

エストラジオール-17 β が培養視床下部ニューロンのシナプス形成に及ぼす影響 エストロゲン受容体および MAP kinase の関与についての検討

大谷-金子 律子¹⁾、横須賀 誠¹⁾²⁾、村岡 大輔¹⁾³⁾、山下 佳代子¹⁾、平田 和明¹⁾、黒田 洋一郎²⁾⁴⁾、渡辺 知保⁵⁾

¹⁾聖マリアンナ医大・解剖、²⁾CREST 科学技術振興事業団、³⁾北里大・理・生物、⁴⁾都神経研・分子神経、

⁵⁾東大医学系研究科・人類生態

内分泌攪乱物質の脳の性分化に及ぼす影響については、まだ良くわかっていない。我々はこれまでに、エストラジオール-17 β (E₂)と同様に、エストロゲン様作用をもつ内分泌攪乱物質[ノニルフェノール (NP)およびビスフェノール A(BPA)]が、ラット視床下部培養細胞の突起伸張やシナプス形成に対して促進的作用を持つことを見出した。今回はまず、E₂がどのような経路でシナプス形成を促進するのかについて明らかにする目的で、エストロゲン受容体の antagonist である Tamoxifen および MAP キナーゼ阻害剤である U0126 を用いて検討した。

胎生 16 日齢ラット視床下部をパパインで解離し 3 日間培養した後、E₂を作用させた。この際、エストロゲン受容体拮抗剤である Tamoxifen あるいは MAP/ERK キナーゼ阻害剤である U0126 のどちらかを、E₂とともに加えた群と、それぞれの溶媒であるエタノールあるいは DMSO のみ加えた群との 2 種類について実験を行った。1 週間培養後、細胞を固定し MAP2 および synapsin I に対する抗体を用いて 2 重染色を施した後、共焦点レーザー顕微鏡で撮影し、MAP2 陽性領域と synapsin I 陽性領域を定量化した。

その結果、E₂が誘導する synapsin I 陽性領域の増加を Tamoxifen および U0126 は抑えることがわかった。このことから、エストロゲン受容体および MAP キナーゼが、E₂により促進されるシナプス形成に関与することが示唆された。

Estradiol- 17 beta influences expression of synapsin I in primary cultures of fetal rat hypothalamic cells through estrogen receptor and MAP kinase

Ritsuko Ohtani-Kaneko¹⁾, Makoto Yokosuka¹⁾²⁾, Daisuke Muraoka¹⁾³⁾, Kayoko Yamashita¹⁾, Kazuaki Hirata¹⁾, Yoichiro Kuroda²⁾⁴⁾, Chiho Watanabe⁵⁾.

1) Department of Anatomy, St. Marianna University School of Medicine, r2kaneko@marianna-u.ac.jp 2) CREST of the JST, Japan,

3) Department of Developmental Biology, Kitasato University, 4) Department of Molecular and Cellular Neurobiology, Tokyo

Metropolitan Institute for Neuroscience, 5) Department of Human Ecology, University of Tokyo.

In our previous study, we showed that estradiol-17 beta and endocrine disruptors, nonylphenol and bisphenol A (BPA) increased a synapsin I-positive area in primary cultures of fetal rat hypothalamic cells. In this study, we investigated the possible pathway through which estradiol-17 beta induces synaptogenesis, using two chemicals; tamoxifen, an estrogen receptor antagonist, and U0126, a MAP/ERK kinase inhibitor. Tamoxifen and U0126 suppressed the increase in the synapsin I-positive area induced by estradiol-17 beta, suggesting the involvement of the estrogen receptor and MAP kinase in synaptogenesis induced by estradiol-17 beta.