

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 28 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	脳内の新規行動制御因子の構造解析ならびに同定方法の探索		
研究代表者	氏名	深田吉孝	
	所属機関名・部局名	東京大学・大学院理学系研究科	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	高尾 敏文		
<p>7α-OH-Preg は鳥類や両生類の脳に存在し、光依存的に合成・分泌され、脳神経系に変化を生み出す因子であると考えられている。哺乳類では、脳内に 7α-OH-Preg の合成に関与する酵素が発現していることを示した知見はあるものの、その実体を明示した報告はなく、7α-OH-Preg の存在や生理機能など多くの謎が残されている。7α-OH-Preg の合成には CYP7B1 による 7 位のヒドロキシル化が必要であるが、CYP7B1 によって合成されるもう一つのニューロステロイドとして、7α-ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン(以下 7α-OH-DHEA と略)がある。本研究課題では、哺乳類脳内における 7α-OH-Preg と 7α-OH-DHEA の存在を明示するため、マウス脳の各部位抽出物に含まれるステロイドの同定をおこなう。さらに、発現・分泌のパターン、日周リズムや光応答性の詳細な検討を行うことで 7α-OH-Preg と 7α-OH-DHEA の生理的役割を解明する。</p> <p>これまでに開発した Lithium 添加 LC-EMS-MS/MS による高感度検出法(Wang <i>et al. J Lipid Research</i> 61, 2020) を用いて、マウス脳内に存在する 7α-OH-Preg および 7α-OH-DHEA の検出をおこなってきた。その結果、Morris water maze 試験の空間学習前には 7α-OH-Preg および 7α-OH-DHEA は検出されず(検出限界以下)、空間学習後に 7α-OH-Preg および 7α-OH-DHEA 量が上昇していることがわかった。また、<i>Cyp7b1</i> 欠損(KO) マウスを用いて Morris water maze の空間学習をおこなっても 7α-OH-Preg や 7α-OH-DHEA は検出されなかった。これらの結果を得る過程で、私たちは、<i>Cyp7b1</i> KO マウスは、空間記憶を長期間維持する能力や海馬樹状突起スパイン密度が低いことや、<i>Cyp7b1</i> KO マウスの脳内に 7α-OH-Preg と 7α-OH-DHEA を投与すると空間記憶の長期間維持能力も樹状突起スパイン密度も回復することを明らかにした。これら一連の成果は Maehata <i>et al. iScience</i> 23 (2020) に掲載された。</p>			