

ニューロステロイドと記憶

川戸 佳

Summary

記憶中枢の海馬のグルタミン酸神経は、独自に女性ホルモンであるエストラジオール(E₂)や男性ホルモン(テストステロン(testosterone ; T), ジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone ; DHT))を合成している。海馬内での濃度は血中濃度より高く、海馬で合成される E₂, T は主役である。記憶を形成する神経シナプスは、この E₂, T, DHT の神経モジュレーション作用により、シナプス数や記憶の長期増強が1時間以内という短い時間内で制御されている。古典的な内分泌機構ではない地産地消型の神経分泌で、その作用は non-genomic 機構に特色があり、「シナプス後部にある男性・女性ホルモン受容体→蛋白質キナーゼ→アクチン重合→スパイン増加、あるいは蛋白質キナーゼ→グルタミン酸受容体リン酸化」という信号系を動かす。これらの研究成果は、ホルモン補充療法による記憶力の回復、認知症を改善する療法の分子基盤となる。

Key words

ニューロステロイド
海馬●記憶
エストラジオール(E₂)

Suguru Kawato

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学客員教授／
帝京大学薬学部認知神経科学講座特任教授

はじめに

脳が合成するニューロステロイド(男性・女性ホルモンが代表的)の作用の研究は大きく進展している。最近相次いで企画された special issue の編集まえがきには「10年前と比べるとエストラジオールの作用研究の進歩により、神経シナプスのモジュレーターであるという新しい概念を生んだ」と明確に述べられている¹⁾⁻³⁾。2016年には米国国立衛生研究所(National Institutes of Health ; NIH)の neuroscience 部門に性差・性ホルモンの科目が独立してグラントを配布できるようになり、2017年には特集本も出版される予定である。

海馬での作用

女性ホルモン補充療法が、更年期以降の女性の記憶・認知機能の劣化(アルツハイマー病など)の改善に有効であることは、世界中で1,000万人にもものぼる対象者の治療によって明らかになり、この分子機構を説明するために膨大な研究が行われてきた。2005年以降、“Brain and Estrogen”や“Estrogen and Cognition”という題名をつけた特別号が有名なジャーナルからたびたび出版されている¹⁾⁻⁸⁾。

記憶中枢である海馬において、エストラジオール(E₂)による神経シナプスのモジュレーション作用が記憶能力を改善する。このような E₂ の神経作用はメスのラット・マウスの海馬だけでなくオ