

論文審査の結果の要旨

氏名 北條 泰嗣

本研究の目的は、海馬におけるステロイドの合成機構を研究することである。本論文は、4章からなり、内容は、1章が序論として、先行研究の紹介と本研究の目的、2章が本研究で用いた実験手法、3章が実験結果、4章が本研究の意義と実験結果の考察である。

本研究で解析したステロイド、硫酸プレグネノロン(PREGS)、デヒドロエピアン드로ステロン(DHEA)、女性ホルモンエストラジオール(estradiol)は、記憶・学習能の向上・神経細胞の保護などの脳神経系への作用が報告され、注目されている。ステロイドは、末梢のステロイド合成器官で合成されるが、近年、一部のステロイドが脳に存在することが知られ、脳自身がステロイドを合成するのではないかと考えられている。しかし、脳がステロイドを合成すること、特に DHEA の合成については、20年以上にわたって証明されてこなかった(本論文 1 章)。論文提出者は、記憶・学習の中枢である海馬を用いて、海馬に DHEA を合成する能力があることをはじめに証明し、さらに PREGS や estradiol も海馬で合成されることを発見した。また、これらのステロイド合成が行なわれるのは神経細胞であることも証明した(本論文 3 章)。

まず、論文提出者は、PREGS、DHEA、estradiol の合成酵素 sulfotransferase、P45017 α 、P450arom が海馬に存在することを Westernblotting により証明した。海馬に存在するこれらの合成酵素は、ステロイド合成器官に存在するものと同じ酵素であることが示唆された(本論文 3 章 3 - 1)。

次に、sulfotransferase、P45017 α 、P450arom の局在を調べるために、海馬凍結切片を用いて、これらの酵素に対する免疫組織染色を行なった。その結果、これらの酵素はいずれも海馬神経細胞に局在しており、グリア細胞にはほとんど存在しなかった。本研究により、ステロイド合成を行なうのは神経細胞であることが発見された(本論文 3 章 3 - 2)。

さらに、海馬に基質ステロイドを代謝させ、代謝産物を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分離・同定した。その結果、海馬においては DHEA およびその下流の性ホルモンである、estradiol やテストステロン(男性ホルモン)といったステロイドも合成されることがわかった(本論文 3 章 3 - 3)。脳において DHEA の合成活性を示したのは本研究が初めてである。また、20年以上にわたって、脳における DHEA の合成活性が証明されてこなかったために、その下流のステロイドについても、脳においては合成されないというのがこれまでの定説であったが、本研究により DHEA 下流のステロイドについても脳において合成されることが示された。

最後に、海馬におけるステロイドを、ラジオイムノアッセイ法(RIA)を用いて定量した。その結果、海馬における PREGS、DHEA、estradiol の濃度は、いずれも、血中よりも高かった。また、興奮性の神経伝達に関与する、NMDA を海馬組織に投与した結果、PREGS、estradiol の濃度が海馬全体で 2 倍以上に増強された。この増強は 30 分以内という短時間でおこる。この結果、海馬におけるステロイド合成は、NMDA で駆動されることがわかった。このときの PREGS、estradiol の神経細胞における局所濃度は、記憶・学習能の向上などを起こすとして報告された濃度に達していることがわかった(本論文 3 章 3-4)。このことから、脳においては、脳自身が合成したステロイドが、近傍の神経細胞に作用することが強く示唆された(本論文 4 章)。

本研究の意義を要約すると以下のようなになる。20 年以上にわたり証明されてこなかった、脳における DHEA 合成とその下流の性ホルモンの合成を証明した。この結果、脳で合成されるのは、一部のステロイドに限られるというこれまでの理解が覆され、性ホルモンに至る全てのステロイドが脳で合成されるという理解に一変したという点において、画期的な意義がある。また、ステロイド合成が行なわれるのはグリア細胞ではなく、神経細胞であることを発見したこともこれまでの理解を覆す結果であり、意義がある。これにより、論文提出者は、神経生物物理学上、重要な貢献をしたものと認められる。なお、本論文 3 章 3-2 は、木本哲也、3-3 は、榎並太平・鈴木久美子、3-4 は、木本哲也・太田陽一郎・釣木沢朋和との共同研究(以上、共同研究者は全て本学川戸佳研究室に所属)であるが、論文提出者が主体となって実験・解析を行なったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。よって審査員一同、博士(理学)の学位を授与するのにふさわしい研究であると判断した。