

ヒト脳オーガノイドを用いたエストロゲン欠乏に伴う精神症状の解明

エストロゲンのヒト中枢神経系における役割を解明するため、申請者はまずヒト ES/iPS 細胞を用いてヒト大脳とヒト中脳の細胞構成を再現した 2 種類のヒト脳オルガノイドを樹立した。そして、これらのヒト脳オルガノイドを用いてリアルタイム PCR および RNA シークエンス法によって、エストロゲン受容体遺伝子の発現を評価した。その結果、中脳オルガノイドと大脳皮質オルガノイド双方で核内移行型エストロゲン受容体は発現しておらず、細胞膜に存在する G タンパク共役型のエストロゲン受容体 (G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1; GPER1) が発現していることが明らかになった。エストロゲンは、エストラジオール・エストジオール・エストジオールの三種類に分けられるが、GPER1 はこのうちエストラジオールとのみ反応することが知られている。そのため、今後、申請者はエストラジオールを添加した培地と無添加の培地内でヒト大脳および中脳オルガノイドを樹立、両者の神経新生や遺伝子発現、アポトーシスを比較する。現時点においてヒト中枢神経系においてエストロゲンが果たす役割を脳オルガノイドによって分析した研究報告はみられない。エストロゲンはヒト中枢神経系において神経新生の制御、脳梗塞などの神経疾患からの回復促進など多くの役割もつことが示唆されており、ヒト脳オルガノイドを用いて、ヒト脳におけるこのホルモンの作用を解明することにより、更年期障害だけでなく外傷性脳損傷、脳梗塞、脳出血、アルツハイマー病などの神経変性疾患の治療に寄与しうる、有用な知見が得られると期待される。