B862

コルチコステロンがマウス脳海馬におけるカルシウム信号に与える影響

○小山内 裕美¹、佐藤 了¹、門間 俊博¹、平野 愛弓¹、斎藤 稔¹、川戸 佳² (¹ 日大院・総合基礎科学・相関理化学、² 東大院・総合文化・広域科学)

ステロイドホルモンの1つであるコルチコステロン (CORT) はストレス負荷時に分泌量が増加することからストレスステロイドと呼ばれている。そして、分泌されたCORTが血流に運ばれて脳内で作用し、海馬の記憶学習能力に影響を与えることが示唆されている。我々はこれまでに、ラットの海馬スライスをを用い、CORTがCA1領域において細胞内Ca²⁺流入に急性的に影響を与えることを示した (第39回年会講演予稿集2P209)。本研究では、CORTが細胞内Ca²⁺流入に与える影響を、マウスの海馬スライスをを用いて海馬全体で同時に調べることを目的とした。また、CORTの作用部位についての検討も行った。

実験には7週齢のddYクリーンマウスより調整した厚さ300 μ mの海馬スライスをを用いた。このスライスを測定前に30分間CORTでインキュベーションし、1 mMのNMDAで刺激したときの細胞内Ca²⁺信号をFura-2/AMを用いたCa²⁺イメージングで調べた。

結果として、コントロールではNMDA刺激すると細胞内にCa²⁺が流入して急激にCa²⁺信号が上昇し、その後徐々に減少していった。MK-801によってCa²⁺信号の上昇が見られなくなったことから、この細胞内Ca²⁺流入はNMDAレセプターを介したものであると考えられる。次に、CORTのブレインキュベーション濃度を0.4、1.0、1.0、100 μ Mと変化させたところ、CA1領域では0.4 μ Mから濃度に依存して細胞内Ca²⁺流入が抑制された。一方、歯状回ではこのような細胞内Ca²⁺流入の抑制は見られなかった。また、CA1領域で見られた細胞内Ca²⁺流入の抑制は膜透過性のBSA-CORTを用いても同様に見られた。このことから、CORTの作用部位が細胞膜上に存在することが示唆された。

H.Osanai, S.Sato, T.Monma, A.Hirano, M.Saito and S.Kawato : Acute effect of corticosterone on *N*-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca²⁺ elevation in mouse hippocampal slices

B864

神経ステロイドPREGSはラット脳海馬の“メタ可塑性”を調節する

○曾我部 正博¹、陳 玲² (¹ 名大院・医・細胞生物物理、² 科技団・国際・細胞力覚)

High frequency short period stimulation (tetanus), typically 100Hz for 1 sec, of hippocampal presynaptic fibers induces long lasting augmented EPSP in a frequency dependent manner, called long term potentiation (LTP). The frequency dependence of LTP is modulated by the past history of synaptic activity. Such temporal modulation of synaptic plasticity has been called “meta-plasticity” and suggested to be a prominent model of experience-dependent synaptic plasticity in the brain. We previously reported that 10 min application of 50mM PREGS (pregnenolone sulfate) induced a long-lasting potentiation of EPSP over 60 min, termed PREGS-induced LLP (LLP_{PREGS}), at the dentate gyrus in rat hippocampal slices. The objective of this study was to evaluate the modulatory effects of LLP_{PREGS} on the subsequent induction of tetanus dependent LTP at perforant path / granular cell synapse. We found that PREGS enhanced tetanus dependent LTP, resulting in a substantial leftward shift (*ca.* 20-30 Hz) of the frequency threshold for LTP induction. This PREGS-induced priming of LTP relied on a NMDA receptor-dependent PKC-MAPK/ERK signal cascade which is also involved in the induction and maintenance of LLP_{PREGS}, suggesting that LLP_{PREGS} directly contributes to the priming of LTP induction. In conclusion, PREGS modulates “meta-plasticity” through the priming of tetanus-induced LTP.

M.Sokabe and L.Chen : Neurosteroid PREGS modulates meta-plasticity in the hippocampus of rat brain

B863

エストラジオールによる代謝調節型グルタミン酸受容体依存性長期抑圧の増強

○城間 晋作、早川 由香里、米谷 快男児 (九工大 情報工生化システム)

<序>昨年度の本学会では、group I の mGluR のアゴニストである DHPG 投与により誘導した長期抑圧 (DHPG-LTD) はシナプス前細胞からの伝達物質放出量の減少によること、及びエストラジオール (E2) による DHPG-LTD の増強は伝達物質放出量の更なる減少によることを報告した。今回は DHPG-LTD の誘導に関与する要因及びそれに対する E2 の効果を調べた結果を報告する。

<方法>ラット (4-6w) 海馬スライスの CA1 放線層から EPSP を細胞外記録した。DHPG-LTD は DHPG (50 μ M) を 5 分間投与して誘導した。逆行性メッセンジャーの関与を調べる実験では、候補となる逆行性メッセンジャー合成酵素の抑制剤あるいは捕捉剤の存在下で DHPG-LTD の誘導を調べた。実験では DHPG 投与前後にベアパルス刺激 (50ms 間隔) を与え、PP 値を測定した。

<結果・考察>昨年度報告したように、DHPG-LTD はシナプス前細胞からの伝達物質放出量の減少によって生じるので、一酸化窒素 (NO) やアラキドン酸 (AA) が逆行性メッセンジャーとして関与している可能性を調べた。NO 合成酵素の抑制剤存在下で DHPG を投与すると、DHPG 単独投与と同程度の LTD が誘導された。一方、PLA₂ (AA 合成酵素) の抑制剤投与下では DHPG-LTD は抑制され、PP 値の変化も観測されなかった。AA の捕捉剤である牛血清アルブミン (BSA) 存在下でも同様の結果が得られた。この結果は DHPG-LTD の誘導には、逆行性メッセンジャーとして AA が関与している事を示す。E2 による DHPG-LTD の増強は AA が関与する機構であるかを調べるため、E2 と BSA の同時存在下で DHPG を投与したが、LTD は誘導されなかった。この結果は、E2 による DHPG-LTD の増強は、AA 合成系の活性化によって生じる可能性を示す。

S.Shiroma, Y.Hayakawa and K.Kometani : 17 β -estradiol facilitates DHPG-induced long-term depression in the CA1 region of the hippocampus.

B865

17beta-estradiol による海馬 CA1 錐体神経細胞の形態変化

○釣木澤 朋和¹、高橋 泰城^{1,2}、川戸 佳¹ (¹ 東大院・総合文化・広域科学、² 科技団・CREST)

海馬神経細胞において樹上突起およびスパインの新規形成・伸縮等の形態変化は神経間ネットワークの発生・維持に密接な関わりを持っていると考えられている。海馬 CA1 錐体神経細胞では長期増強が発生すると CA1 領域錐体神経細胞のスパイン密度が増加する事が明らかにされている。雌ラットでは性周期による血中の 17beta-estradiol 濃度の上昇から数日後に海馬錐体神経細胞のスパインの数が増加することから、17beta-estradiol が錐体神経細胞の形態変化を促進することが考えられる。性ホルモンである testosterone や 17beta-estradiol およびストレスホルモンである corticosterone などのステロイドは末梢器官だけでなく、脳内で新規に合成される事が川戸研究室の研究で明らかにされつつある。女性ホルモンである 17beta-estradiol については、海馬神経細胞においてこれまで知られていた数日間もかかる慢性的作用以外にも細胞内カルシウム濃度の増強や長期増強を増強する事など数分しかかからない急性的作用を及ぼすことが現在までわかっている。そこで私は 17beta-estradiol による急性の効果に着目し 17beta-estradiol 投与後数時間以内に発生する海馬錐体神経細胞の形態変化を解析した。

T.Tsurugizawa, T.Takahashi, S.Kawato : Morphological changes of hippocampal CA1 pyramidal cells caused by 17beta-estradiol