

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	井窪 薫
論文担当者	主 査 八木 秀司
	副 査 芳川 浩男
	副 査 中込 隆之
学位論文名	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～)
論文審査の結果の要旨 うつ病は出現頻度の高い精神疾患の1つである。病態として前頭前野、視床や海馬などの脳領域とうつ病と関連性が明らかにされているが、その遺伝的機序は不明な点が多い。また、うつ病は様々な身体疾患と関連することが指摘されている。申請者らはうつ病の病因メカニズムの探求のため、先行研究としてうつ病の動物モデルの1つである慢性弱ストレス処理を行ったマウスを用いて、前頭前野での遺伝子発現プロファイルの変化を検討し、Hepatocyte nuclear factor 4α (Hnf4α) が中心的な制御因子の1つであり、全身性疾患との関連を結びつける分子である可能性を見いだしていた。今回、申請者は、臨床応用を目指して、Hnf4α により制御され血清で測定可能なうつ病を引き起こす原因遺伝子の検索をおこなった。先行研究で行ったマイクロアレイの結果を用い、Ingenuity Pathway Analysis により前頭前野で機能的にうつ病と関連が報告されている遺伝子に絞った所、5 遺伝子が同定された。さらに、Hnf4α に制御され血清で検出可能な因子として、S100a9、Ahsg の二つが候補として同定された。この二つの遺伝子の前頭前野、視床、海馬での発現を RT-PCR 法により確認した所、Ahsg は視床で発現が有意に上昇しており、S100a9 は海馬で発現が低下していた。蛋白の発現について Western blotting 法を用いて検討した結果、S100A9 は前頭前野、海馬で有意に上昇しており、AHSg は前頭前野で有意に上昇していた。以上の結果より、申請者は、S100a9 と Ahsg を通してうつ病の進行とともに生理的な恒常性に影響が出ることで、うつ病と様々な病気を併発するメカニズムの1つとして Hnf4α との密接な関わりがある可能性を見いだした。 本研究は、うつ病と全身疾患の関連性において有意義な知見を提供するもので有り、学位に値すると判断される。	