

研究課題		脳海馬が合成する男性・女性ホルモンによる記憶シナプスの急性的制御
報告の概要	研究目的 および 研究概要	<p>近年、脳が合成する男性ホルモン（テストステロン, T）や女性ホルモン（エストラジオール, E2）の脳内濃度が上昇すると、脳の認知機能が改善することが示されてきている。本研究では、その作用メカニズムを神経シナプスに存在する男性・女性ホルモンの膜上受容体及びその下流の多種類の蛋白キナーゼ群に着目して明らかにする。また、性ホルモンレベルを増加させることで、認知機能に改善効果をもたらす方法を探求する。</p> <p>研究方法としては主に、共焦点レーザー顕微鏡でラットやマウスの海馬スライス中の神経シナプスの3次元画像解析を行って、神経シナプスの増減や形態変化を調べることで、これらの分子機構を解析する。</p>
	研究の結果	<p>オスラットの海馬スライスに対して、男性ホルモンであるジヒドロテストステロン（DHT）を作用させると、ホルモン枯渇状態の Control スライスに対して、DG 領域における神経細胞の樹状突起スパイン（後シナプス）の密度がおよそ 1.3 倍増加するという結果が得られた。この結果は、海馬 DG 領域にも男性ホルモン受容体 AR が存在している可能性を示唆している。そこで AR のアンタゴニスト存在下で DHT を作用させる実験を行った。さらに、LIM kinase や MAP kinase, Protein kinase A (PKA), Protein kinase C (PKC), PI3 kinase, Src kinase, JNK の阻害剤存在下で DHT を作用させる実験を行い DHT がスパインを増加させるメカニズムを検証した。また、男性ホルモンであるテストステロン（T）についても同様の実験を行った。これらの結果は現在、解析中であり、新しい知見が期待される。</p> <p>また、メスラットについても実験を行い、女性ホルモンであるエストラジオール（E2）がスパインを増加させるメカニズムについて雌雄で違いがあるかを検証した。</p>
	研究の考察・反省	<p>海馬 DG 領域では、女性ホルモン受容体 ER は発現が確認されているが、男性ホルモン受容体 AR は抗体染色法では確認されず、発現していないとされている。しかし、本研究により DG 領域においても男性ホルモン DHT によりスパインの増加が起こることが明らかとなり、DG 領域における男性ホルモン受容体 AR の発現の可能性が示された。</p> <p>現在、DG 領域における DHT によるスパイン増加のメカニズムと T の効果を AR のアンタゴニストと kinase の阻害剤を用いて検証しているが、実験の進行に対して解析が追い付いていないので、今後は解析に重点を置いて研究をまとめていきたい。</p>
研究発表 学会名 発表テーマ 年月日/場所	<p>※この欄は、本報告書提出時点で判明している事項についてご記入ください。</p> <p>第 22 回日本抗加齢医学会総会 脳海馬が合成する男性・女性ホルモンによるシナプスの急性的制御は記憶の書き込みに重要である 2022 年 6 月 17 日/大阪</p>	
研究成果物 テーマ 誌名 巻・号 発行年月日 発行所・者	<p>NEURO2022（第 45 回日本神経科学大会） 脳海馬が合成する男性・女性ホルモンは記憶シナプスをノンゲノミックに制御する Hippocampus-synthesized Androgen and Estrogen Non-genomically Modulate Synaptic Plasticity 2022 年 7 月 1 日/沖縄</p> <p>第 60 回日本生物物理学会年会 海馬が合成する男性・女性ホルモンやストレスホルモンは記憶学習を蛋白キナーゼ信号で制御する Kinase-dependent modulation of neuronal synapses by hippocampus-synthesized androgen, estrogen and stress hormone</p>	

	2022年9月29日／函館
--	---------------