

合シアル酸に高い親和性を持つものがあることが明らかになってきた¹⁵⁾。シアル酸ダイマーを認識するシグレックのリガンドは、ジシアロガングリオシドと考えられているが、本稿でも示したように、我々が見いだしている種々のジシアル酸やオリゴシアル酸を持つ糖タンパク質分子がリガンドとなる可能性は高い。

おわりに

糖タンパク質上のジ・オリゴ・ポリシアル酸糖鎖の存在が証明され、数多くの機能が示唆される現在、これらの糖鎖の生物学的重要性がさらに解明されるためには、精密な糖鎖構造解析とその担体タンパク質の同定、ジ・オリゴ・ポリシアル酸構造の認識分子や結合分子の検索と結合様式の解明、およびそれらの相互作用が細胞内へと伝わる機構を明らかにする必要がある。今後、これらの詳細な解析がなされれば、シアル酸重合体の鎖長多様性の生物学的意義の解明につながるものと考えられる。

本稿で紹介した筆者らの研究は、名古屋大学大学院生命農学研究科・分子生体制御学講座および名古屋大学生物機能開発利用研究センターで行われた。研究の一部は(財)水谷糖質科学振興財団の助成を受けている。

- 1) Angata, T. & Varki, A. (2002) *Chem. Rev.* **102**, 439-469
- 2) Schwarzkopf, M., Knobloch, K. P., Rohde, E., Hinderlich, S., Wiechens, N., Lucka, L., Horak, I., Reutter, W., & Horstkorte, R. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 5267-5270
- 3) Powell, L. (1999) in *Essentials of Glycobiology* (Varki, A., Cummings, R., Esko, J., Freeze, H., Hart, G., & Marth, J. eds.) pp. 363-377, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York
- 4) Troy, F.A. II (1992) *Glycobiology* **2**, 5-23
- 5) Yabe, U., Sato, C., & Kitajima, K. (2003) *J. Biol. Chem.* **278**, 13875-13880
- 6) Inoue, S., Poongodi, G. L., Suresh, N., Jennings, H. J., & Inoue, Y. (2003) *J. Biol. Chem.* **278**, 8541-8546
- 7) Seki, T. (2002) *J. Neurosci. Res.* **69**, 772-783
- 8) Sato, C. & Kitajima, K. (1999) *Trends Glycosci. Glyco-technol.* **11**, 371-390
- 9) Sato, C., Fukuoka, H., Ohta, K., Matsuda, T., Koshino, R., Kobayashi, K., Troy, F. A. II, & Kitajima, K. (2000) *J. Biol. Chem.* **275**, 15422-15431
- 10) Sato, C., Matsuda, T., & Kitajima, K. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 45299-45305
- 11) Sato, C., Yasukawa, Z., Honda, N., Matsuda, T., & Kitajima, K. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 28849-28856
- 12) Nadanaka, S., Sato, C., Kitajima, K., Katagiri, K., Irie, S., & Yamagata, T. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 33657-

33664

- 13) Nohara, K., Ozawa, H., Tai, T., Saji, H., & Fujimaki, H. (1997) *Biochim. Biophys. Acta* **1345**, 207-214
- 14) Wang, X., Sun, P., Al-Qamari, A., Tai, T., Kawashima, I., & Paller, A.S. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 8436-8444
- 15) Rapoport, E., Mikhalyov, I., Zhang, J., Crocker, P., & Bovin, N. (2003) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 675-678

佐藤 ちひろ

(名古屋大学大学院生命農学研究科)

Frequent occurrence and biological significance of degree of polymerization in sialic acid
Chihiro Sato (Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan)

ステロイドの常識が変わる：第4世代の脳の情報伝達物質ニューロステロイド：海馬が性に関係なく男性・女性ホルモンを合成する

1. はじめに

女性ホルモン補充療法を行うとアルツハイマー型の痴呆が改善される。また、ストレスを感じるとストレスステロイドが産生され、海馬や前頭葉で神経細胞が死滅して抑うつ症や記憶学習障害が引き起こされる。このように脳神経機能は、脳のステロイド(ニューロステロイド)の作用によって大きく制御される。ニューロステロイドは脳内においてシトクロムP450によって合成される(プレインステロイド)。男性・女性ホルモンはその重要な一員である。ニューロステロイドは脳の海馬でも合成されて神経シナプス伝達効率の長期増強を増強・抑制し、さらにシナプスのスパインを増加・減少させることで海馬の記憶学習能を上昇・低下させる。このうち遺伝子転写を介さない短期効果をもたらす作用部位は、核内ステロイド受容体ではなくシナプス膜上のステロイド受容体であるらしい。神経情報伝達物質の第1世代はニューロトランスミッター(グルタミン酸・GABAなど)、第2世代はカテコールアミン(ドーパミンなど)、第3世代はニューロペプチド(サブスタンスPなど)とされているが、ニューロステロイドはこれらに続く「第4世代の神経情報伝達物質」として働いているものと思われる。ラット海馬でのニューロステロイドの合

成経路をまとめたのが図1で、コレステロール→プレグネノロン→硫酸プレグネノロン (PREGS), デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)→.....→テストステロン (男性ホルモン), 17β-エストラジオール (E2, 女性ホルモン) のように合成されていると考えられる。

我々は大学で、ステロイドホルモンは膜を透過して細胞内に入り、核受容体に結合してホルモン効果を発揮すると学ぶ。内分泌器官から分泌されたステロイドが血流に乗って体中を駆け巡り、脳に達して様々な作用を引き起こすとも学習する。いわゆる視床下部-下垂体-副腎軸である。これらは間違いではないが、これだけでは時代遅れの理解である。本稿では、これまであまり考えられてこなかったス

テロイドの新しい一面である脳内でのニューロステロイドの局所合成と急性作用に関する研究の現状を紹介する。

2. ニューロステロイドは記憶・学習の神経伝達を制御する

ストレスによって海馬や大脳前頭葉の神経細胞が死滅する症状は、女性ホルモンを注入することによって回復できる¹⁾。大人の神経再生研究は脳のステロイド作用の研究から始まったことを知っていますか？ アルツハイマー病の治療において、閉経期に女性ホルモン産生が急激に低下した高齢女性に対しては女性ホルモンの経口投与が記憶学習能力の改善に大変よく効くことが臨床的に確立している

Pathway of neurosteroid synthesis 脳内ステロイド合成の流れ図

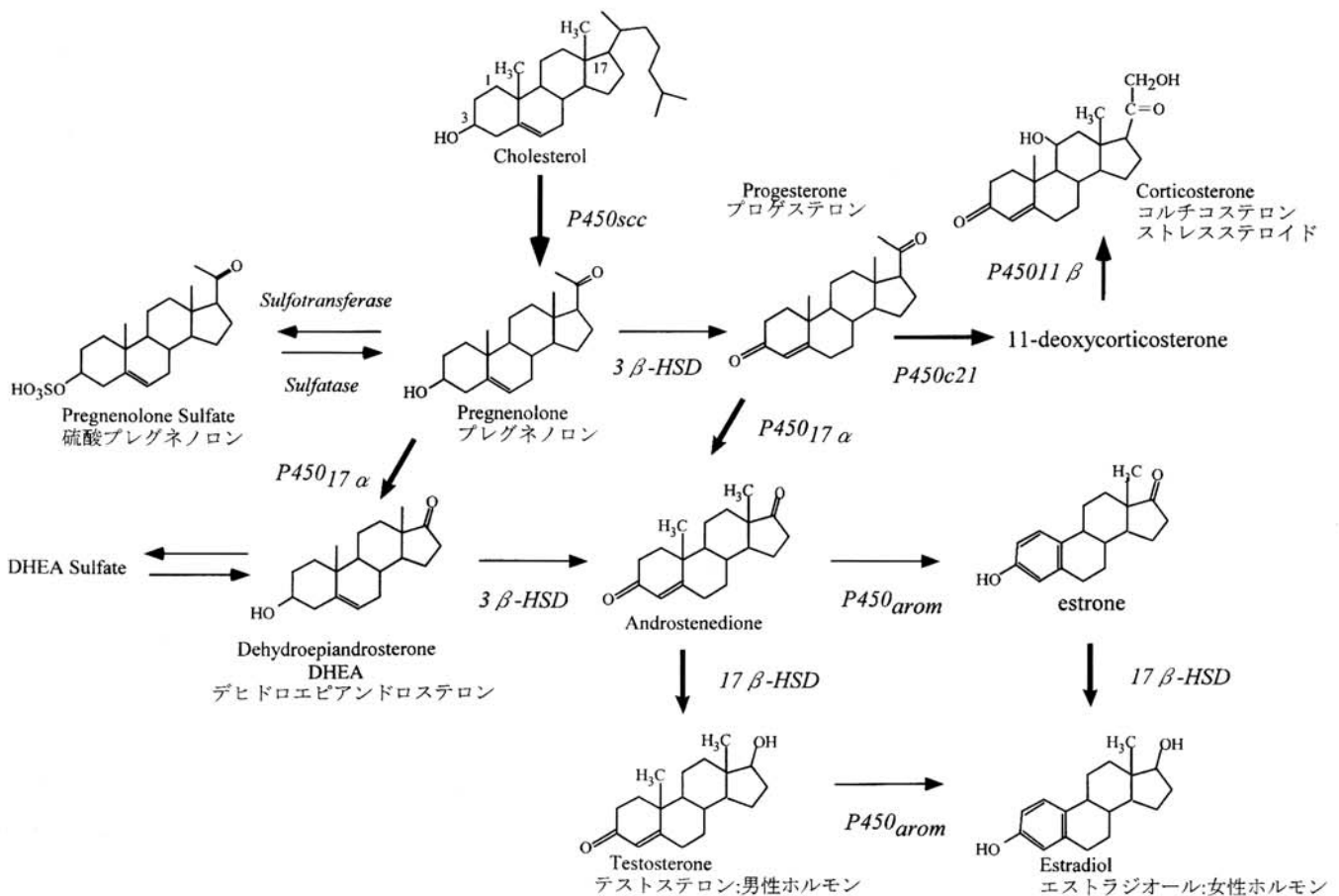


図1 海馬神経細胞でのニューロステロイドの合成経路予測図

ニューロステロイドの構造と代謝に関与する酵素の名前を示してある。シトクロム P450_{scc} はミトコンドリアに存在し、シトクロム P450_{17α}・シトクロム P450_{arom}・3β-HSD・17β-HSD はミクロソームに存在し、sulfotransferase は細胞質に存在する。

(これは男性には適用できませんが)、また、PREGS をマウスの海馬に注入すると脚への電気ショックを回避する記憶・学習テストの成績を向上させることができる²⁾。海馬の PREGS 濃度は加齢とともに低下するが、老化したマウスに PREGS を投与すると空間学習能を回復させることができる³⁾。末梢で内分泌されるステロイドホルモンは生体のホメオスタシスや性行動・性分化を制御するが、ニューロステロイドはこの作用に加えて、核受容体を經由することなく興奮性の NMDA 型グルタミン酸受容体の Ca^{2+} 信号や抑制性の GABA_A 受容体の Cl^- 信号を急性的に変化させて、神経細胞間の情報伝達効率を制御する³⁻⁵⁾。

3. ニューロステロイド合成タンパク質の神経局在

記憶・学習を制御するニューロステロイドは、局所的に合成されてすぐに作用しなければ話にならない。多くの研究者たちが脳内での局所合成系の探索に努力したが、脳でのシトクロム P450 の mRNA は副腎皮質や精巣・卵巣に比べて千分の 1 以下しか見つからず、タンパクに対する抗体染色もうまくできなかった。我々は、海馬神経に対してステロイドの急性効果をはっきり出するため、海馬内で合成があるに違いない！ と感じ、研究室の全力を挙げて抗体組織染色やステロイド代謝解析に挑戦した。ステロイド合成の最初の反応を行うシトクロム P450_{sec} は海馬に発現していないという論文が多数あったが、これらの研究の多くではウシの P450_{sec} に対する抗体を使いパラフィン包埋したラット脳で染色を行った結果、脳梁・白質・線状体が非特異吸着によって強染色されるなど組織染色自体に問題があり、P450_{sec} は脂肪が多いグリア細胞の領域に存在するという結果が得られていた。このため、「ニューロステロイドを合成する主体はグリア細胞である」という方向に研究が導かれてしまった³⁾。我々はラット P450_{sec} に対する抗体を使い、かつ新鮮な急性凍結切片を使って抗原性を確保することで、ラット海馬の錐体神経細胞層や顆粒神経細胞層に沿ってシトクロム P450_{sec} が分布していることを発見した⁶⁾。また、共焦点レーザー顕微鏡による蛍光二重染色像の観察によりグリア細胞の分布とは異なることも明らかにした。P450_{sec} の他に、重要なニューロステロイド合成酵素群である sulfotransferase・シトクロム P450_{17 α} ・シトクロム P450_{arom}・steroidogenic acute regulatory protein (StAR) が錐体神経細胞や顆粒神経細胞に共存することも確認した⁶⁻⁸⁾。StAR は普段は 37 kDa の全長タンパク質で、NMDA 受容体を介した Ca^{2+} 流入により 37 kDa → 30 kDa StAR 変換が引き起こされることをも発見した⁶⁾。特

にシトクロム P450_{17 α} (DHEA 合成酵素) は、我々の発見までは大人の脳では組織染色でも染まらずかつ mRNA も検出されないという報告ばかりであり、大人の脳には存在しないと信じられていたいわくつきの酵素である^{3,8)}。このため、合成経路下流の E2 やテストステロンなどの性ホルモンは、脳で合成されるのではなく副腎皮質や精巣・卵巣で合成されて血流に載って脳に到達し、神経細胞に作用するものと信じられてきた。

4. 海馬におけるエストラジオールなどの合成

発見した酵素群がシステムとして働いてニューロステロイドを産生していることは、プレグネノロン・PREGS・DHEA・テストステロン・E2 などの産生を直接計測することによって判定する。有機溶媒で抽出したニューロステロイド量をラジオイムノアッセイによって測定した結果、海馬ではいずれのステロイドも basal level において血漿(血中)の 6~10 倍程の濃度で存在することがわかった。海馬スライスに NMDA で刺激して NMDA 受容体を介する Ca^{2+} の流入を引き起こすと、30 分後にはプレグネノロンの濃度が約 2 倍に増加した⁶⁾。PREGS と E2 も NMDA 刺激によって約 2 倍に増加した⁸⁾。プレグネノロンと PREGS は細胞外からの Ca^{2+} 流入を阻止すると合成されない。NMDA 受容体を介する Ca^{2+} 流入によって StAR がミトコンドリアの P450_{sec} にコレステロールを供給することが引き金になり、ニューロステロイドが合成されるわけである。さらに複雑な合成経路を徹底的に調べるために³H-ステロイドを海馬とインキュベートして代謝物を HPLC 解析する方法をとった。この結果、³H-プレグネノロンから³H-DHEA が合成され、³H-DHEA から³H-E2 が合成されることを発見した⁸⁾。他にも³H-テストステロン、³H-エストロンなど各種の代謝物が続々と見つかり、脳内では予想外に多様なステロイドの代謝が行なわれていることがわかってきた⁹⁾。

5. 記憶・学習に関わる長期増強に対する効果

脳で合成されたニューロステロイドが記憶・学習効率を制御するかどうかは、長期増強 (LTP) の観察によって調べることができる。海馬スライスにおいて 100 Hz・1 秒間のテタヌ刺激を CA3 錐体細胞から伸びる Schaffer 側枝にかけると、CA1 錐体細胞で観測される EPSP (excitatory postsynaptic potential, 興奮性後シナプス電位) の初期勾配 (電流) がテタヌ刺激前の約 1.5 倍になる。これはテタヌ刺激によって前シナプスから多量のグルタ

ミン酸放出が起り、後シナプスの NMDA 受容体を介する Ca^{2+} 流入が一過性に増大してシナプス伝達効率が上昇し、その後この状況が数十分から数時間にわたって続くこと (LTP) が起こったことを示す。

(1) 硫酸プレグネノロンの急性効果と膜上受容体

海馬スライスに 500 nM PREGS を 20 分間灌流してからテタス刺激をかけると、LTP が 180% 程度まで増強される⁵⁾。500 nM という PREGS の濃度は、海馬内で合成される量にほぼ相当する。培養海馬神経細胞や海馬スライスに 50 μM 程度の PREGS を 20 分間作用させると、同じ NMDA 刺激に対して発生する NMDA 受容体を介する Ca^{2+} 流入信号が 1.5 倍程度に大きくなるなど、PREGS は NMDA 受容体信号を増強する。また PREGS は同時に GABA_A 受容体を抑制して神経伝達の効率を大きく上げる。PREGS は核内受容体を持たず、NMDA 受容体や GABA_A 受容体が PREGS の膜上受容体である。

海馬の神経細胞では、末梢ステロイド合成器官のように恒常的に多量のステロイドを合成しているのではなく、NMDA 受容体を介する信号が入力されたときにのみ数分以内で急性的にステロイドを合成する。シナプス前膜からグルタミン酸が放出されてシナプス後膜の NMDA 型グルタミン酸受容体に結合し $\rightarrow \text{Ca}^{2+}$ が流入 \rightarrow コレステロールがミトコンドリア内膜に運ばれて P450_{sec} に結合 \rightarrow プレグネノンへの変換 \rightarrow sulfotransferase による硫酸基付加による PREGS の生成 \rightarrow PREGS が NMDA 受容体に結合してさらに多くの Ca^{2+} が流入 \rightarrow その結果さらに多くのコレステロールが P450_{sec} のもとへ運ばれ PREGS が合成されるようになる。このようなフィードバックが働くことで、海馬での記憶・学習効果が高められているのではないかと考えられる。

(2) 女性ホルモンの急性・慢性効果と環境ホルモン

2-1) 急性効果とシナプス膜上受容体

生後 4 週齢 (少年ラット) と大人ラットの海馬に、0.1~10 nM の低濃度 E2 を 20 分程度作用させて電気生理測定を行うと、急性的に LTP の程度が変化することが観察される^{5,10,11)}。合成測定から神経細胞での E2 濃度は 1~6 nM 程度と評価されるので、E2 は生理濃度で効果を持つものと思われる。教科書的には、 Ca^{2+} 流入に駆動されて CaM kinase II が働いて短寿命タンパク質が合成され、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) 型グルタミン酸受容体がリン酸化されたりシナプス膜上の AMPA 受容体の数が増加すると考えられる。また、NMDA 受容体もリン酸化されるかもしれない。我々の研

究から、この他にシナプス後細胞の Ca^{2+} 信号に駆動されて PREGS が合成され、NMDA 受容体を活性化して LTP がかかり易くなること、さらにその下流で合成される E2 によって LTP が増大/減少する現象が起こっていることがわかった (図 2)。

一方、培養海馬神経細胞を E2 のみで刺激すると (電気刺激や NMDA 刺激なしで) 数秒以内に Ca^{2+} 信号が発生することから、E2 には特異的な膜上の受容体があるのではないかと推測される。この E2 膜受容体が NMDA 受容体と相互作用して、長期増強や神経の興奮性を変化させている可能性がある。また E2 には神経細胞保護効果があり、10 分という短い時間で効果が現れる。E2 の膜上受容体を介して信号が下流の神経保護や成長因子に関わる酵素へとつながる経路があると考えられる (図 2)。現在我々は、この神経シナプスに存在する E2 受容体の実態を免疫電子顕微鏡法などを用いて確認しているところである。

2-2) 慢性効果

E2 は神経成長因子であり、数時間以上の長期にわたって作用させると遺伝子転写制御を介する慢性 genomic 効果によって神経細胞の成長や神経ネットワーク構築を促進することが知られている¹²⁾。E2 を海馬のスライスに 4 日間作用させるとスパイン数が増加してシナプス伝達が増強される。また、E2 は海馬神経細胞のカイニン酸による死滅を防御することも知られている。

2-3) 女性ホルモン受容体

以上のように E2 は海馬神経に大きな作用を与えるにもかかわらず、海馬での E2 受容体の検出 (組織染色または *in situ* hybridization など) は、核受容体 $\text{ER}\alpha$ に関しても困難を極めている。 $\text{ER}\alpha$ は海馬にほとんど存在しないという報告も多く、また新生児期の生後 10 日齢では $\text{ER}\alpha$ が存在するが大人になるとほとんどなくなってしまふ、或いは inter neuron にしか発現がないなどの報告も多い。最近、大人の錐体神経細胞や顆粒神経細胞にも $\text{ER}\alpha$ が存在するという報告もちらほら出てきて展望が開けてきた¹³⁾。我々の実験結果も $\text{ER}\alpha$ 類似受容体が存在することを示している。

2-4) 環境ホルモン (内分泌かく乱物質) の神経作用

我々は「脳ニューロステロイド作用の環境ホルモンによる攪乱」という CREST プロジェクトを進めている。環境ホルモン (ビスフェノール A・ジエチルstilbestrol (DES)・ノニルフェノール・PCB・ダイオキシン・有機スズなど) は、マスコミでは大変有名であるが科学的な理解については不明確な点が多く、特に脳内では作用がよく

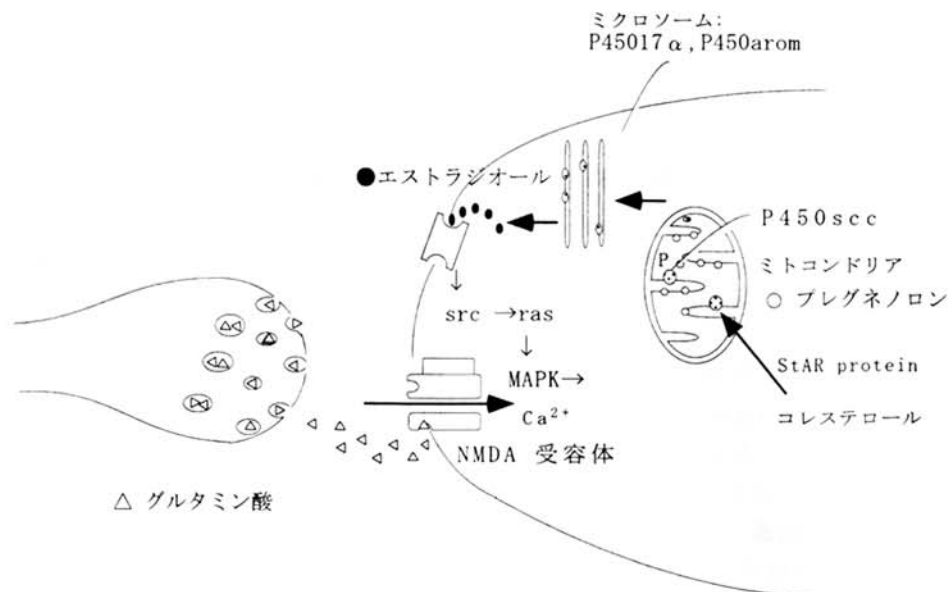


図2 ニューロステロイド合成と作用による海馬神経細胞間の信号伝達増強・抑制の模式図 NMDA 受容体には PREGS, 女性ホルモンやストレスステロイドからの信号が作用して, 本文中に記述した特有の効果を示す. シナプス膜上ステロイド受容体 (同定進行中) を介して間接的に作用すると予測している. PREGS は NMDA 受容体に直接作用する.

わかっていない. 環境ホルモンは多くの場合人工女性ホルモンで, 従って環境ホルモンは脳内でも女性・男性ホルモンの合成と作用を攪乱すると予想した. そこで我々は, ビスフェノールA・DES・ノニルフェノールといった環境ホルモンがE2受容体に作用して急性的に促進効果や阻害効果を引き起こす様子を電気生理測定や Ca^{2+} イメージング法を用いて捉えている. またビスフェノールAを母親に暴露したラットの4週齢の子供の脳海馬では, 女性・男性ホルモン合成量の増大が起こっていることも観察している.

(3) ストレスステロイド (コルチコステロン) の急性効果

海馬は, ストレスに応じて産生されるストレスステロイドの主要な標的である. ラットにストレスをかけたり, 高濃度のコルチコステロン (CORT) を投与すると, 3週間して海馬の神経細胞が萎縮・死滅する. これは細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が原因であると推測されている. この慢性効果は核受容体を經由する genomic なものである. ベトナム帰還兵の問題として研究が進んだ PTSD (post traumatic stress disorder) の一部もストレスステロイドによって引き起こされると考えられる. 一方, 強度のストレスを感じると記憶学習が数分以内に抑制されてしまうことが経験上知られているが, このような急性効果はあまり研究されていない. 海馬の培養神経細胞において顕微イメージング測定を行うと, NMDA受容体の Mg^{2+} ブロックを外して

NMDA刺激すると Ca^{2+} スパイクの発生が観察される. ところが, 数分~20分程度の間CORTを作用させた後にNMDAで刺激すると, 細胞内 Ca^{2+} 濃度が10分以上も上昇したままとなり神経活動が抑制される¹⁴⁾. 500 nM~10 μ M という, 実際にストレス負荷時に血中に分泌されるCORT濃度に対してもこのような現象は観察される. ストレスを感じるとすぐに記憶・学習に障害が表れる現象は, 急速に分泌されたCORTがすぐに働いて効くことによるのではないかと思われる.

6. おわりに

以上のように, ニューロステロイドは海馬では神経細胞で合成され, NMDA型グルタミン酸受容体や $GABA_A$ 受容体などに作用して神経伝達を変化させることにより効果を発揮していることが明らかになってきた. 我々の報告の他に, ステロイド合成酵素は小脳プルキンエ神経細胞や小脳顆粒神経細胞にも発現が確認されている^{15,16)}. 男性・女性ステロイドやストレスステロイドは, 神経防御・神経活性化・抑うつなどの記憶や精神状態の制御を担っているのではないかと考えている.

我々は「シトクロムP450とニューロステロイドが脳でどう働いているか」という新しい分野を開拓したいと思い研究を続けてきた. 分野の展望が見えてきた今, 多くの研

究者が参加してこの分野が急激に成長することを望んでいる。油（ステロイド）は水溶性分子（ペプチドなど）より分析が難しいことが多く、情報伝達物質としての解析はこれからである。

本研究を遂行するに当たって多大な貢献のある川戸研究室の助手・CREST ポスドク・大学院生諸氏および学外の共同研究者の方々に感謝します。

- 1) Gould, E., Tanapat, P., Rydel, T., & Hastings, N. (2000) *Biol. Psychiatry* **48**, 715-720
- 2) Flood, J.F., Morley, J.E., & Roberts, E. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 10806-10810
- 3) Baulieu, E. E. (1997) *Recent Prog. Horm. Res.* **52**, 1-32
- 4) McEwen, B. (2002) *Recent Prog. Horm. Res.* **57**, 357-384
- 5) Shibuya, K., Takata, N., Hojo, Y., Furukawa, A., Yasumatsu, N., Kimoto, T., Enami, T., Suzuki, K., Tanabe, T., Ishii, H., Mukai, H., Takahashi, T., Hattori, T., & Kawato, S. (2003) *Biochim. Biophys. Acta* **1619**, 301-316
- 6) Kimoto, T., Tsurugizawa, T., Ohta, Y., Makino, J., Tamura, H., Hojo, Y., Takata, N., & Kawato, S. (2001) *Endocrinology* **142**, 3578-3589
- 7) Kawato, S., Hojo, Y., & Kimoto, T. (2002) *Methods Enzymol.* **357**, 241-249
- 8) Hojo, Y., Hattori, T., Enami, T., Furukawa, A., Suzuki, K., Ishii, H., Morrison, J.H., Janssen, W.G.M., Mukai, H., Kominami, S., Harada, N., Kimoto, T., & Kawato, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press
- 9) Kawato, S., Yamada, M., & Kimoto, T. (2003) *Adv. Biophys.* **37**, 1-48
- 10) Foy, M.R., Xu, J., Xie, X., Brinton, R.D., Thompson, R.F., & Berger, T.W. (1999) *J. Neurophysiol.* **81**, 925-929
- 11) Ito, K., Skinkle, K.L., & Hicks, T.P. (1999) *J. Physiol.* **515**, 209-220
- 12) Gould, E., Woolley, C.S., Frankfurt, M., & McEwen, B.S. (1990) *J. Neurosci.* **10**, 1286-1291
- 13) Hart, S.A., Patton, J.D., & Woolley, C.S. (2001) *J. Comp. Neurol.* **440**, 144-155
- 14) Takahashi, T., Kimoto, T., Tanabe, N., Hattori, T., Yasumatsu, N., & Kawato, S. (2002) *J. Neurochem.* **83**, 1441-1451
- 15) Furukawa, A., Miyatake, A., Ohnishi, T., & Ichikawa, Y. (1998) *J. Neurochem.* **71**, 2231-2238
- 16) Tsutsui, K., Ukena, K., Usui, M., Sakamoto, H., & Takase, M. (2000) *Neurosci. Res.* **36**, 261-273

川戸 佳

(東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻,
CREST, JST)

and memory in the brain

Suguru Kawato (Department of Biophysics and Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, University of Tokyo at Komaba, Meguro, Tokyo 153-8902, Japan)

免疫系シグナルによる破骨細胞分化制御

はじめに

破骨細胞分化因子 (receptor activator of NF- κ B ligand: RANKL) は、破骨細胞分化に必須であり、そのシグナルは生体における骨吸収のレベルを決定する最も重要な要素である。RANKL は NF- κ B, MAPK および AP-1 等のシグナル伝達経路を活性化するが、破骨細胞分化を推進する特異的なプロセスは不明であった。最近、転写因子 NFATc1 の誘導が RANKL シグナルを統合し、破骨細胞分化の過程でマスターレギュレーターと呼べる役割を果たすことが明らかになった。また、RANKL シグナルは、IFN 系などのサイトカインをはじめとする免疫系制御因子とのシグナルクロストークによって、厳密にコントロールされている。このような免疫系による骨代謝制御といった視点は骨免疫学 (オステオイミュノロジー) と位置付けられており、免疫と骨代謝の新たな境界領域として発展しつつある。

1. 骨代謝を制御する生体システム

骨は、骨格系の中心であるだけでなく、血球系細胞の分化増殖の場であり、血中カルシウム濃度の調節機能をも担う複合的な臓器である。そして他の組織と同様に、常に古い組織は分解され、新しい組織に置き換わっている。この骨吸収と骨形成の共役した過程は、骨リモデリング (骨再構築) と呼ばれている。この過程は、物理的な負荷等の環境要因や生体のカルシウム必要性などの条件に応じて、ホルモンなどによって最適なバランスが調節されていると考えられてきた。ところが、近年、骨代謝は、これまで考えられてきたような内分泌系などの制御系だけでなく、さまざまな制御系の支配を受けることが明らかにされつつある。例えば、Takeda らは肥満抑制ホルモンレプチンが自律神経系を介して骨芽細胞を制御することを示した¹⁾。ま

Neurosteroids are 4th generation neuromessengers which are synthesized and enhance/suppress learning