

ニューロステロイド研究の歴史的経緯

山田 久夫／平原 幸恵

Summary

ニューロステロイドの定義は、「脳で合成され、ローカルホルモンとして神経組織に作用するステロイド」とするのが一般的である。この定義に揺らぎがあり、*de novo*にコレステロールから合成されるのか中間前駆体からでもよいのか、合成の場がグリア細胞なのかニューロンなのかといった議論もあったが、あまり厳密には考慮しなくてよいと思われる。ステロイド骨格にはA, B, C, D環の立体配座でシスやトランスの関係があるが、初期にはステロイドホルモンと同じトランス-トランス-トランス型のみをニューロステロイドの仲間と想定していた。最近、植物・両生類のものと考えられてきたシス-トランス-シス型ステロイドや胆汁酸類もニューロステロイドとして盛んに研究されている。ここに至る研究の歴史的経緯を紐解く。

Key words

histochemistry
imaging mass spectrometry
neurosteroid
cytochrome P450 enzyme(CYP)
内因性ジギタリス
胆汁酸

Hisao Yamada

関西医科大学医学部解剖学第一講座教授

Yukie Hirahara

関西医科大学医学部解剖学第一講座講師

ステロイドホルモンについて

ステロイドホルモンの合成には、滑面小胞体やミトコンドリア膜上の cytochrome P450 酵素 (CYP) 群が働く (図 1, 2)。ステロイドは細胞膜 (形質膜) 通過性なので、細胞内小器官 (時には細胞間) を行き来して合成され透出分泌される。受容体はいわゆる核内在型で、ホルモン-受容体複合体が核内で転写因子として働く。一方、神経組織では転写を介するより短時間での応答が存在することから膜受容体も存在するはずである。たとえば、 γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid ; GABA)_A 受容体がプロゲステロンとその代謝物の標的と理解されてきたほか、G 蛋白質と共役する GPR30 (エストロゲンの標的) も想定され研究¹⁾ されている。これら受容体が神経組織とりわけニューロンである場合、neuroactive steroid と表現される。

ニューロステロイド研究の前夜 —steroid-concentrating neuron—

末梢内分泌器官で合成されたステロイドホルモンが neuroactive に脳の視床下部にフィードバックする現象は古くから知られていた。1960年代末~1970年代に Stumpfら²⁾ と Pfaffら³⁾ のグループを中心に、ステロイドホルモンの脳作用の解析が行われた。彼らはアイソトープ標識ステロイドホルモンを投与しオートラジオグラフィ法を用いた顕微鏡観察にて、ステロイドを「摂取」