

1. 視床下部ニューロンの樹状突起とシナプス関連蛋白質 (Synapsin I) は、エストロゲンにより異なる経路で調節されているのか？

聖マリアンナ医科大学 解剖学教室

大谷 金子 律子

【目的】

性ステロイドホルモンであるエストロゲンは、哺乳類の発生段階の特定期間(臨界期)に作用して、脳の性分化を引き起す重要な因子である。エストロゲンや女性ホルモン様作用を持つ内分泌攪乱物質は、視床下部ニューロンの成長やシナプス形成に影響を及ぼすことが明らかにされているが、その作用機序は殆どが未解決なままである。そこで本研究では、これらの作用機序の解析を試みた。

【実験内容】

本研究では、胎生16日の視床下部ニューロンを10日間培養し、E₂またはBPA(内分泌かく乱物質Bisphenol-A)が視床下部ニューロンに影響を及ぼす際の細胞内経路について解析した。E₂やBPAにより及ぼされる影響としては、樹状突起の成長(MAP2陽性反応を指標とした)およびSynapsin Iの局在変化(Synapsin陽性反応を指標とした)を選び、これらの変化がもたらされる細胞内経路について、以下の項目を調べることにより解析した。

(1) エストロゲン受容体の関与

核内受容体の関与

膜上受容体の関与

(2) 膜上受容体の関与する経路に介在する細胞内伝達系

ERK系の関与

CaMキナーゼ関与の可能性

【結論】

本研究により、視床下部ニューロンに対して、E₂やBPAは二つの細胞内経路を経て樹状突起成長とSynapsin Iの局在を調節している事が明らかとなった。一つ目の経路はE₂やBPAが主に核内受容体を介し、タンパク質合成過程を伴って、樹状突起の成長を促す経路である。二つ目はE₂やBPAが主に膜上受容体を介し、non-genomicな作用でSynapsin Iの局在を調節する経路である。更にこの二つ目の経路には、ERKシグナル伝達系が関与している事が明らかとなった。またERKはsynapsinを直接リン酸化するのではなく、何らかの経路でCaMKの活性を阻害する事により、synapsinのリン酸化を抑制している可能性が考えられた。こうした2つの経路によってE₂やBPAは樹状突起の成長やpre側のシナプス形成を調節していると思われる。