

論 文 内 容 要 旨

題目 Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment

(リチウム投与後における白血球遺伝子発現のマイクロアレイ解析)

著者 Shinya Watanabe, Junichi Iga, Akira Nishi, Shusuke Numata, Makoto Kinoshita, Kumiko Kikuchi, Masahito Nakataki and Tetsuro Ohmori

平成 26 年発行

Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental に掲載予定

内容要旨

リチウムは双極性障害や治療抵抗性うつ病などの気分障害の治療薬として使用されているが、正確な機序は未だ明らかになっていない。申請者らは、リチウムの分子生物学的作用機序を明らかにすることを目的として、健常人に炭酸リチウムを投与し白血球遺伝子発現の変化をマイクロアレイの手法を用いて解析した。

精神疾患の既往のない 8 名の健常成人男性を対象とし、炭酸リチウムを経口投与した。血中濃度を測定しながら 0.6mEq/L に達するまで投与量を増量し、開始から 2 週間内服を継続した。内服開始前、1 週間後、2 週間後、中止 2 週間後の計 4 点で末梢血の採取を行い、白血球数と白血球分画を測定し、白血球 mRNA を抽出してマイクロアレイを用いて mRNA 発現量の解析を実施した。いくつかの候補遺伝子についてはリアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析も実施した。マイクロアレイのデータは GeneSpring GX 11.5.1 を用いて解析した。±2-fold より大きな変化があった 134 遺伝子 (上昇 80 遺伝子、減少 54 遺伝子) を用いて、Gene Ontology 解析および Pathway 解析を行った。リアルタイム PCR で得られたリチウム投与前後の遺伝子発現の変化は Wilcoxon matched-pairs signed rank test による検定を行った。

その結果、Gene Ontology 解析ではストレスや刺激への免疫応答に関わる遺伝子発現が上昇し、感染や細胞傷害に関わる遺伝子発現は減少していた。Pathway 解析では Interleukin-6 (IL6) pathway, Inhibitor of differentiation

様式 (8)

(ID) pathway, methane metabolism pathway が変化していた。リアルタイム PCR により、IL6 pathway 中にある FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog 遺伝子の発現が有意に増加していること、IL6, suppressor of cytokine signaling 3, jun proto-oncogene の 3 つの遺伝子の発現が有意に減少していること、また methane metabolism pathway 中の myeloperoxidase 遺伝子の発現が有意に減少していることを確認した。

本研究の結果からリチウムが末梢血白血球中の遺伝子発現を有意に変化させることがわかった。Gene Ontology 解析では炎症や細胞死の制御と関連することが示唆され、pathway 解析では IL6 pathway, ID pathway, methane metabolism pathway が関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1215 号	氏名	渡部 真也
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 六反 一仁 副査 井本 逸勢		

題目 Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment
 (リチウム投与後における白血球遺伝子発現のマイクロアレイ解析)

著者 Shinya Watanabe, Junichi Iga, Akira Nishi, Shusuke Numata, Makoto Kinoshita, Kumiko Kikuchi, Masahito Nakataki and Tetsuro Ohmori
 平成 26 年発行
 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental に掲載予定
 (主任教授 大森哲郎)

要旨 リチウムは双極性障害や治療抵抗性うつ病などの気分障害の治療薬として使用されているが、その作用機序は未だ不明確である。申請者らは、リチウムの分子生物学的作用機序を明らかにすることを目的として、健常人に炭酸リチウムを投与し、白血球遺伝子発現の変化をマイクロアレイの手法を用いて解析した。
 精神疾患の既往のない 8 名の健常成人男性を対象とし、炭酸リチウムを経口投与した。血中濃度を測定しながら 0.6 mEq/L に達するまで投与量を増量し、開始から 2 週間内服を継続した。内服開始前、1 週間後、2 週間後、中止 2 週間後の計 4 点で末梢血の採取を行い、白血球数と白血球分画を測定し、白血球の RNA を抽出してマイクロアレイを用いて mRNA 発現量の解析を実施した。いく

つかの候補遺伝子についてはリアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析も実施した。マイクロアレイによる解析において 2 倍以上変化した 134 遺伝子(発現上昇 80 遺伝子、発現低下 54 遺伝子)を用いて、Gene Ontology 解析および Pathway 解析を行った。なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

その結果、Gene Ontology 解析ではストレスや免疫応答に関わる遺伝子発現が上昇し、感染や細胞傷害に関わる遺伝子発現は低下していた。Pathway 解析では Interleukin-6 (IL6) pathway, Inhibitor of differentiation (ID) pathway, methane metabolism pathway が変化していた。リアルタイム PCR により、IL6 pathway 中にある FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog 遺伝子の発現が有意に増加していること、IL6、suppressor of cytokine signaling 3、jun proto-oncogene の 3 つの遺伝子の発現が有意に減少していること、また methane metabolism pathway 中の myeloperoxidase 遺伝子の発現が有意に減少していることを確認した。

以上の結果は、リチウムが末梢血白血球中の遺伝子発現を変化させることを示している。その変化は、Gene Ontology 解析から炎症や細胞死の制御と関連し、Pathway 解析から IL6 pathway, ID pathway および methane metabolism pathway と関連することが示唆された。これらはリチウムの分子生物学的作用機序解明の一助となる新たな知見であり、学位授与に値すると判定した。