

夏の学校 2008年7月21日

「脳神経シナプスでの局所ニューロステロイド合成と記憶学習モジュレーションの対応」

海馬記憶学習と女性・男性ホルモンやストレスホルモンの作用

(感情・精神を揺るがすニューロステロイド)

東京大学大学院・総合文化研究科・広域科学専攻 川戸佳

1. 【背景】

私は、生体膜の分子運動→膜蛋白の運動測定による電子伝達で駆動されるエネルギー合成・薬物代謝・ステロイド合成→脳の記憶・情動を制御するステロイドホルモン、というような経路で、脳の研究にたどり着きました。近年は記憶学習の中核である大脳の海馬を中心にすえて、神経伝達に対する女性・男性ホルモンやストレスホルモンの研究をしています。体ではステロイドホルモンはペプチドホルモンと勢力を二分する情報伝達物質なのに、脳では存在しないと長く信じられてきたので、この未開の分野を開拓し確立するのが目標です。古い分類では神経内分泌学に相当します。神経内分泌学の常識では、ステロイドホルモンは性腺や副腎皮質で合成されて、血流に乗って標的である脳（特に性中枢である視床下部など）に到達して作用する、というふうに信じられてきました。これに対して我々は新しい展開として、(A) 高次脳機能の記憶を司る海馬は独自に、コレステロールから女性・男性ホルモンを合成する（♂♀にかかわらず）、(B) 女性ホルモンは、神経シナプスに存在する女性ホルモン受容体に作用し、神経伝達や神経シナプス回路の配線を1時間ほど急性的に変動させる（頭が良くなる）、ことなどを明らかにしました。(C) 一方、海馬はストレスセンサーであり、ストレスホルモンの最大の標的なので、急性ストレスやうつ病の研究の中心となっています。内分泌という古い概念に対して、神経局所分泌学/神経シナプス分泌学という新しい概念を提案しています。

2. 【脳ステロイドホルモンは体のステロイドとどのように違うか】

コレステロールはメタボ病の原因となるような体に悪いばかりものではなく、細胞情報伝達に重要な物質です。生体の膜を形成する物質であるとともに、ラフトを構成し、細胞膜の情報伝達の起点となっています。コレステロールはペプチドホルモンと勢力を二分するステロイドホルモンの素です。我々は脳内で「コレステロール→プレグネノロン→DHE→テストステロン→エストラジオールに到る、女性ホルモン合成経路や、テストステロン→ジヒドロテストステロンという男性ホルモンの代謝経路」を見つけました。これらの性ホルモン合成活性は、♂と♀の海馬の差が小さく、♂も女性ホルモンを合成し、♀も男性ホルモンを合成する、という具合に体とは非常に違います。また作用も体の場合とは大

大きく異なります。詳しくは当日話しますが、ステロイドホルモンの脳作用では、以下のよう
に面白い問題が一杯ありますので、考えてみてください。

Qes 1) 生まれて性別がついていない赤ん坊がいます。体と脳に別々に女性ホルモンを注射
しましょう。さて体は♂♀どちらに？ 脳は♂♀どちらになるでしょう？

Qes 2) 女性の体では、女性ホルモンが男性ホルモンよりずっと多いと思いませんか？
女性の性格を決めるのは女性ホルモンか？男性ホルモンか？

Qes 3) お母さんの子宮の中で男性ホルモンが多すぎると、自閉症になる？

Qes 4) 毎朝目が覚めるのは、ストレスホルモンが朝を告げるから？ 明日予定があるとき
は、目覚まし時計が鳴る前にちゃんと時刻どおりにおきるのは、なぜ？

Qes 5) 環境ホルモンは本当に効くのか？ 性転換を起す？記憶を良くする？悪くする？

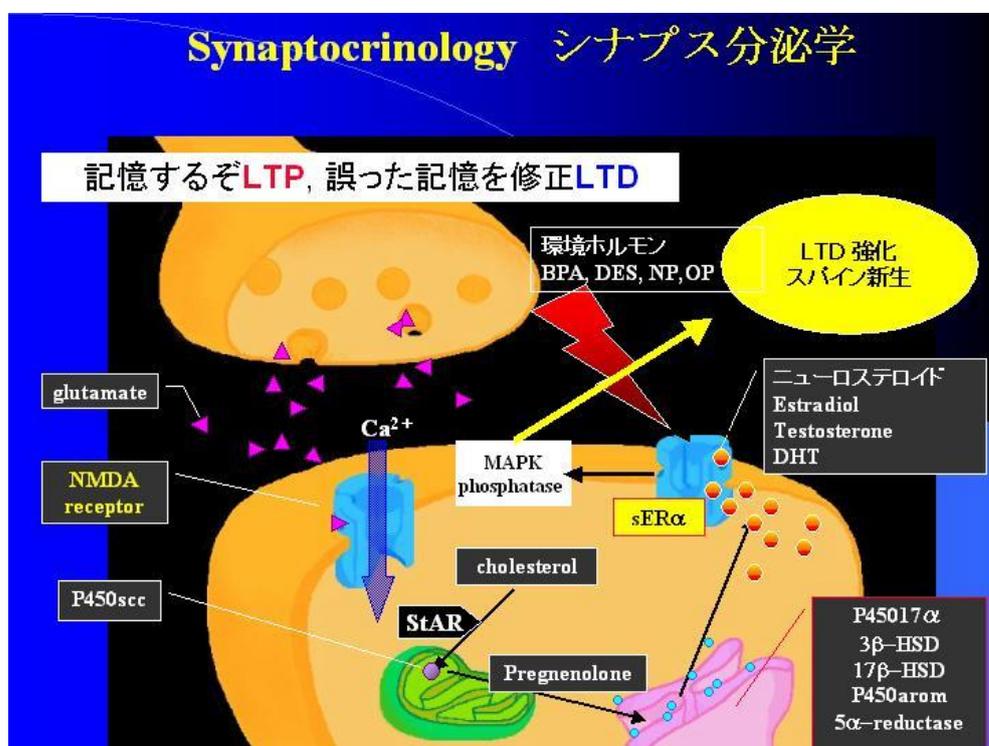


図 海馬での女性ホルモンの合成と神経伝達制御の機構： 女性ホルモンは、神経シナプ
スや近傍に存在するシトクロム P450 などの酵素により局所的に合成される。合成された後、
同じ神経のシナプスに存在する受容体 ERαを介して、Erk MAP kinase や phosphatase などを
活性化し、スパイン新生や長期抑圧 LTD の強化などの急性的なモジュレーションをひきお
こしている。もちろん従来型の核受容体 ERαを介する遅い genomic 作用もある。