

ラット脳海馬のニューロステロイド合成に対するビスフェノール A の影響

○木本哲也^{1,2}、鈴木久美子^{1,2}、北條泰嗣^{1,2}、加藤進昌³、堤治⁴、川戸佳^{1,2}

¹東京大学大学院・総合文化研究科・広域科学専攻・生命物理、²CREST・JST、

³東京大学大学院・医学系研究科・精神医学分野、⁴東京大学大学院・医学系研究科・産婦人科学

脳で合成されるニューロステロイドは、神経伝達物質受容体のイオン透過性を変化させることにより、神経伝達効率を急性に調節する。特に記憶学習の中枢である海馬では、ニューロステロイドによる神経情報伝達効率の制御によって、記憶・学習の形成過程が制御されていると考えられる。にも拘らず、これまで海馬におけるニューロステロイドの合成様式はほとんど不明とされてきた。そこで本研究では 8 週齢オスウィスターラットの海馬におけるニューロステロイド合成経路の検討を行い、まず免疫組織染色及びウェスタンブロット解析により、コレステロールから性ホルモンであるテストステロン、 17β -エストラジオールまでの合成に必要な酵素群が海馬神経細胞に局在する事を明らかにした。さらに急性調製した海馬スライスに ^3H 標識ステロイドを基質として加え、代謝ステロイドに対する HPLC 解析を行った結果、コレステロールからデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)を経て、エストラジオールまでが合成される事を直接計測することに成功した。これより、海馬では神経細胞がニューロステロイドを合成し、自己自身の情報伝達効率を制御することによって記憶・学習効率を制御しているのではないかと考えられる。

さらに本研究では、内分泌かく乱物質が精神機能形成に与える影響を検討するため、ビスフェノール A(BPA)を投与したラットにおいて、海馬におけるニューロステロイド合成を検討した。妊娠 11 日目より出産を経て仔が離乳(生後 21 日目)するまで母体に BPA(0.1-50mg/L)を含む飲料水を与えることにより、仔に胎児期から連続して BPA を母体経路で投与した。離乳後 8 週後に海馬組織を急性調製し、 ^3H -DHEA を基質として投与し、5 時間後に代謝物ステロイドを抽出して HPLC 解析を行った。その結果、BPA で処置したラットでは、対照に比べて DHEA から産生されるエストラジオールの減少が観察された。また、 ^3H 標識アンドロステンジオン(^3H -AND)を基質としたところ、BPA 処置ラットでは対照に比べ、ジヒドロテストステロンの産生が増加していた。これより、BPA は海馬でのニューロステロイド産生をかく乱し、その結果神経情報処理をかく乱している可能性が示唆された。

Influence of the bisphenol A to neurosteroid synthesis in a rat hippocampus

○T.Kimoto^{1,2}、K.Suzuki^{1,2}、Y.Hojo^{1,2}、N.Kato³、O.Tsutsumi⁴、S.Kawato^{1,2}

¹Graduate School of Arts and Sciences・the University of Tokyo、²CREST・JST、³Graduate School of Medicine・Clinical

Neuroscience・the University of Tokyo、⁴Graduate School of Medicine・Obstetrics and Gynecology・the University of Tokyo

In a hippocampus, neurosteroids synthesized *de novo* modulate learning and memory processes by changing the ion conductivities of neurotransmitter receptors. In this study, we have demonstrated with immunohistochemical analysis and Western blot analysis that neurosteroidogenic enzymes required for the synthesis of 17β -estradiol from cholesterol through dehydroepiandrosterone (DHEA) localized in pyramidal neurons and granule neurons in the hippocampus of 12-week-old male Wistar rats. The metabolism of ^3H -pregnenolone to ^3H -estradiol through ^3H -DHEA was also demonstrated with HPLC analysis in the acute hippocampal slices.

Furthermore, we investigated the effect of bisphenol A (BPA) on the hippocampal neurosteroid production. Mother rats were fed with BPA-containing water (BPA: 0.1 - 50 mg/L) from day 11 of gestation until weaning of pups (postnatal day 21). Pups were further kept until postnatal day 56 without BPA supply, then hippocampus of pups were used. Hippocampal slices were incubated for 5 hours with tritiated precursor steroids, then metabolite steroids were purified and analyzed with HPLC analysis. In hippocampal slices obtained from BPA-treated rats, the metabolism of ^3H -DHEA to ^3H -estradiol was suppressed. On the other hand, the increased accumulation of ^3H -dihydrotestosterone was observed in hippocampal slices of BPA-treated rats incubated with ^3H -androstenedione. These results indicated that BPA disturbed the neurosteroid production in the hippocampus, which might cause the disturbance of neuronal signal regulation.