

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Molecular analysis of the mouse brain exposed to chronic mild stress: The influence of hepatocyte nuclear factor 4 α on physiological homeostasis

(慢性弱ストレス暴露下におけるマウス脳の分子生物学的解析～うつ病と生理的恒常性の関連性について～)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御 系

神経精神医学 (指導教授 松永 寿人)

氏 名 井窪 薫

【背景】

うつ病は、抑うつ気分等の精神症状のみならず、免疫異常、ホルモンや糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞、脳梗塞などの身体疾患と密接に関連することが指摘されている。以前、我々は慢性弱ストレス暴露処置を施したうつ病モデルマウスを使用し、前頭前野における多角的遺伝子解析を行った。その結果、Hepatocyte nuclear factor 4 alpha (*Hnf4 α*) が生理的恒常性と関連する様々な遺伝子を制御する中心的な因子の一つである可能性が示唆された。今研究では、前頭前野においてうつ病を引き起こす原因遺伝子の検索と臨床応用化をするために、*Hnf4 α* により制御され、かつ血清で測定可能な分子を探す目的で行った。

【方法】

我々は以前マイクロアレイ、reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR)にて前頭前野の包括的な遺伝子解析を行った。今実験では、それらのマイクロアレイの結果をさらに web-based bioinformatics analysis tools: network explorer of Ingenuity Pathway Analysis を使用し、遺伝子解析を行う。さらにタンパク発現の検証を行うために前頭前野、視床、海馬にてウェスタンブロット法を行った。

【結果】

我々は包括的な遺伝子解析より 5 つの遺伝子がうつ病を引き起こす可能性がある遺伝子として抽出されたが、そのうち *Hnf4 α* に制御されているのは 4 個であった。また S100 calcium-binding protein A9 (*S100a9*)と Alpha-2-HS-glycoprotein (*Ahsg*)が既に臨床で使用されている遺伝子として抽出された。これらの遺伝子は前頭前野、海馬にてストレス処置群にて有意に上昇していた。

【考察】

我々の結果から、*S100a9* と *Ahsg* を通してうつ病の進行とともに生理的恒常性にも影響が出ることで様々な病気の併発するメカニズムの一つとして *Hnf4 α* の密接な関りがある可能性が示唆された。また、今後これらの 2 遺伝子を測定比較することでこれらの疾患が併発するリスクを検討したい。