

## 脳海馬における女性ホルモンの急性効果

北條泰嗣<sup>1,2,3</sup>、木本哲也<sup>1,2</sup>、高田則雄<sup>1,2</sup>、安松信明<sup>2,3</sup>、野沢知則<sup>2,3</sup>、川戸佳<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>東大院・総合文化・広域科学、<sup>2</sup>CREST・科技団、<sup>3</sup>東大院・理学系・物理

近年、女性ホルモン(エストロゲン)は、神経細胞の保護、NMDA 受容体を介した情報伝達のモジュレータとしての作用など、神経系への作用を持つ物質として注目されている。本研究では、ラットの海馬スライスを用いて、17 $\beta$ -エストラジオールが海馬神経細胞に及ぼす急性効果を発見したので報告する。海馬スライスの Schaffer 側枝にテタヌス刺激を行なったときの CA1 錐体細胞層における興奮性シナプス後電位(fEPSP)を計測した。コントロールでは、fEPSP の勾配は、150%に増強されるが(長期増強)、0.1nM、1nM、10nM、50nM のエストラジオールを 20 分間灌流してからテタヌス刺激した場合には、増強は 150%、140%、125%、120%にそれぞれ抑制された。このことから、エストラジオールは、濃度依存的に海馬神経細胞の長期増強を抑制する効果があることがわかった。これまで、女性ホルモンの作用は核ステロイド受容体を介して特定の遺伝子転写調節を行うことで生じるとされてきた。しかし、上で述べたような、女性ホルモンが神経系に及ぼす作用は、数十分以下で作用が現れるため、核受容体を介する作用では説明することができない。すでに我々は、海馬自身の神経細胞において、コレステロールからプレグネノロン、DHEA を経てエストラジオールが合成されることを発見している(本学会服部高明の口演発表)。これらの結果から、海馬神経細胞において合成されたエストラジオールが、海馬自身に局所的に作用する急性作用機構が強く示唆される。

### Acute Actions of Estrogen on the Rat Hippocampus

Yasushi Hojo<sup>1,2,3</sup>, Tetsuya Kimoto<sup>1,2</sup>, Norio Takata<sup>1,2</sup>, Nobuaki Yasumatsu<sup>2,3</sup>, Tomonori Nozawa<sup>2,3</sup> and Suguru Kawato<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Arts and Sciences, University of Tokyo,

<sup>2</sup>Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science and Technology Corporation,

<sup>3</sup>Department of Physics, Graduate School of Science, University of Tokyo, Japan

Recent years, it is reported that estrogen is involved in many acute effects on the central nervous system, such as neuroprotection and modulation of neurotransmission. In this study, we report the acute effect of 17beta-estradiol on the rat hippocampal neurons. We induced the long term potentiation (LTP) by tetanus stimulation in the neurons of the rat hippocampal CA1 region and recorded the increase in the slope of field excitatory postsynaptic potential (fEPSP). Without the treatment of estradiol, fEPSP slope was increased to 150% by tetanus stimulation. However, in case of the treatment of estradiol for 20 minutes, tetanus-induced LTP was suppressed in dose-dependence manner. According to the traditional model, estrogen binds to intracellular receptors and subsequently modulates transcription and protein synthesis. However, this genomic model cannot explain the effects of estrogen on the nervous system described above because these effects appear very rapid (less than an hour). We already demonstrated that rat hippocampal neurons synthesize estradiol from domestic cholesterol via pregnenolone and dehydroepiandrosterone (DHEA). These results strongly suggest that estradiol synthesized in hippocampal neurons affects hippocampus very rapidly and locally.