

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
平成20年度情報交換セミナー実施報告書 [研究分野: ③情動・記憶]

1. セミナー名 (和文) 脳機能における性差とステロイドホルモン作用
(英文) Steroid Hormone Action and Sex Differences in Brain Function
2. 開催期間 平成20年9月8日～平成20年9月11日
3. 開催地及び開催場所
岐阜県岐阜市長良福光2695-2 長良川国際会議場・国際会議室
4. 実施代表者 所属・職・氏名
 - ・日本側: 藤田保健衛生大学・教授・原田信広
 - ・米国側: コロラド州立大学・教授・ロバート J ハンダ
5. 参加者数
 - ・日本側: 招待者 22 名、一般参加 35 名
(招待者所属・職・氏名)
 - (元) 横浜市立大学・教授・林しん治
 - 早稲田大学・大学院生・原口省吾
 - 早稲田大学・教授・筒井和義
 - 名古屋大学・助教・上野山賀久
 - 日本医科大学・准教授・加藤昌克
 - サントリー生物有機化学研究所・研究部長・南方宏之
 - 東京大学・教授・岡良隆
 - 東京大学・教授・森裕司
 - 山口大学・教授・篠田晃
 - 東京大学・教授・川戸佳
 - 藤田保健衛生大学・教授・原田信広
 - (財) 国立環境研究所・研究員・塚原伸治
 - 東京大学・教授・西原真杉
 - 東京大学・准教授・大久保範聡
 - 横浜市立大学・准教授・美津島大
 - 松田賢一・講師・京都府立医科大学
 - 日本医科大学・教授・佐久間康夫
 - 筑波大学・教授・小川園子
 - 日本医科大学・助教・近藤保彦
 - 麻布大学・准教授・菊水健史
 - 京都府立医科大学・助教・坂本浩隆
 - 京都府立医科大学・教授・河田光博
 - ・米国側: 招待者 21 名、一般参加 16 名

(招待者所属・職・氏名)

カリフォルニア大学・教授・Arthur Arnold
ウェルズリー大学・助教・Marc Tetel
ケンタッキー大学・助教・Melindad Wilson
ベイラー大学・助教・Shaila Mani
カリフォルニア大学・教授・Paul Micevych
ミネソタ大学・准教授・Paul Mermelstein
オレゴン健康科学大学・教授・Martin Kelly
カリフォルニア大学・助教・George Bentley
ワイオミング大学・助教・Donald Skinner
健康科学制服軍務大学・助教・T. John Wu
ウィスコンシン大学霊長類研究センター・教授・Ei Terasawa
バージニア大学・准教授・Suzanne Moentor
オレゴン大学・助教・Patrick Chappell
コロラド州立大学・教授・Robert J Handa
オレゴン健康科学大学・教授・Charles Roselli
マサチューセッツアムハースト大学・教授・Geert DeVries
コロラド州立大学・教授・Stuart Tobet
マサチューセッツ大学・教授・Nancy Forger
エモリー大学・教授・kim Wallen
ペンシルバニア大学・助教・Tracy Bale
ウィスコンシン大学・助教・Anthony Auger

6. 本セミナーの概要及び意義 (1000字)

ステロイドホルモンは脳中枢の神経細胞間ネットワーク形成に対する重要な調節因子として、転写調節を通じた遺伝子作用及び細胞内情報伝達系を経由した非遺伝子作用を通して機能していると考えられている。脳内ステロイドホルモン (ニューロステロイド) によって形成された神経回路は、生殖ホルモン分泌や生殖行動を制御するのみならず、ストレス・情緒・攻撃性・認知・食欲など種々の制御に関わっていることが報告されている。こうした脳内ステロイドの神経回路形成、神経支配の制御機構を明らかにしていくことは、生物学的、そして臨床診断・治療を考えた時にも、重要な意義があると考えられる。

1960年代より日米両国の神経内分泌研究者は親密な連携のもとニューロステロイドの生理作用・機能に関する研究を進めてきた。その大きな研究進展・成果に基づき、1994年及び2000年にはNSF/JSPS助成による日米情報交換セミナーが開催され、その後、この分野の日米両国研究者間での訪問研究による情報交換や共同研究が盛んに行われた。最近、脳機能の性差や遺伝子及び非遺伝子作用を介在するニューロステロイド受容体の解析等の報告が相次ぐ一方、この7年間、日米情報交換セミナーの機会はなく、日米両国の研究者間の共同研究は少し停滞していた。今回、期せずして日米両国の脳研究者仲間から湧き起こった情報交換セミナー開催計画は、こうした閉塞した研究状況を打破し、この分野の研究のさらなる進展を図ることを目的としている。今回のセミナーでは日米のニューロステロイド研究の広範囲な領域から熟練及び若手の精鋭研究者を講演者として選び、相互の情報交換、さらに将来にわたって継続する新たな共同研究の機会を提供することを目的に、若手研究者に狙いを定め、十分な議論が可能なようなポスターセッション

も計画した。また今回の情報交換セミナー終了後の米国側研究者の希望に応じて日本側研究室への視察・情報交換などの機会も提供し、多くの実務的共同研究の議論が行われていた。

7. 本セミナーによって得られた成果及び今後期待できる成果（1000字）

今回の日米情報交換セミナーを計画する段階では、日米両国の数名の代表者による組織委員会を組織化し、今回のセミナーで話題にすべき最近のニューロステロイド研究で大きく進展している研究内容を議論した。その結果として、以下の7つセッションを将来的な研究発展が望まれる分野と考え、特に出生前後期及び成熟期における神経ステロイドの神経生理作用と神経接合・伝達網形成機構に焦点を絞り、先端研究領域に関する徹底的な議論を通して日米研究者間での脳研究情報の共有を目指した。

1. 脳のステロイドホルモン作用の古典的機構：転写調節と細胞機構
2. 脳のステロイドホルモン作用の代替的機構：急速な生体膜反応
3. 生殖制御に関わる新規神経ペプチドとその受容体
4. GnRHニューロンにおけるステロイドホルモン分泌の神経支配機構
5. ステロイドホルモンの脳内代謝と新規のステロイド作用
6. 発生段階でのステロイドホルモン効果：脳の性分化
7. ステロイドホルモンと行動の性分化

各セッションについて4-8名の最先端研究成果が招待講演者より紹介され、それに対して参加者全員で徹底的な議論が行われた。セッション1では、脳内特定領域におけるステロイド核内受容体と共役転写因子発現と行動制御、さらにエストロゲン受容体メチル化による神経保護作用及びアポトーシス制御というような脳内ステロイドのGenomic及びEpigenomic効果の報告が注目された。セッション2では近年注目される膜受容体によるG-タンパク質を介したエストロゲンシグナルの急速な伝達系の詳細が示された。また新規ステロイド代謝シグナル分子としての7 α -水酸化プリグネノロンの行動制御機構にも注目が集まった。セッション3では生殖制御に関与するGnRHとGnIHの作用機構の詳細が示された。セッション4ではGnRHニューロンにおけるエストロゲンによる急速なnon-genomic作用の実態としてK⁺及びCa²⁺チャンネルやGPR30が報告された。また生殖制御で現在、もっともトピックとなっているKisspeptinによるGnRHニューロン制御機構が報告された。またGnRHニューロンによるステロイド分泌の正及び負の調節機構の実体、そしてGnRHパルス産生機構への生体内日周時計やフェロモンの関与などの報告も注目された。セッション5では、活性アンドロゲンであるDHTの代謝産物、3 β -androstenediolのER β 結合による転写活性化機構、その代謝経路の生理的意義、脳ステロイドとしての生理機能が議論された。また脳の性分化に関するアロマターゼ仮説について、最新の発生工学的手法で作成したマウスを使用した解析が報告された。セッション6ではアロマターゼ/エストロゲン系による発生段階で起こる神経細胞のシナプス形成促進による神経回路形成促進能、行動学的な刻印の実体などについて報告がなされた。セッション7では社会的行動、性行動、ストレス応答などにおける性差について、脳ステロイドによる調節機構が議論された。

今回のセミナーには脳研究の次代を担う若手研究者が多数招待され、講演の機会が与えられた。（日本側招待講演者22名中5名が助教・大学院生、米国側招待講演者21名中9名が助教クラス）またセミナーには招待講演と共に、ポスター発表の機会が設けられ、新参研究者・大学院生はこうした機会も利用して研究成果を発表し、先導的研究者と対面での徹底的議論が行われた。今回のセミナーが日米の若手研究者の情報交換の機会を提供するだけでなく、将来的な共同研究や情報共有の機会を促進することになれば、主催者として幸甚の至りである。

8. その他(実施上の問題点等)

今回のセミナー (US/Japan Neurosteroid Symposium) における招待講演者の講演内容 (議事録) については、*Journal of Neuroendocrinology* 誌21巻4号 (2009年4月刊行) に特集号として掲載され、関連する研究者に広く一般公開されている。