

論文の要約

報告番号	甲医第1215号	氏名	渡部 真也
学位論文題目	Microarray analysis of global gene expression in leukocytes following lithium treatment		
論文の要約			
<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 (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。</p> <p>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。</p>			