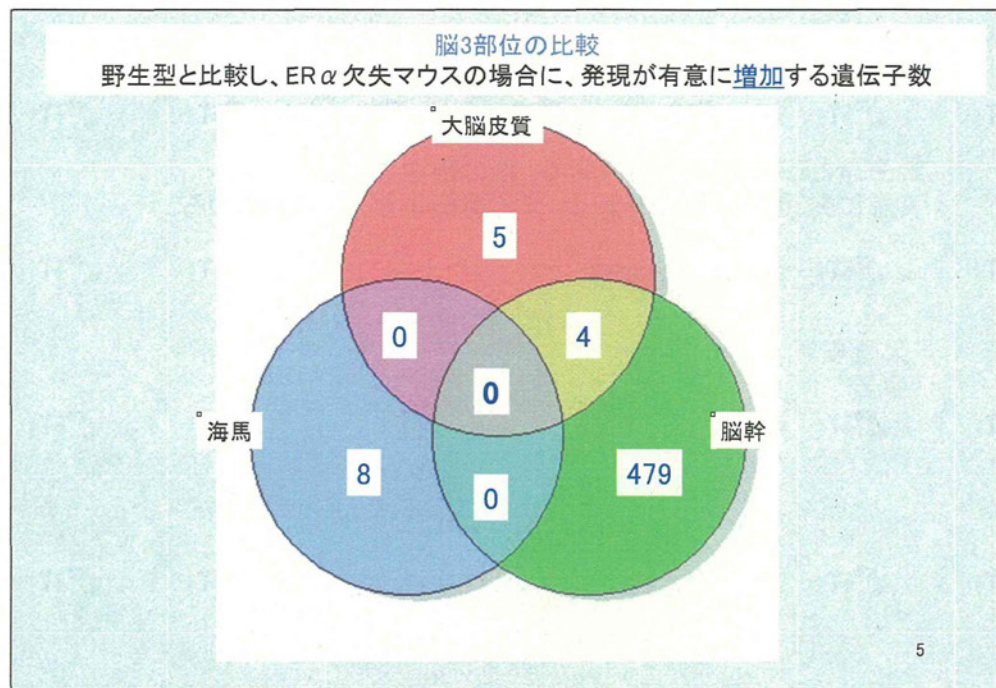
- ・ER α 欠失マウス: Pierre Chambon教授(フランス、ルイパスツール大学)より供与(野生型マウスとER α 欠失マウスは同腹のものを使用)
- ・遺伝子発現変動解析に際しては、15週齢の成熟期マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)(午前10時)(各n=4)を採取

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

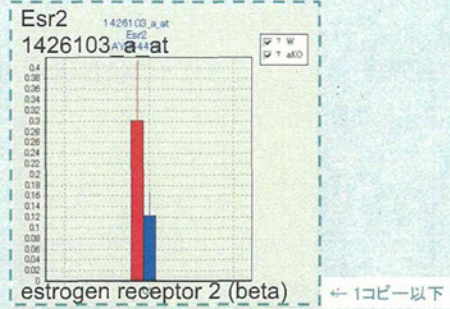
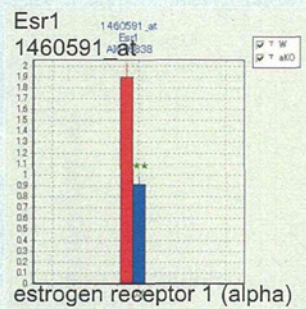
大脳皮質

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



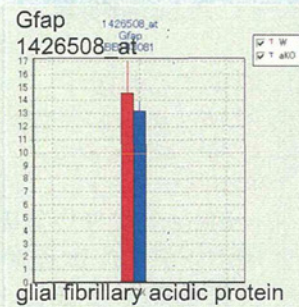
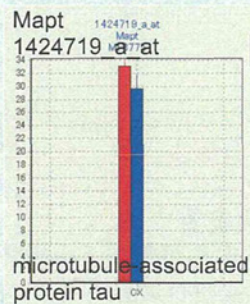
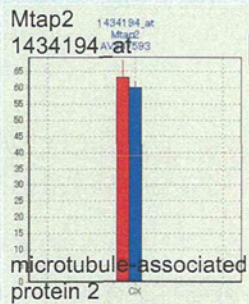
ER α の発現は有意に減少(半減)

9

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)



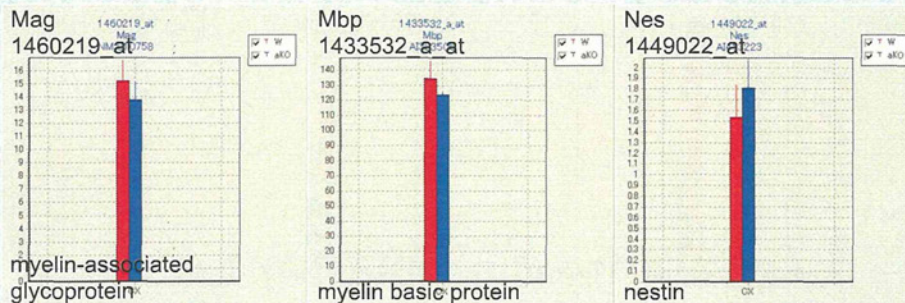
10

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

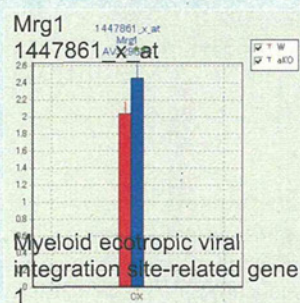
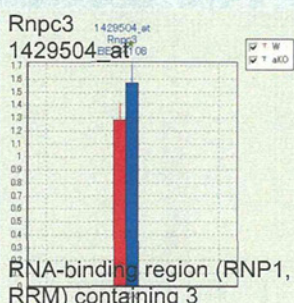
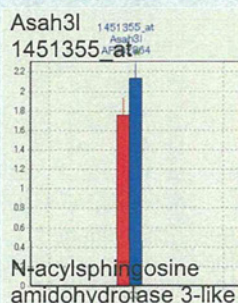
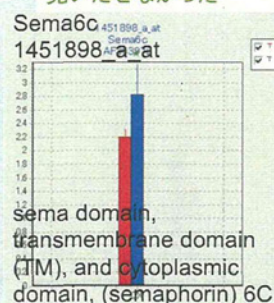
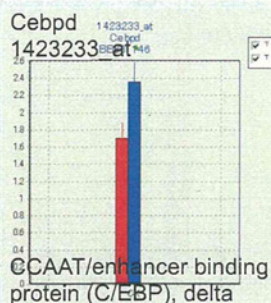
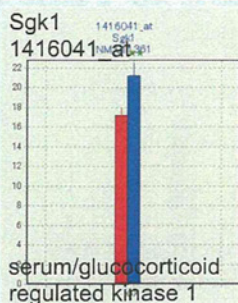
減少する遺伝子：

- ・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

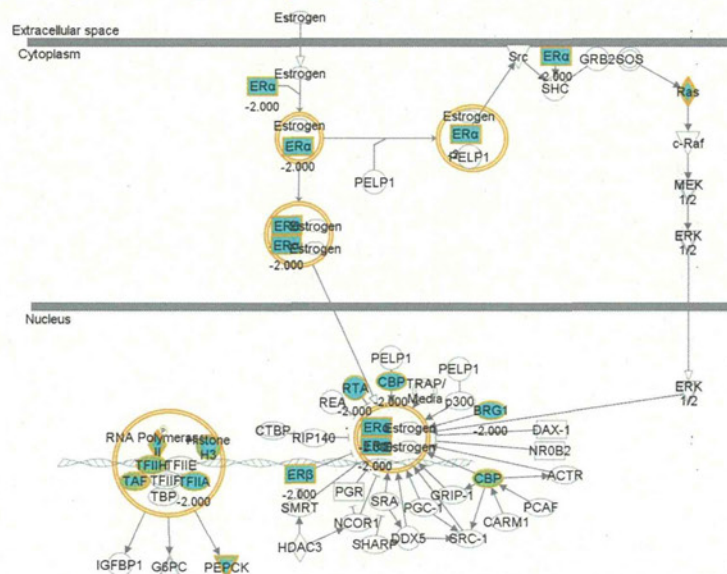
シグナルネットワークは見いだせなかった



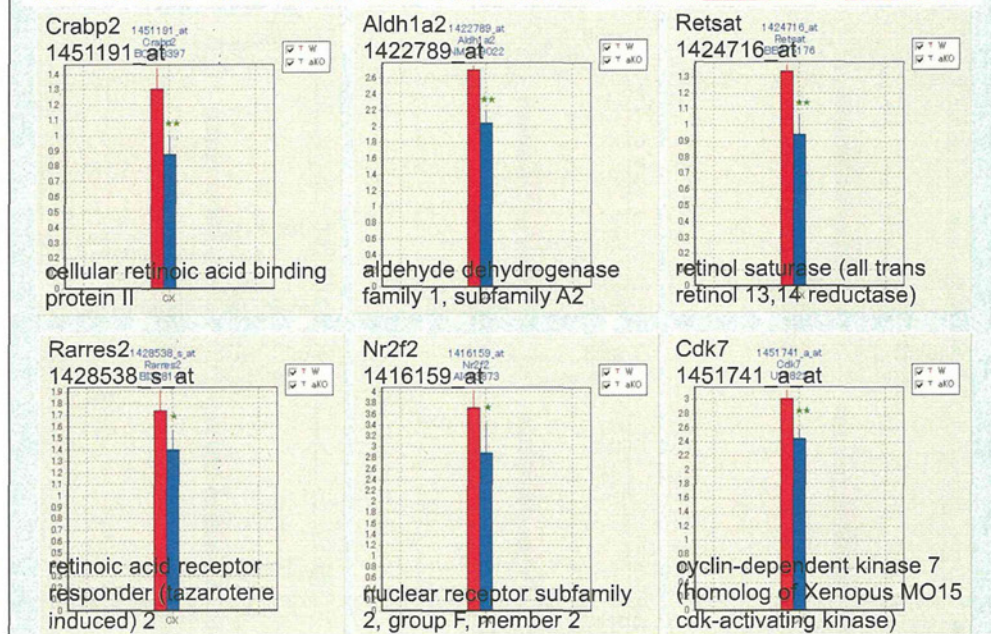
Ingenuity Pathways Analysis (IPA) (Ingenuity Systems Inc.)

Estrogen Receptor Signaling

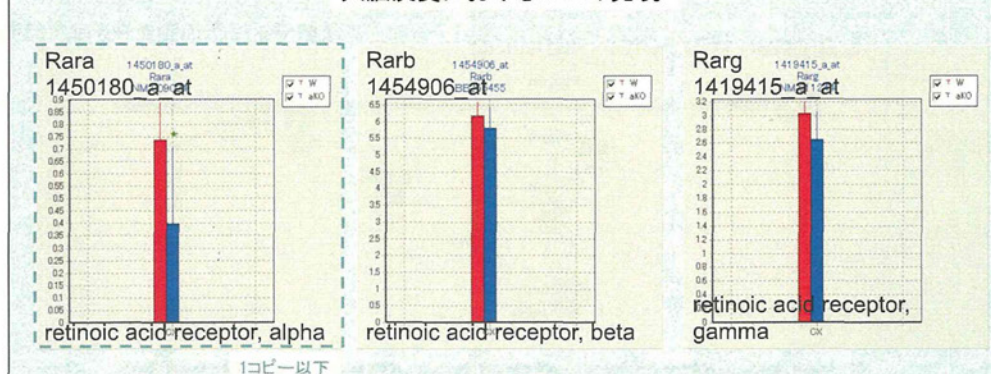
本比較解析手法の妥当性を示す結果



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

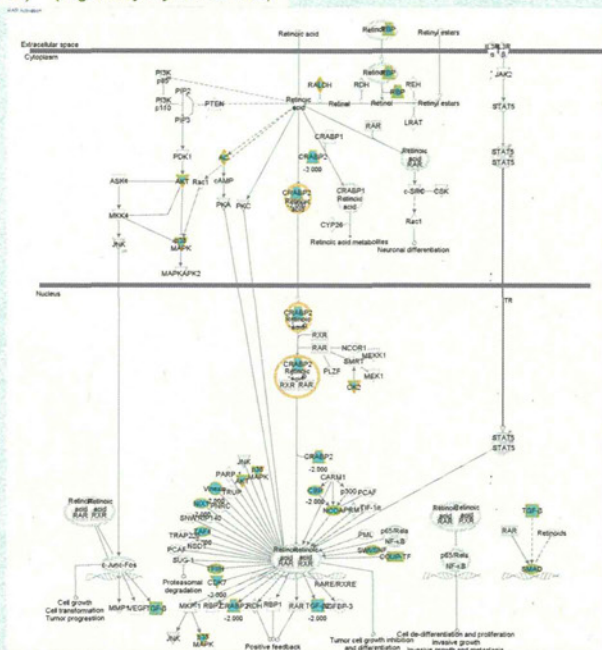


大脳皮質におけるRARの発現

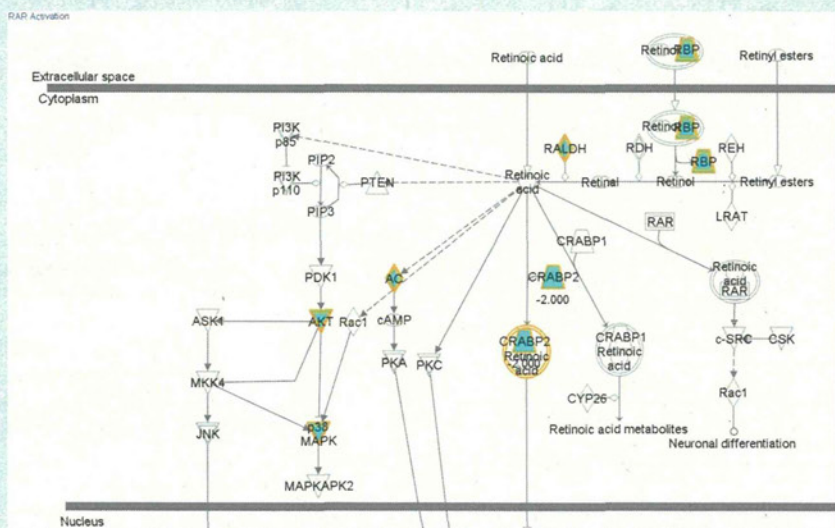


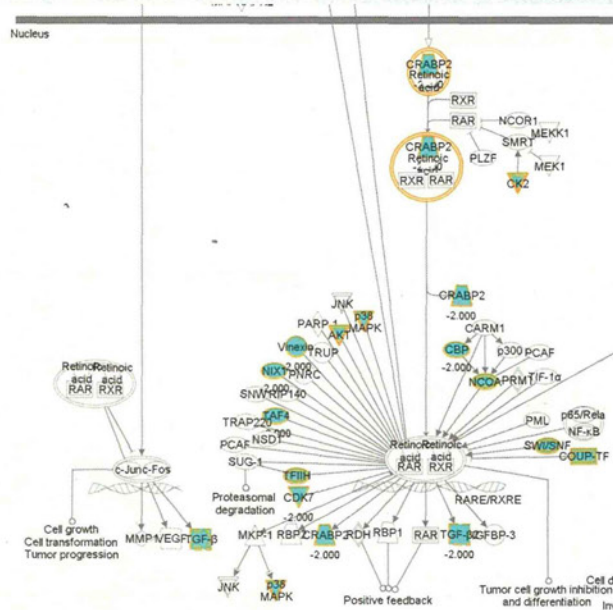
1コピー以下

RAR Activation



RAR Activation





Namato et al. *Molecular Brain* 2012, **5**:8
http://www.molecularbrain.com/content/5/1/8

Molecular Brain

RESEARCH

Open Access

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

Masanori Nomoto^{1,2}, Yohei Takeda¹, Shusaku Uchida¹, Koji Mitsuda¹, Hatzume Enomoto¹, Kaori Saito¹, Tesu Choi¹, Ayako M Watabe^{4*}, Shizuka Kobayashi¹, Shojiro Murashige⁴, Toshiya Marabe³ and Satoshi Kida^{1,2*}

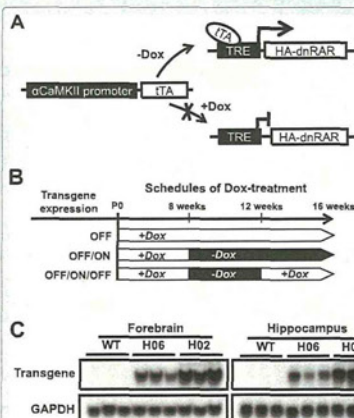
Abstract

Background: Retired signaling pathways mediated by intracellular adenosine triphosphate (ATP) receptor (P2U1R) in neurons have been shown to play a role in hippocampal long-term potentiation (LTP) and memory. However, the role of the P2U1R signaling pathway in learning and memory at the behavioral level has not been well characterized in the adult brain. We have shown earlier that for M-KAR in hippocampus, dependent on learning and memory, the core of study is the reticular brain. It is in which the expression of *Adenosine triphosphate* (ATP) and *Adenosine triphosphate* (ATP) is regulated brain using a *Adenosine triphosphate* transporter *factor* and analyzed the effects of M-KAR loss.

Results: The expression of *dnRAR* in the forebrain down-regulated the expression of *RAR β* , a target gene of *RAR*/ROR, indicating that *dnRAR* mice inhibit dysfunction of the *RAR*/ROR signaling pathway. Similar with previous findings, *dnRAR* mice displayed impaired LTP and AMPA-mediated synaptic transmission in the hippocampus. More importantly, these mutant mice displayed impaired hippocampus-dependent spatial recognition and spatial memory. However, these defects of LTP and memory performance were rescued by stronger conditioning stimulation and spaced training, respectively. Finally, we found that pharmacological blockade of *RAR* in the hippocampus impairs social recognition memory.

Conclusions: From these observations, we concluded that the RAR/RGK signaling pathway greatly contributes to learning and memory, and LTP in the hippocampus in the adult brain.

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



- ・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

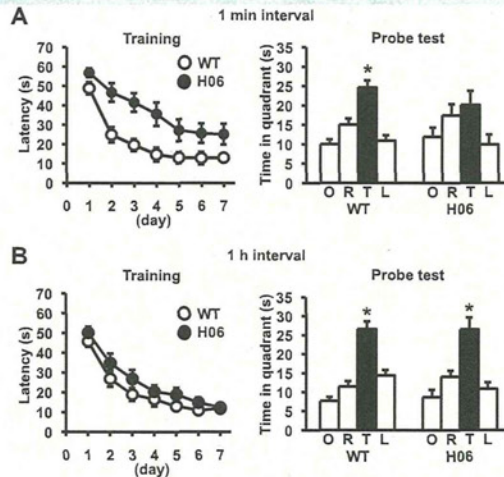


Figure 4 Impaired spatial memory in dnRAR mice and its rescue by spaced training. (A) Escape latencies during training with a 1 min interval (left panel; WT, $n = 18$; H06, $n = 12$). Data are indicated in blocks of 2 trials. Probe test at day 8 (right panel). * $p < 0.05$ compared with the other 3 quadrants.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

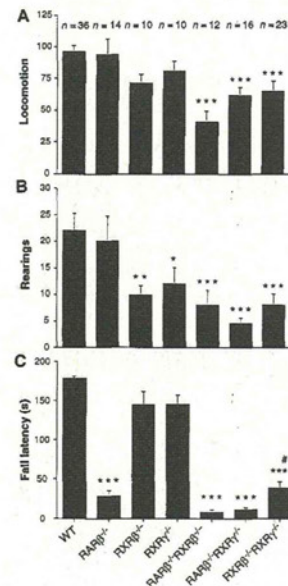
RAR β -RXR β , RAR β -RXR γ , RXR β -RXR γ ダブルミュータントマウスは、自発運動能が低下

Impaired Locomotion and Dopamine Signaling in Retinoid Receptor Mutant Mice

Wojciech Kręzel, 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.



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

© 2009-2013 Ingenuity Systems, Inc. All rights reserved.			
Upstream / Other			
	Molecule T Predicted P Activation Z Notes	p-value of Target molecules in dataset	
HNF4A	transcripto	0.055 bias	7.98E-08
ABCB8	transporter	0.633	9.05E-05
HTT	transcripto		0.27E-04
[Retinoic acid]	complex		2.80E-02
			KAT5.TGFBR2

THE JOURNAL OF DOCUMENTATION
© 2001 by The Association for Documentation and Metadata Studies, Inc.
Vol. 56, No. 5, June/September 2001, 551B-552B, 2001
Printed in U.S.A.

Cellular Retinoic Acid-binding Protein II Gene Expression Is

Received for publication, March 12, 2003, and in revised form, June 3, 2003.
Published, JBC Papers in Press, July 3, 2003; DOI 10.1074/jbc.M302554200.

Xiao-Hong Li and David E. Ongi

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

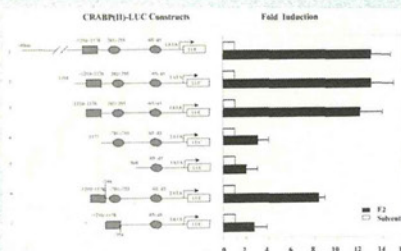


Fig. 4. Identification of regions required for X_{m} -stimulated transcription. Different constructs of the rat *GHGRP* upstream region (indicated) were cloned into the luciferase reporter plasmid pGL3-Basic, and either as described under 'Experimental Procedures' (SECT 2) or were introduced with the pGL3-TK vector construct (1:1) and EF expression plasmid (1:1), together with pRL-TK, into an intact rat cell. (a) Treatment of cells with or without X_{m} (100 nM) for 24 h. Luciferase activity was measured in 50% fraction. (b) Cells are exposed to 100 ng/ml X_{m} relative to cells treated with solvent alone, and on the average of three experiments this ratio between the two was 20%.

23

0143-769X/99/001.00/0
Endocrine Reviews 20(3): 358-417
Copyright © 1999 by The Endocrine Society
Printed in U.S.A.

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 $\pm$ 2.5	84.3 $\pm$ 12.5 ^a	11.8 $\pm$ 3.4	12.9 $\pm$ 3.4
Progesterone (ng/ml) ^b	2.3 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 1.1	0.5 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.1
Testosterone (ng/ml)	0.4 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.6	9.3 $\pm$ 4.0	16.0 $\pm$ 2.3
Anterior pituitary				
LH (ng/ml)	0.3 $\pm$ 0.04	1.7 $\pm$ 0.3 ^a	2.4 $\pm$ 1.2	3.7 $\pm$ 0.7
FSH (ng/ml)	4.9 $\pm$ 0.6	5.4 $\pm$ 0.7	26.0 $\pm$ 1.4	30.0 $\pm$ 1.1
PRL (ng/ml)	18.8 $\pm$ 10.7	3.5 $\pm$ 1.3	nd	nd

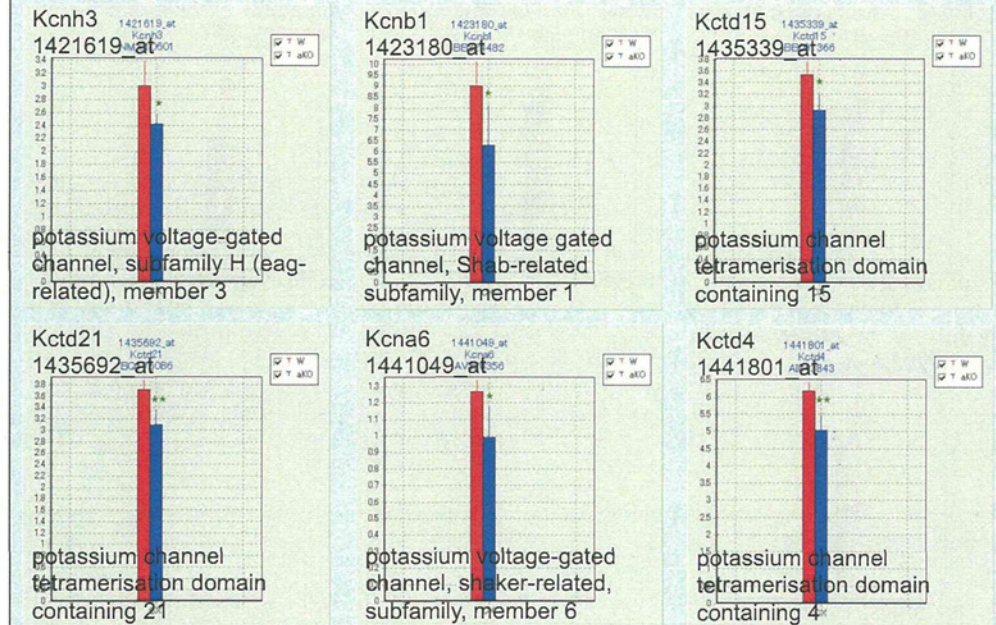
nd, Not determined.

^a *t* test, wild-type vs. ERKO, *P* < 0.001.

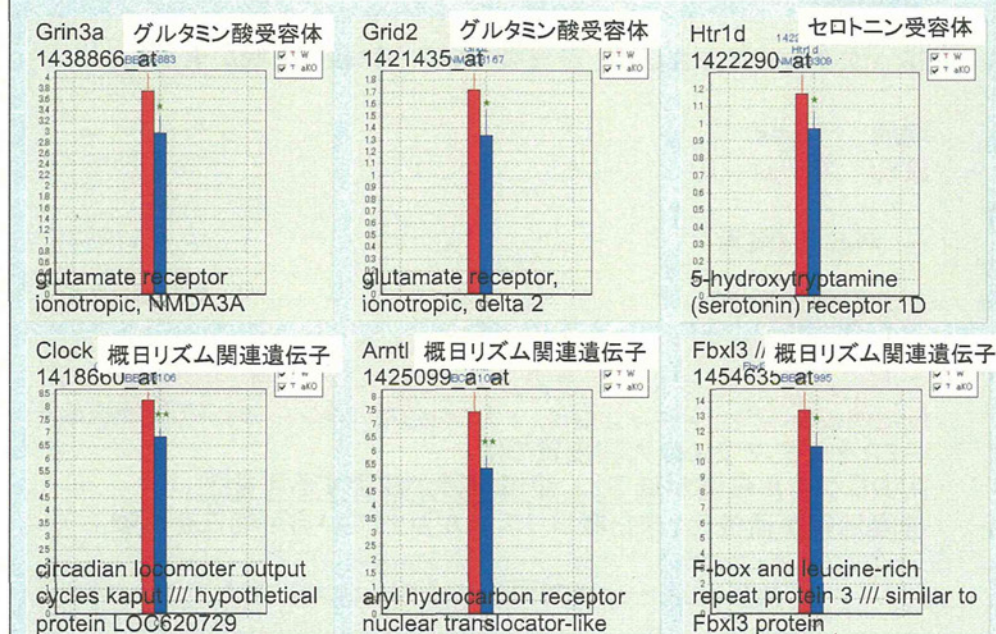
^b These values in the female are different than those reported in Ref. 123, which were carried out on pooled sera. The values above are the means from assays on individual samples and therefore are more likely to reflect the true levels in the two genotypes.

24

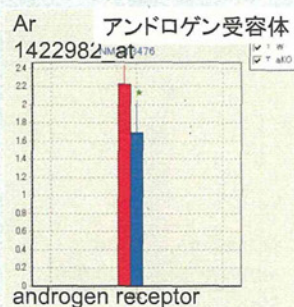
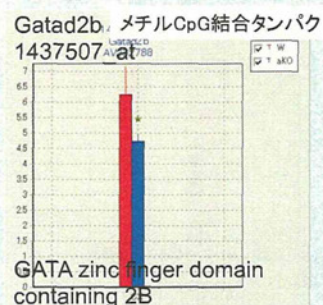
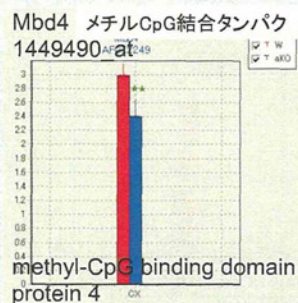
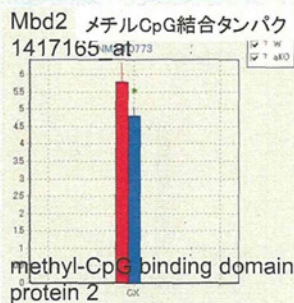
大脳皮質において、発現が有意に減少するカリウムチャネル遺伝子



大脳皮質において、発現が有意に減少する遺伝子



大脳皮質において、発現が有意に減少する遺伝子



27

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し、記憶障害が誘発する可能性、
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

28

野生型とER α 欠失マウスとの比較

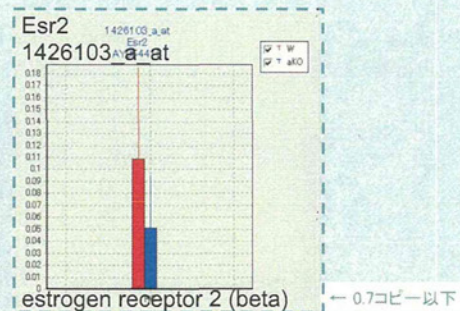
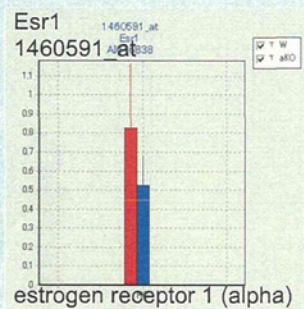
海馬

29

海馬

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 の発現量は、野生型とER α 欠失マウスとで同程度 (有意差なし)

30