

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-6. 生物多様性に関わる化学と生化学
小項目	2-6-1. ペプチド科学

概要

脳のニューロンが分泌するホルモンには神経の作るペプチド(ニューロペプチド)以外にステロイド(ニューロステロイド)があり、ヒトを含む様々な動物に存在するが、その構造と機能には動物の進化に応じて多様性がある。生体の機能調節および行動や情緒などの高次脳機能における脳ホルモンの役割を明らかにすることにより疾患の診断マーカーや創薬への応用に加えて人格障害や異常行動など社会的問題の原因解明と改善に寄与する。

脳ホルモンの作用機序を示す図。外的要因（光、温度、ストレスなど）が脳を刺激し、脳はホルモンを分泌する。分泌されたホルモンは血流を介して効果器（内臓、筋、腺など）に到達し、代謝、循環、生殖などの機能調節を行う。効果器からのフィードバックが脳に伝達される。また、脳は傍分泌・自己分泌により神経回路形成やホルモン分泌調節を行い、行動や情緒の制御を行う。

現状と最前線

脳の作るペプチドホルモン（ニューロペプチド）

脳の作るホルモンは、視床下部—下垂体系ホルモンのように血流に乗って効果器まで運ばれ、成長、性成熟、および恒常性維持など生体機能を調節する。鳥類の光周期による性成熟の調節は脳の松果体が産生するメラトニンによって調節されている。メラトニンは性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の産生を抑制する。光が当たるとメラトニン産生が抑制され、GnRHの分泌が促進されて生殖器が発達する。光の当たらない状態ではメラトニン分泌が促進され、メラトニン受容体をもつ性腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン（GnIH）神経に働いてGnIH産生が活発となり、性成熟が抑制される¹⁾。無脊椎動物の頭足類でもGnRHとGnIH様のホルモンによる性成熟の二重支配が示唆されている¹⁾。魚類や両生類のGnIH同属ペプチドは性腺刺激ホルモン放出抑制活性を示さず、成長ホルモンやプロラクチンの放出促進活性を示す。このようにホルモンの構造が進化的に相同なものでも、その生理作用は動物種間で多様化している¹⁾。

脳の作るステロイド（ニューロステロイド）

脳は生殖器から分泌される性ステロイドの標的と考えられてきたが、脳が性ステロイドを合成する（ニューロステロイド）ことが明らかとなった。繁殖期にプロゲステロン硫酸エステルは、その分泌細胞の周辺に働いて（傍分泌）GABAニューロンのシナプスにおける情報伝達を活性化し、7 α -ヒドロキシプレグネロンは傍分泌してドーパミン放出を促進し、自発運動量を増加させる。これらの作用は細胞膜受容体を解したノンゲノミック作用である¹⁾。新生期の小

脳の細胞がプロゲステロンとエストラジオールを合成し、核内受容体を介したゲノミック作用（自己分泌）によりニューロン樹状突起の伸長とシナプス形成を誘導する。このようにして小脳機能の土台となる神経回路が形成される¹⁾。頭足類の脳でも胚発生の最も後期に知覚・学習領域の発達と神経回路形成が起こる²⁾。脳の成り立ちが脊椎動物とまったく異なる頭足類の脳でどのようなメカニズムによって神経回路が形成されるか興味ぶかい課題である。

脳ホルモン解析手法の開発と応用

ニューロン細胞体で合成されたペプチドホルモンは、分泌顆粒に取り込まれ、軸策を通過して神経終末に移動し、放出される。分泌顆粒内にはホルモンが高濃度に濃縮されて存在する。ニューロンの切片に直接 MALDI-MS のレーザーを照射すると細胞内の可溶性ペプチドは検出されないが、分泌顆粒内のホルモンが選択的に検出される。ゲノム情報から得られる分子量データベースを基にしてアミノ酸配列情報を得ることができる。また、得られた分子量を指標にして目的とするホルモンを抽出・純化し、未知のホルモンを発見することも可能である³⁾。高感度-高分解能 MALDI-MS/MS を組み合わせることにより切片から直接ホルモンの構造解析を行うことができる。将来、レーザー束の微細化や照射位置の正確なコントロールなどによって細胞を顕微鏡レベルで解析することが可能になれば、細胞体だけでなく、神経線維や神経終末からホルモンの構造情報を得ることが可能となる。これによって従来の抗原-抗体反応を用いた免疫組織化学的解析に代わる、構造情報をもとにしたホルモン動態の視覚化が可能となり、標的器官の特定やホルモン機能の解析を行うことができる。また、ホルモンと受容体間の一对一の関係にとどまらず、複数のホルモンや受容体間の相互作用を解析することにより、外的要因の影響下にある動物の生理機能調節機構を解明することが可能となる。

- 1) 筒井和義、浮穴和義、南方宏之「脳ホルモンの新領域」シリーズ 21 世紀の動物科学 10 巻 内分泌現象と生命活動 第 5 章、印刷中、培風館
- 2) S. Shigeno, K. Tsuchiya, S. Segawa, J. Comp. Neurol. 437:449-475 (2001)
- 3) 安田明和、安田好美「新規生理活性ペプチドの新しい探索法」 化学と生物、42 巻、834-841 (2004)

将来予測と方向性

・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題
ヒトを含む哺乳類における新規脳ホルモンの構造と機能を明らかにする。
疾患に関連する受容体と内在リガンドを解析し、診断マーカーや創薬へ応用する。

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
無脊椎動物を含む様々な動物における脳の進化の基本原則と多様性を解明する。
人格形成やヒトの社会的行動などに関与する脳ホルモンを明らかにし、人格障害や異常行動など最近の社会的問題の原因解明や改善に寄与する。

キーワード

脳ホルモン、ニューロペプチド、ニューロステロイド、統合脳機能

(執筆者： 南方 宏之)