

女性ホルモンや環境ホルモンのラット海馬長期増強に対する作用機構

高橋泰城^{1, 2}、野沢知則^{1, 2, 3}、高田則雄^{1, 2}、川戸佳^{1, 2, 3}

(¹東大院・総合文化・広域科学、²CREST・科技団、³東大院・理・物理)

女性ホルモンであるエストラジオール(E2)は、細胞の核受容体(ER α)に結合して、genomic・遺伝子発現を介した作用(作用発揮には数時間以上かかる)をもつとされている。近年、脳神経において、E2は、non-genomicに十分程度で作用する(急性作用)ことが明らかとなってきている。さらに、E2は神経成長因子である。我々は環境ホルモンビスフェノールA(BPA)がこのようなE2の神経作用を制御・攪乱する機構を解析している。

電気生理学的解析でしらべると、ラットの記憶中枢とされる海馬において、E2が0.1-50 nMで長期増強(LTP)を急性的に抑制する。このE2の急性効果は、膜上エストラジオール受容体 mER α にE2が結合したのち、NMDA型グルタミン酸受容体に作用する、という仮説で研究を進めてきた。最近、当研究室では、ラット海馬の抗体組織染色によりER α が海馬神経細胞の膜分画に局在するという事実を発見した。ER α の阻害剤ICI182,780在下では、E2の長期増強に対する抑制作用が消失した。また、BPAもE2と同様に長期増強を抑制することを見出した。

以上の結果と、当研究室において発見された、「エストラジオールが海馬神経細胞内でコレステロールから合成される」ことを考え合わせると、E2は海馬で局所的に合成され、シナプスの急性的モジュレータである可能性が高い。またBPAの作用部位もE2と同じであり、E2の作用を攪乱することが推測される。詳細は学会で発表する。

Modulatory mechanism of estrogen and endocrine disruptors on long-term potentiation in the rat hippocampus.

Taiki Takahashi^{1,2}, Tomonori Nozawa^{1,2,3}, Norio Takata^{1,2}, Suguru Kawato^{1,2,3}

¹Department of Biophysics and Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo at Komaba, Meguro, Tokyo 153, Japan ²CREST, ³Department of Physics, Faculty of Science, The University of Tokyo, Japan