

国際科学技術協力基盤整備事業（日本－台湾研究交流）  
「バイオエレクトロニクス」 課題終了報告書

1. 研究交流課題：「新規な多電極を用いた海馬の神経回路に対する神経ステロイドの作用の解析」
2. 研究期間：平成 25 年 1 月～平成 28 年 3 月
3. 支援額：総額 14,980,000 円
4. 主な参加研究者名：  
日本側チーム

	氏名	所属	役職
研究代表者	川戸 佳	順天堂大学大学院・医学研究科 ※東京大学大学院総合文化研究科 教授（2015年3月まで）	教授
研究者	北条 泰嗣	東京大学大学院総合文化研究科	特任研究員
研究者	長谷川 賢卓	東京大学大学院理学系研究科	大学院生 博士課程
研究者	加藤 麻紗美	東京大学大学院総合文化研究科	大学院生 博士課程
研究者	堀田 佳佑	東京大学大学院理学系研究科	大学院生 修士課程
研究者	小島 大樹	東京大学大学院理学系研究科	大学院生 修士課程
研究期間中の全参加研究者数 6 名			

相手側チーム

	氏名	所属	役職
研究代表者	Chung, Bon-chu	Institute of Molecular Biology, Academia Sinica, Taipei	Professor
研究者	Jui-Hsia Weng	同上	Research Assistant
研究者	Sheng-Chieh Huang	同上	PhD student
研究期間中の全参加研究者数 5 名			

4. 研究・交流の目的

本研究はバイオエレクトロニクス手法を用いて、脳が合成する神経ステロイドホルモンが、記憶中枢の海馬の神経回路の可塑性をモジュレーとする機構を、多電極計測法で解析することを目的とする。具体的には、ラットや台湾側が作成する knockout マウス、などを用いて、海馬でシトクロム P450scc が合成するプレグネノロンによる LTP の増強作用を、多電極計測で解析する。台湾側はプレグネノロンの新規受容体を見つけて解析する。また脳海馬選択的な P450scc の knockout マウスを作成して日本に移送して測定する。

両国の研究チームが相互補完的に取り組むことで、世界的に普及している脊髄神経損傷に使われるプレグネノロン補充療法の分子機構解明や改善につながることを期待された。

5. 研究・交流の成果

5-1 研究の成果

- ・日本側は、海馬の神経群にフィットした多電極プローブを作成し、これを用いて多

電極解析を用いて、海馬スライスでの神経ステロイドの早い働きを調べた。シトクロム P450scc を阻害剤 AG で阻害してプレグネノロン合成を止めると、20 分以内という短時間で、長期増強 LTP が成立しなくなった。また興奮性シナプス後電位は AG を灌流すると同時に低下した。プレグネノロンを外から補充すると、この阻害現象がもとに回復した。

・台湾側は P450scc が作るプレグネノロンの新しい受容体 CLIP-170 を発見した。CLIP-170 は微小管の先端に結合し微小管を安定化させている。プレグネノロンがなくなると早い non-genomic 作用で微小管が短くなり不安定化する。CLIP-170 が脳海馬にもあることも同定した。これまでは遅い genomic 作用を仲介する受容体 PR だけが知られていたが、これでは早いシナプス作用は説明できない。海馬特異的に P450scc を knockout したマウスが完成し、これを日本に輸送してプレグネノロンが無い海馬の多電極解析を行った。

## 5-2 人的交流の成果

2013 年 3 月に、川戸と長谷川が台湾 Inst. of Molecular Biology を訪問し、Chung 研究室の연구원や大学院生を交えて、電気生理を含む研究計画の議論を数日間にわたり徹底的に行った。議論に基づき台湾側の計画を具体的に立案した。

2013 年 5 月に台湾の Chung 教授が東大を訪問し、多電極実験の実際を見て、今後の計画を練った。

2014 年 4 月に東京大学生産技術研究所で行われた、日台国際共同研究の合同成果発表会に来日した Chung 教授と、多電極測定を進展を議論し、今後の発展計画を相談した。共著論文執筆の内容について議論をした。その後、共著論文を出版した。2015 年 6 月 Chung 教授が東大を訪問し共同研究の結果や内容について議論した。同時期に Chung 教授は東京での CytochromeP450 国際学会に出席し成果の一部を発表した。

## 6. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年、DOI ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等	特記事項
論文	Hasegawa Y, Hojo Y, Kojima H, Ikeda M, Hotta K, Sato R, Yoshiya M, Chung, BC, Ooishi Y, and Kawato S, "Estradiol Rapidly Modulates Synaptic Plasticity of Hippocampal Neurons" Brain Res., Special Issue "Brain and Memory", 1621, 147-161 (2015)	Special Issue, Impact factor 8
学会	北條 泰嗣 (東京大学), 加藤 麻紗実, Bon-chu Chung, 木本 哲也, 川戸 佳, "Brain neurosteroid: hippocampus-synthesized female hormones regulate synapses and hippocampal estrus cycle", 日本生化学会, パシフィコ横浜, 9月11日 (2013)	
	長谷川賢卓, 北条泰嗣, Bon-Chu Chung, 川戸佳, 他, "Acute Modulation of Long-term Potentiation of Pyramidal Neurons by Hippocampal-derived Estrogen", 日本神経科学大会, 京都国際会館, 6月20日 (2014)	
	北条泰嗣, 長谷川賢卓, Bon-Chu Chung, 加藤麻紗実, 川戸佳, 他, "Acute modulatory effect of sex steroids on synaptic plasticity: difference between androgen and estrogen" 日本神経科学大会, 神戸国際会議場, 7月28日 (2015)	