

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：清水貴美子

所属機関名・部局名・職名：東京大学・大学院理学系研究科・助教

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

7 α -水酸化ニューロステロイドの合成分泌様式と生理的役割の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：高尾 敏文 (研究室名：機能・発現プロテオミクス研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で1ページ以内で記載。

我々は動物の光応答と行動に関する研究に広く取り組んできた過程で、ニワトリ松果体において明期に7 α -ヒドロキシプレグネノロン (以下7 α -OH-Pregと略)の合成量が上昇する事を発見した (Hatori *et al.*, *PNAS*, 2011)。7 α -OH-Pregはイモリの脳内で合成・分泌され行動量を増加させる物質として知られており (Matsunaga *et al.* 2004)、ニワトリ脳室内への7 α -OH-Preg投与によっても行動量が増加した。哺乳類では、脳内に7 α -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、7 α -OH-Pregの存在や生理機能など多くの謎が残されていた。7 α -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、7 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン(以下7 α -OH-DHEAと略)がある。哺乳類脳内における7 α -OH-Pregと7 α -OH-DHEAの存在明示に向けて、これまで蛋白質研究所 機能・発現プロテオミクス研究室の高尾敏文教授と共同研究を進め、脳からの抽出条件や測定条件の検討を重ねた結果、Li⁺添加によるpositive modeでステロイド分析を行い、UPLC-MS/MSによるMRM解析により、マウス脳組織からの分析効率が大幅に改善され (Wang *et al.* *J Lipid Res* 2020)、水迷路試験後のマウス海馬抽出物中の7 α -OH-Pregと7 α -OH-DHEAを同定することに成功した (Maehata *et al.* *iScience* 2020)。一方、7 α -OH-Pregと7 α -OH-DHEAを合成できないCYP7B1欠損マウスは、海馬神経細胞樹状突起スパインの減少と空間記憶の長期維持能力の低下が認められた。これらの結果から、7 α -OH-Pregと7 α -OH-DHEAは樹状突起スパインのリモデリングを介して記憶の維持に働いていると考えられた。