

ステロイドホルモンと脳科学 性・ストレス・脳をめくって

組織委員会挨拶 2

文部省挨拶 3

Aセッション 基調講演

ステロイドホルモンによる細胞制御のメカニズム 村松 正實 8

はじめに / ER の発見 / 核内受容体の構造 / ER の構造と発現部位
発生途上における ER の挙動 / 転写共役因子の役割 / ヒトの ER 欠損症
ER ノックアウトマウスの作出 / ER ノックアウトマウスの特徴
ER による標的遺伝子の転写調節機構 / 転写共役因子の種類と特徴
ドミナントネガティブ体の作用モデル / ER の標的遺伝子 / まとめ

Bセッション レセプターからステロイドホルモンの作用をみる

分子生物学からみた核内受容体の働き 加藤 茂明 22

はじめに / 核内受容体の機能 / エストロゲン受容体の種類と分布
ステロイドホルモンの新しいとらえ方 / 核内受容体の情報発現の分子機構
ER の構造と機能 / ER を介する転写制御機構 / ホルモン不応症の分子メカニズム
新しい薬剤開発システム / タモキシフェンとエストロゲン / まとめ

顕微鏡でみるステロイドホルモンレセプターの動き 河田 光博 31

はじめに / ステロイドホルモンとその受容体 / ステロイドホルモン受容体の分子解剖
ステロイドホルモン受容体の可視化 / グルココルチコイド受容体の脳内分布
海馬におけるグルココルチコイドの機能 / GFP とのキメラタンパク質による解析
細胞質から核への移行モデル / コルチコステロン受容体の種類と分布
転写共役因子の役割 / エストロゲン受容体の脳内分布

Cセッション 性ホルモンと脳のハードウェア

エストロゲンと脳の発生・発達 林 眞治 44

脳の形成と分化 / 脳の性分化モデル / 脳の性分化に関する古典的な概念
エストロゲンの重要性と芳香化酵素 / エストロゲン受容体の働き / ER の分布と機能
ER の一過性の発現 / 大脳皮質第一次聴覚野での一過性発現 / 脳の発達と分化・発達の時期

男の脳・女の脳を形づくる神経回路 新井 康允 57

幼児の脳の性 / 子ザルの脳の性分化とアンドロゲン / 副腎過形成とリポイド過形成
幼児期の絵にみられる性差 / 認知機能にみられる性差 / 性差の決定とアンドロゲン
ヒト脳にみられる性差 / 視床下部における性差 / 性的指向と胎児期の性ホルモン

男の脳・女の脳の違いを MRI でみる 久留 裕 66

はじめに / 1) 脳梁にみられる形態的な男女差 / 2) どのような成分の差によるのか
神経線維群の到達部位による区別 / 左右大脳半球間の線維連絡
3) その差はいつごろできあがるのか / 4) そのときステロイドホルモンはどう関係するのか
5) 大脳の機能はこの差によってどのようなバイアスがかかるのか
会話行動における左右大脳の機能関与

Cセッション 性ホルモンと脳のソフトウェア

性ホルモンと脳活動 貴邑富久子 74

はじめに / 性ホルモンと情報伝達 / ラットにおける性周期とエストロゲン
LH 分泌の GnRH ニューロンによる調節 / エストロゲンによる GnRH ニューロンの調節
ボレー間隔の意味 / GnRH のパルス発生器とサージ発生器
GnRH パルス発生器のボレー間隔の決定因子 / GnRH サージ発生器と生物時計

ステロイドホルモンによる 細胞制御のメカニズム

村松 正實

埼玉医科大学医学部教授

はじめに

私は医師から出発して基礎研究に転向しました。転向が比較的早かったものの本格的に研究を始めたときには30歳を過ぎていました。患者さんを診ながら雑学を勉強してきたためいろいろなことに興味があります。本シンポジウムでも興味ある脳科学の講演が多く、喜んで呼ばれてきました。

さて、エストロゲンやアンドロゲン、プロゲステロンなどの性ホルモンに加えて、グルココルチコイドという糖質ホルモンやミネラルコルチコイドなどの生体内部の環境調節作用のある脂溶性物質であるステロイドは、やや構造の異なる生理活性物質である甲状腺ホルモンやビタミンA(レチノイン酸)、ビタミンDなどともよく似た生体内感知蛋白質である受容体(レセプター)を介して働くことが明らかとなっています。

これらの受容体は細胞内(ものによっては初めから細胞核内)に存在し、それぞれの相手方(リガンド)に対して非常に強い親和性を持ち、それらが血流によってやってくると特異的に結合し、2量体の形成などを含めた高次構造

の変化を起こします。そして、それぞれに特異的な遺伝子群のエンハンサー部位に結合して、その転写を活性化します。この意味では、これら核内受容体(Nuclear receptors)はリガンド依存性の転写因子であるということができません。

最近、この核内受容体は多数発見されており、そのなかには他のプロスタグランジンや胆汁酸に対応するものまであり、さらにリガンドが見つからない、いわゆるオーファン受容体(Orphan receptors)も多数見出されていることから、これらの総数は数十~100種類ほどに達するのではないかとわれています。これらは、生体個体の内部で発生・分化・機能発現、内部環境維持のために互いに発信、応答しあうネットワークを形成しているのみならず、外部環境の変化、刺激に対して巧みに対応するシステムとして進化してきたものと考えられます。

ここでは、私が研究してきた代表的なステロイド受容体を中心に、それによる細胞機能制御のメカニズムについて概説することになります。特に最近の話題として、エストロゲン受容体(ER)の発見によるこの分野の

進展、核内受容体の共役因子(コアクチベータとコリプレッサー)の発見による転写研究の展開、ER 標的遺伝子の探索とその意義についてとりあげることにします。

ER の発見

まず、多くの核内受容体がサブタイプ(同じリガンドと結合するが、別の遺伝子にコード

された受容体)をもつものに対し、ステロイド受容体はそれぞれただ1種類しかないとされてきました。ところが、1996年に Gustafsson のグループが、ラットの前立腺から新しいERを見出し、ER と名づけました。これにともない、従来のERはER と呼ばれるようになりました。この発見を契機に、他のステロイド受容体でも1種類以上の遺伝子が存在する例が見出されるようになりました。そして、エストロゲン受容体に新しいタイプが見つかったことにより、エストロゲンの作用機構に新しい局面が開けてきました。

核内受容体の構造

核内受容体はどれも構造がよく似ており、機能ドメインも似ています。これは分子量が数万から10万ほどの大きな分子で、A/BドメインとCドメイン、D、E、Fドメインにわかれ、ほぼ中央にあるCドメインがDNAと結合します。そして、Eドメインを介してリガンド(例えばエストロゲン)と結合します。ほかにも、転写調節する領域が2カ所存在するといわれています(図1)。

ところで、ステロイド受容体はすべてダイ

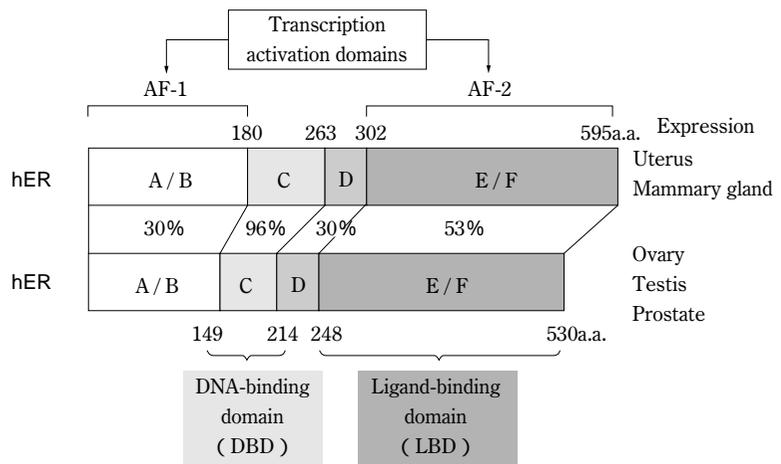


図1 エストロゲン受容体(ER)の2型(と)

マーとして結合します。結合するDNA上の領域は、例えばエストロゲンの場合、エストロゲン応答部位(ERE)というDNA上に特殊な塩基配列があり、その領域は、どちらから読んでも同じになる回文のような構造で書かれています。グルココルチコイドの場合、グルココルチコイドレスポンスエレメント(GRE)と呼んでいます。

さまざまな結合エレメントがあり、DNAにダイマーとして結合するためにリガンドが必要となります。

これに対して、RXRという特別なものを使うのが、レチノイン酸やビタミンDなどです。これらについては加藤先生が詳しく説明されると思います。また、最近さかんに研究されているPPARには、というサブタイプがあります。さらに、昆虫の変態ホルモンのエクダイソン受容体もヘテロダイマーを形成します。これはパリンドロームという回文ではなく、同じ方向を向いた2つのリピート上に結合します。

先ほど述べたオーファンといったらリガンドがない(あるいは見つからない)受容体も多くはダイマーとして結合しますが、モノマーで

目次

ホルモンとフェロモンをつなぐ脳機構	森 裕司	85
動物の行動と匂いの世界 / 感ずる匂いと動かす匂い / フェロモンの受容行動 フェロモン受容体の構造 / フェロモン受容系による哺乳類の分類 / ヒトにおける鋤鼻器 フェロモンの雄効果 / フェロモン効果の発現機構 / フェロモンのパイオアッセイ系の確立 雄効果を引き起こすフェロモン物質とは / フェロモンの同定 / おわりに		
性行動を支える神経回路	佐久間康夫	95
はじめに / 雌雄ラットの性行動 / ロードーシス反射に関する神経回路 ロードーシス反射の調節系 / エストロゲンによるロードーシス反射の誘発機序 内側視索前野視索の神経細胞のエストロゲン感受性 / 内側視索前野と誘惑行動 内側視索前野の神経細胞の活動と性行動 / 性欲の発現にかかわる神経回路 / おわりに		
エストロゲンがアルツハイマー病に及ぼす作用	本庄 英雄	105
アルツハイマー病とは / アルツハイマー病の診断基準 / 女性ホルモンによる症状の改善機構 エストロゲンによるアルツハイマー病の予防 / アポリポ蛋白 E と老人斑の形成 アポリポ蛋白 E のサブタイプと発症頻度 / エストロゲンとアポリポ蛋白 E 女性ホルモンによるアポトーシスの抑制 / 黄体ホルモンの併用 / 新しい黄体ホルモン療法の開発		
E セッション 脳でつくられるステロイドホルモン		
神経ステロイドの生体調節機能	名和田 新	116
加齢と DHEA(S) / ステロイド生合成系と代謝 / ストレスと DHEA(S) アメリカにおける DHEA の使用例 / DHEA(S) の作用機構と生理機能 T リンパ球における DHEA の作用 / DHEA(S) の代謝と間接作用 ヒト骨芽細胞における DHEA の作用機構 / 性ステロイド補充による生活習慣病の予防 中枢神経と DHEA(S) / ニューロステロイド(神経ステロイド) / おわりに		
海馬における神経ステロイドの合成と作用	川戸 佳	127
神経ステロイドは記憶・学習や神経伝達に効く / 抗体染色法による海馬での解析 海馬におけるプレグネノロンと硫酸プレグネノロンの合成 記憶学習の長期増強に対する効果 / ストレスステロイドや女性ホルモンの急性効果 ストレスと海馬 / おわりに		
小脳における神経ステロイドの合成と作用	筒井 和義	139
はじめに / 神経ステロイド研究の背景 脊椎動物の脳がステロイドをつくる：神経ステロイドの発見 神経ステロイドの合成細胞：プルキンエ細胞が神経ステロイドをつくる プルキンエ細胞がつくるプレグネノロン硫酸エステルの作用：新しい情報伝達因子としての作用 新生期のプルキンエ細胞はプロゲステロンを合成する プルキンエ細胞がつくるプロゲステロンの作用：小脳神経回路構築への作用 まとめと将来展望 / 謝辞		
F セッション ストレスが神経細胞とホルモン分泌に与える作用		
グルココルチコイドレセプターの細胞内での動き	田中 廣壽	148
はじめに / 生体情報伝達分子としてのグルココルチコイドレセプター(GR) グルココルチコイドレセプター(GR)の分子生物学 酸化ストレスとグルココルチコイド～脳研究との接点 / おわりに / 謝辞		
ストレスの神経内分泌応答	橋本 浩三	156
はじめに / ストレスの種類と分類 / 感染ストレスと神経内分泌応答 身体的ストレスと神経内分泌応答 / 精神的ストレスと神経内分泌応答 / まとめ		

Gセッション 精神神経機能とグルココルチコイド

うつ病とグルココルチコイド	三國 雅彦	170
うつ病とは / うつ病の神経発達障害仮説 / うつ病と視床下部 下垂体 副腎皮質系の働き デキサメサゾンによる抑制効果 / 日本人うつ病患者でのデキサメサゾン CRH 抑制試験 抗うつ薬による海馬 視床下部 下垂体 副腎皮質系への影響 神経系の発達と養育環境 / 胎生期ストレス刺激とデキサメサゾン非抑制 感情障害とグルココルチコイド受容体機能 / うつ病患者の脳内糖代謝 / 今後の研究課題		
ストレス障害(PTSD)と海馬	加藤 進昌	183
ストレス障害(PTSD)とは / 海馬の一過性全健忘の症例 / PTSDと海馬障害 ミドリザルにみるストレス死と海馬 / ヒトにおける PTSDの発症と海馬 新しい実験系の開発 / デキサメサゾンと海馬 / 新しい治療薬の開発に向けて / 謝辞		
脳内のストレス応答とは	渡辺 義文	195
ストレスと精神疾患 / 急性ストレス反応から慢性ストレス適応へ / うつ病のストレス脆弱性仮説 うつ病の動物モデル / ストレス脆弱性動物モデル / おわりに		
演者紹介		208