

科学技術振興事業団 戦略基礎研究 「脳ニューロステロイド」

研究代表者：川戸 佳

研究課題： 脳ニューロステロイド作用を攪乱する環境ホルモン

研究領域： 内分泌攪乱物質

科学技術振興事業団 戦略的創造推進事業 CREST 内分泌攪乱分野
<http://www.jst.go.jp/kisoken/>
http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/intro/f_intro.html

1. 基本構想 環境脳・ニューロステロイド

我々の脳は、環境によって形作られる「環境脳」である。もちろん脳は発生時には、遺伝子によって基本型が作られるわけだが、神経シナプスの数が遺伝子の数より多いことからわかるように、環境からの入力(コミュニケーション・教育・生態系・ストレス)によって、日々神経回路は変化している。また現代社会では、脳神経の発達は多くの化学物質にさらされて、本来の発達とは異なる様相を呈していると思われる。近年社会的に話題になっている環境ホルモンは、この環境攪乱入力のひとつである。しかし、脳神経にどのような影響を及ぼすかは、全くといってよいほどわかっていない。本研究は、環境ホルモンが擬似女性ホルモンであることから、脳の女性ホルモン合成経路と作用経路に影響を与えることで、記憶学習・精神を攪乱する、と仮定して、これを解明することを目的としている。

これまでの我々の研究から、脳内ではチトクロム P450 系がニューロステロイド(女性・男性ホルモン、ストレスステロイドなど)を合成し、これは第4世代情報伝達物質で神経伝達に急性的に作用することが解明されつつある。脳神経細胞の情報伝達や神経ネットワーク構築は、ニューロステロイドや性器官・副腎から分泌される性ホルモン・ステロイドによって大きな制御を受けるので、女性ホルモン類似の環境ホルモン(ビスフェノール、DES、PCB、有機スズ、ダイオキシンなど)が、脳の記憶・学習や新生児期の神経ネットワーク構築に大きな攪乱を与えるはずであり、これを解析している。記憶学習の中心である海馬の神経シナプスに存在する受容体を經由して数分で効果を発揮する、急性効果(持続性有り)に重点を置いて解析している。発育期の脳での効果は

特に重要である。脳の性分化の決定にも脳内のステロイドが関与しているかもしれない。

本研究では、従来知られている核受容体を経由する慢性型の作用ではなく、神経シナプス(膜)に存在する受容体を経由して数分で効果を発揮する、急性効果(持続性有り)に重点を置いて解析している。エストラジオール(女性ホルモン)をはじめとするステロイド型ホルモンは海馬の神経シナプスで局所的に合成され、その神経シナプスのグルタミン酸受容体に作用する。海馬錐体細胞では、神経シナプスに存在するエストロゲン受容体(世界的には未知であるが、我々はこの存在をつかみつつある)を介して、NMDA 受容体に作用するであろう。また src や MAPK などのリン酸化経路を駆動しているであろう。ニューロステロイドの作用は、脳海馬の記憶学習の効率化/劣悪化に大きな役割を果たす。当然、核エストロゲン受容体を介した作用もあるが、これは数日かかり遅い。環境ホルモンは脳血液関門を越えて脳に到達し、脳に作用出来る。これは、体での肝臓などに比べて、脳での解毒酵素の活性が非常に低く、脳血液関門を越えて脳に到達する極わずかの環境ホルモンでも蓄積されるからである。

一方、鳥のさえずり中枢の新生に代表されるように、胎児/新生児期のみならず成熟した個体中の脳でも脳細胞は神経幹細胞から新生しており、この際エストラジオールが神経ネットワーク形成を促進する。従って、環境ホルモンは大人での脳ネットワーク形成をも攪乱するであろう。

(注)「神経内分泌学, Neuroendocrinology」: 現在は、ステロイドホルモン(副腎)や性ホルモン(精巣・卵巣)は体で合成され、血流に乗って脳に到達して、神経細胞の核受容体を経由する慢性型の作用を行う、と考えられている。「脳ニューロステロイド学, Neurointracrinology」: 我々の唱える新説: 脳の神経自身が、ニューロステロイドとして性ホルモン(脳では、神経情報伝達物質・神経成長因子)やステロイドホルモン(神経栄養因子・ストレスステロイド)を合成し、その場で、急性的に神経活動をモジュレーションする。

研究領域「内分泌かく乱物質」中間評価結果

研究概要:

従来の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、血流によって標的である脳に到達し、作用すると理解されていた。しかし、脳内でチトクロム P450 系によって合成される神経ステロイド(男性・女性ホルモン、ストレス

ステロイド等)が、ニューロモジュレータとして神経活動に急性的・慢性的に作用する事が知られて来ている。脳神経細胞の情報伝達や神経ネットワーク構築は、神経ステロイドや性腺・副腎から分泌される性ホルモンによって大きな制御を受けているため、女性ホルモン類似内分泌かく乱物質が、脳の記憶・学習や神経ネットワーク構築に急性的・慢性的に悪影響を与える可能性が危惧される。本研究では、神経ステロイドの作用を実時間・高感度で捉え解析する手法を確立し、その作用機構を解明すると共に、内分泌かく乱物質の作用機構 - 特に膜受容体を介する作用等の未知の機構 - を解明する事を目標とする。

中間評価結果:

研究の進捗状況と今後の見込み

ステロイドホルモンが脳海馬で局所的に合成され、神経シナプス膜上の受容体(ER)を介して、急性的に作用する可能性を世界で初めて示した。これらの知見は、海馬におけるステロイドホルモンの作用を理解する上で、新局面を開く画期的なものである。従来の定説(精巣・卵巣で合成された性ホルモンが血流によって脳に到達し、作用する)を覆す「大変な新知見」というべき結果であり、疑う人も多いかも知れない。しかし、手堅い手法で研究が進められており、米国の一流誌にも論文が既に受理されているので、今後大きな話題となるであろう。研究目標達成に向けた極めて大きな進展であると高く評価される。それらの知見が正しければ、基礎内分泌学にとっても重要な発見と言えよう。

電気生理学的、行動学的解析も進展しつつあり、今後、新しい観点から、海馬における記憶・学習へのステロイドホルモンの作用及び各種化学物質の内分泌かく乱作用の理解が進むものと期待される。

研究成果の現状と今後の見込み

海馬におけるエストロジェンの産生を、化学的側面、酵素学的側面、酵素蛋白mRNAの存在から証明した。また、ERが海馬錐体神経細胞及び顆粒神経細胞の核及び膜上に存在している事を、特異抗体を用いた免疫組織化学的手法により光学・電子顕微鏡レベルで証明した。これらの知見は従来の常識を覆すものであり、基礎神経学、基礎内分泌学等の学問分野に対するインパクトは大きく、画期的なものと言えよう。海馬においてエストロジェンが合成され、それがパラクラインとして働き、シナプスにおける情報伝達を調節しているという大変興味深い結果が得られつつあり、その成果は脳を理解する上でも極めて大きな意味を持つものと思われ、いわば神経近分泌学(Neurointracrinology)とでも呼ぶべき領域の展開が期待される。

神経ステロイドの膜受容体を介する急性的作用が、Ca²⁺信号イメージング解析、電気生理による海馬長期増強への効果、小脳プルキンエ細胞の突起発達解析等から示唆されている。海馬における記憶・学習に対するステロイドホルモンの役割が明確

になり、神経系と内分泌系の相互作用に関する理解、内分泌かく乱作用の理解に新たな側面が加わることが期待される。今後、ステロイドホルモンや内分泌かく乱物質の遺伝子発現を介さない作用(non-genomic effects)、内分泌かく乱物質の低用量作用等の未解決の重要な問題が、この研究チームによって解決される可能性がある。またそのように期待する。

今後の研究に向けて

画期的発見であるので、他の多くの研究者を納得させることが必要である。出来るだけ早く論文を発表する事が何より肝要であるが、既に PNAS で印刷中であるのは喜ばしい。このまま順調に成果の確認作業が進めば、より確度の高い業績として神経科学の分野で認められるであろう。

研究の進捗状況により研究体制をより機能的なものに整理・統合し、研究資源を集中して、より精度の高い証拠固めを目指している。今後このプロジェクトで得られる知見が、当該学問分野でどのように認められていくか強い関心を持って見守りたい。

戦略目標に向けての展望

これまでに得られた成果をより確実にすると共に、内分泌かく乱作用を明らかにする研究に重点が移されるものと予想されるが、既に予備的検討や方法論の検討が行われており、成果が期待出来る。

海馬での記憶・学習の機構を、その場で合成される性ホルモンの局所的作用でどこまで説明出来るのか、内分泌かく乱物質がどのように作用するのか、大きな期待を持って見守りたい。

総合的評価

海馬での局所的な性ホルモンの合成・作用の解明に関する研究提案については、当初は相当な疑念を持つ向きも有ったが、比較的短時間にかかなりの科学的証拠を提示し得た事は賞賛されるべきであろう。既存の考えに挑戦する大胆な発想、それを証明するための確実な手法の確保、成功を信じての粘り強い努力と工夫がブレークスルーを生むという感を強くした。その挑戦と成果を高く評価したい。

強いて問題点を挙げるならば、解析している内分泌かく乱物質が DES とビスフェノール A のみである事である。