

審査の結果の要旨

論文提出者 加藤 麻紗実

近年、ラットの海馬が女性ホルモン(エストラジオール(E2))や、男性ホルモン(ジヒドロテストステロン(DHT))を合成することが認められるようになった。最近は、性ホルモンが急性的(2時間)にスパイン密度を増加させる経路が注目されているが、その信号伝達系は良く分かっていない。そこで本論文の前半では、神経スパインの可塑性に関わるリン酸化酵素と、性ホルモン受容体に着目し、E2 や DHT と、もう1種の女性ホルモン(プロゲステロン(PROG))の急性効果による神経スパイン増加の分子メカニズム解明を行なった。具体的には、スパイン形成に関わるアクチン脱重合を引き起こす cofilin をリン酸化して不活性化する LIMK と、スパインの形成に重要なアクチン重合を制御する cortactin をリン酸化して活性化する ERK/MAPK に注目した。さらに、性ホルモン受容体を介するかどうかも調べた。

オス海馬スライスに PROG、E2、DHT を2時間作用させた結果、全スパイン密度が増加した。さらに、リン酸化酵素(LIMK、ERK/MAPK)の阻害剤を性ホルモンと共に作用させるとスパインの増加が抑えられた。この結果から、性ホルモンによるスパイン密度の増加は、LIMK や ERK/MAPK を活性化することで生じると予想された。さらに、スパインを頭部直径で3つのサイズ(small-head、middle-head、large-head)に分類して解析した結果、PROG は small と middle、E2 は small、DHT は middle と large を増やした。また、3分類の解析でも LIMK、ERK/MAPK が関与していた。

次に、性ホルモンの核内受容体(PR、ER α 、AR)のアンタゴニストを性ホルモンと共に作用させると、PROG、E2、DHT によるスパイン密度の増加効果が抑えられた。この結果は、全スパイン密度と頭部直径ごとの双方で得られた。よって、PROG は PR、E2 は ER α 、DHT は AR を介してスパイン密度を増加させることがわかった。

本論文の後半では、メスラットの性周期と海馬のスパイン密度変化の関係に焦点を

当てた。メスには、Proestrus (P)、Estrus (E)、Diestrus1 (D1)、Diestrus2 (D2) という4ステージから成る性周期がある。性周期で海馬のスパン密度が変わることが知られているが、血中のE2やPROGの濃度変化が要因だと考えられてきた。しかし、海馬のE2やPROG濃度は測定されていない。そこで本研究では、メス海馬のスパン密度と性ホルモン濃度を測定した。

各性周期ステージのメスを灌流固定し、海馬のスパン密度を解析した結果、Proestrusで高い→Estrusで低い→Diestrus1で高い→Diestrus2で低い、というように変化した。さらに、海馬内のPROG、E2濃度も周期的に変化した。このとき、PROG濃度のピーク(D1)と、E2濃度のピーク(P)が、スパン密度の高いステージ(D1, P)と一致していた。つまり、海馬内のPROGやE2濃度変化が、性周期に伴うスパン密度変化を制御すると考えられる。

続いて、メス海馬の性ホルモン合成酵素と性ホルモン受容体のmRNA発現量を解析した結果、全ての合成酵素と受容体の発現量は性周期ごとに変化しなかった。よって、メス海馬の性ホルモン合成能は、常に一定だと言える。

世界の他の報告と合わせて考えると、性周期ごとに濃度に変化する海馬の女性ホルモンが、LIMK、ERK/MAPK、Aktなどのリン酸化酵素の活性を変化させ、性周期によるスパン密度の変化を制御していると予測される。

以上全体をまとめると、本論文は海馬のスパン密度制御に関わる信号伝達系の分子メカニズムを明らかにしたことで、脳神経科学の進歩に貢献する重要な発見であるといえる。

したがって、本審査委員会は、博士(学術)の学位を授与するにふさわしいものと認定する。