บทบาทของฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สังเคราะห์ภายในเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสและเอสโตรเจนที่สังเคราะห์จากต่อมเพศต่อการทำงานของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส

The Role of Hippocampal Estrogen and Gonadal Estrogen on Hippocampal Neuronal Functions

ศิริพร จำเนียรสวัสดิ์*
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
Siriporn Chamniansawat*
Faculty of Allied Health Sciences, Burapha University.

บทคัดย่อ

เอสโตรเจนเป็นกลุ่มของสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่มีการสังเคราะห์มากในต่อมเพศ ก่อนส่งเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย รวมถึง ระบบประสาท โดยมีฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาท และส่งเสริมกระบวนการเรียนรู้และการสร้างความจำ นอกจากเอสโตรเจนที่สังเคราะห์จากต่อมเพศแล้วยังมีการสังเคราะห์เอสโตรเจนขึ้นภายในเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส ซึ่งมีอิทธิพลต่อการทำงานของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสโดยตรง ยิ่งไปกว่านั้นหากไม่มีเอสโตรเจนที่สังเคราะห์ภายในฮิปโปแคมปัส เซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสจะไม่สามารถตอบสนองต่อเอสโตรเจนที่สังเคราะห์จากต่อมเพศ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าเอสโตรเจนที่สังเคราะห์ภายในฮิปโปแคมปัสมีหน้าที่เหนี่ยวนำให้เซลล์มีการปรับตัวเพื่อตอบสนองต่อเอสโตรเจนปริมาณมากในกระแสเลือด บทความวิชาการนี้จะแสดงความเชื่อมโยงระหว่างเอสโตรเจนที่สังเคราะห์จากต่อมเพศและเอสโตรเจนที่สังเคราะห์ภายในฮิปโปแคมปัสต่อการทำงานของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสในหลอดทดลอง

คำสำคัญ : การสังเคราะห์เอสโตรเจน การสร้างความจำ การปกป้องเซลล์ประสาท ฮิปโปแคมปัส

Abstract

Estrogen is a group of steroid hormones which is mainly synthesized in the gonad and reaches its target organs via blood circulation. It plays an important role in several body systems including nervous system, such as neuroprotection and memory function. In addition to gonadal estrogen, the localization of endogenous estrogen has been clearly shown in hippocampus. Hippocampal estrogen has a direct effect on hippocampal neuronal functions. In addition, hippocampal neuron can not respond to gonadal estrogen when hippocampal estrogen is not present. Therefore, hippocampal estrogen may exist to prime hippocamapal neurons for further activation by systemic estrogen. This article indicates the interactive action of hippocampal estrogen on gonadal estrogen effects on hippocampal neurons in an *in vitro* study.

Keywords : estrogen biosynthesis, memory formation, neuroprotection, hippocampus

***E-mail:** siripornc@buu.ac.th

บทนำ

เอสโตรเจน (estrogen) เป็นกลุ่มของสเตียรอยด์ฮอร์โมนที่มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท (McEwen & Alves, 1999) กระตุ้นและส่งเสริมกระบวนการสร้างความจำ (Chamniansawat & Chongthammakun, 2010) งานวิจัยจำนวนมากจึงพยายามศึกษาและพัฒนาเอสโตรเจนเพื่อนำไปใช้ในการป้องกันและรักษาโรคทางระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ และโรคพาร์คินสัน เป็นต้น (Vegeto *et al*., 2008; Purohit & Reed, 2002) ในร่างกายมนุษย์เอสโตรเจนส่วนใหญ่ถูกสร้างจากต่อมเพศก่อนหลั่งเข้าสู่กระแสเลือด (gonadal estrogen) เพื่อไปควบคุมการทำงานของเซลล์เป้าหมาย (Fang *et al*., 2001) นอกจากนี้ยังมีเอสโตรเจนบางส่วนที่ถูกสร้างขึ้นภายในเซลล์เป้าหมาย (endogenous estrogen) เพื่อควบคุมการทำงานของเซลล์นั้นๆ อย่างรวดเร็วและมีความจำเพาะเจาะจงสูง (Purohit & Reed, 2002) เช่น เอสโตรเจนที่ถูกสร้างภายในเซลล์ประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampal estrogen) และมีอิทธิพลโดยตรงต่อกระบวนการ synaptic plasticity ซึ่งเป็นกลไกหลักของการสร้างความจำ ดังนั้นการทำงานของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสจึงน่าจะเป็นอิสระจาก gonadal estrogen แต่ในความเป็นจริงโรคทางระบบประสาทต่างๆ มักเกิดขึ้นกับหญิงชราวัยหมดประจำเดือนซึ่งมีระดับ gonadal estrogen ต่ำลงอย่างมาก แสดงให้เห็นชัดเจนว่า gonadal estrogen ยังคงมีบทบาทสำคัญต่อเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส จึงเป็นที่น่าสนใจว่าโดยแท้จริงแล้วการทำงานของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสนั้นขึ้นกับเอสโตรเจนจากแหล่งใดเป็นสำคัญ และมีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร โดยบทความนี้จะนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทที่ชัดเจนของ hippocampal estrogen และ gonadal estrogen ต่อการทำงานของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส

1. การสังเคราะห์เอสโตรเจน

เอสโตรเจน คือ กลุ่มของสเตียรอยด์ฮอร์โมนในเพศหญิง ซึ่งส่วนมากถูกสร้างขึ้นจากต่อมเพศ (gonadal estrogen หรือ exogenous estrogen) และหลั่งเข้าสู่กระแสเลือดเพื่อไปควบคุมการทำงานของอวัยวะเป้าหมาย (McEwen & Alves, 1999) นอกจากนี้ยังมีเอสโตรเจนบางส่วนซึ่งถูกสังเคราะห์ที่บริเวณอื่นนอกเหนือจากต่อมเพศ เรียกเอสโตรเจนในกลุ่มนี้ว่า extragonadal estrogen หรือ endogenous estrogen อวัยวะที่สามารถสังเคราะห์เอสโตรเจนได้เอง ได้แก่ ต่อมหมวกไต รก เต้านม และ สมอง (Fester *et al*., 2011) โดยเฉพาะอย่างยิ่งส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ซึ่งมีการค้นพบในปี 1995 โดย Robel และคณะ แสดงให้เห็นว่ามีการคงอยู่ของเอสโตรเจนในสมองของสัตว์ทดลองขณะที่ยับยั้งการสร้าง gonadal estrogen โดยการตัดรังไข่ (Robel *et al*., 1995) ต่อมาในปี 2003 Prange-Kiel และคณะได้ตรวจพบเอสโตรเจนในอาหารเพาะเลี้ยงเซลล์ของ primary hippocampal neuron (1 pg/ml) และในปี 2004 Kretz และคณะ พบเอสโตรเจนในอาหารเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อฮิปโปแคมปัส (24 pg/ml) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการสังเคราะห์และการหลั่งเอสโตรเจนของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส

การสังเคราะห์เอสโตรเจนเริ่มจากการเปลี่ยนโคเรสเตอรอลเป็น pregnenolone ด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 side-chain cleavage (P450scc) ภายในไมโตคอนเดรีย ซึ่งการส่งผ่านข้ามเยื่อหุ้มไมโตคอนเดรียต้องอาศัยโปรตีนตัวพาที่สำคัญคือ steroidogenic acute regulatory protein (StAR) และจัดเป็นขั้นตอนกำหนดอัตรา (rate-limiting step) ของกระบวนการสังเคราะห์เอสโตรเจน จากนั้น pregnenolone จะถูกเปลี่ยนเป็น dehydroepiandrosterone (DHEA) และ DHEA ถูกเปลี่ยนเป็น testosterone ตามลำดับ สุดท้ายเอนไซม์ aromatase จะทำการเปลี่ยน testosterone ไปเป็นเอสโตรเจนภายในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (Fang *et al*., 2001; Saldanha *et al*., 2009) ดังนั้นการพบเอนไซม์ aromatase และ P450scc จึงบ่งชี้ว่ามีการสังเคราะห์เอสโตรเจนขึ้นภายในเซลล์นั้นๆ เซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสมีการแสดงออกของ steroidogenic enzymes ที่สำคัญจำนวนมาก อาทิเช่น StAR (Wehrenberg *et al*., 2001), P450scc (Do Rego *et al*., 2009) และ aromatase (Fester *et al*., 2011; Yague *et al*., 2010) ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส คือ steroidogenic cell ที่มีความสามารถในการสังเคราะห์เอสโตรเจนและใช้ศึกษากันอย่างแพร่หลายทั้ง primary hippocampal neuron (Prange-Kiel *et al*., 2003) และ เซลล์เพาะเลี้ยงชนิด H19-7 hippocampal neuron (Chamniansawat & Chongthammakun, 2012)

2. กลไกการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน

นอกจากจะมีหน้าที่หลักเกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์แล้ว เอสโตรเจนยังมีหน้าที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาท ได้แก่ การปกป้องและรักษาเซลล์ประสาทต้านการอักเสบในสมอง ตลอดจนกระตุ้นกระบวนการสร้างความจำ (Chamniansawat & Chongthammakun, 2009, 2010, 2012; Vegeto *et al*., 2008) ทั้งนี้เอสโตรเจนออกฤทธิ์ผ่านตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER) เพื่อควบคุมการทำงานของเซลล์เป้าหมาย ในปัจจุบันนี้มีการจำแนกตัวรับเอสโตรเจนออกเป็น 2 กลุ่ม ตามตำแหน่งการแสดงออก คือ ตัวรับเอสโตรเจนในนิวเครียส

(nuclear ER) และ ตัวรับเอสโตรเจนบนเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane ER) เมื่อเอสโตรเจนจับกับ nuclear ER ภายในเซลล์ nuclear ER ที่จับกับเอสโตรเจนจะมีการเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเครียสของเซลล์เป้าหมายเพื่อกระตุ้นกระบวนการลอกรหัส (transcription) โดยจับกับตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจงบนสายดีเอ็นเอของยีนเป้าหมาย (estrogen responsive element) เพื่อการสังเคราะห์ยีนและโปรตีนชนิดใหม่ เรียกกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวว่า กลไกแบบผ่านยีน (genomic action) หากเอสโตรเจนออกฤทธิ์ผ่าน membrane ER จะนำไปสู่การกระตุ้นกลไกการสื่อสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular signaling pathway) เพื่อควบคุมการทำงานของเซลล์เป้าหมายอย่างรวดเร็ว เรียกกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวว่า กลไกแบบไม่ผ่านยีน (non-genomic action) (Chamniansawat & Chongthammakun, 2010) เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างของตัวรับเอสโตรเจนจะสามารถจำแนกตัวรับเอสโตรเจนออกเป็น 3 ชนิด คือ ตัวรับเอสโตรเจนชนิดอัลฟา (ERα), ตัวรับเอสโตรเจนชนิดบีตาร์ (ERβ) และ G-protein coupled receptor 30 (GPR30) (Raz *et al*., 2008) ซึ่งตัวรับเอสโตรเจนทั้ง 3 ชนิด มีหน้าที่และการแสดงออกในอวัยวะที่ต่างกัน กล่าวคือ ERα มีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบสืบพันธุ์ และระบบต่อมไร้ท่อ โดยมีรายงานว่าหนูทดลองที่ไม่มียีน ERα (ERα knockout mice) ไม่สามารถสืบพันธุ์และแพร่พันธุ์ได้ ในขณะที่หนูทดลองที่ไม่มียีน ERβ (ERβ knockout mice) ไม่มีความผิดปรกติของระบบสืบพันธุ์ (Rissman *et al*., 1997; Krege *et al*., 1998) อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่อมาแสดงให้เห็นว่าทั้ง ERα และ ERβ มีการแสดงออกในสมอง บริเวณที่แตกต่างกัน กล่าวคือ ERα มีการแสดงออกมากในเซลล์ประสาทชนิด cholinergic บริเวณ basal forebrain bundle ซึ่งเป็นส่วนของสมองที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมทางอารมณ์ ในขณะที่ ERβ มีการแสดงออกมากบริเวณฮิปโปแคมปัส และ ซีรีบรัล คอร์เท็กซ์ (Shughrue *et al*., 2000) ซึ่งเป็นส่วนของสมองที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้ และการสร้างความจำ (Ter Horst, 2010) สอดคล้องกับงานวิจัยของ Chamniansawat และ Chongthammakun ในปี 2010 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเอสโตรเจนออกฤทธิ์ผ่าน ERβ ในการกระตุ้นการแสดงออกของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ synaptic plasticity ซึ่งเป็นกลไกหลักของการสร้างความจำ (Chamniansawat & Chongthammakun, 2010) ส่วนการทำงานของ GPR30 นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

2.1 อิทธิพลของเอสโตรเจนต่อการสร้างความจำ

2.1.1 Gonadal estrogen

มีหลักฐานที่ชัดเจนแสดงให้เห็นว่าระดับของเอสโตรเจนที่ลดลงในหญิงวัยหมดประจำเดือนมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความรุนแรงของภาวะความจำเสื่อม (Purohit & Reed, 2002) ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ และการได้รับเอสโตรเจนทดแทนสามารถยับยั้งและป้องกันภาวะดังกล่าวได้ (Miller, 1996; Henderson, 2010) แสดงให้เห็นว่า gonadal estrogen มีอิทธิพลต่อกระบวนการเรียนรู้และการสร้างความจำ (Sherwin, 1994) โดยการทำงานของ gonadal estrogen สามารถเพิ่มศักย์ไฟฟ้าที่เรียกว่า long-term potentiation ของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส (Smith *et al*., 2009) เพิ่มการแสดงออกของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ synaptic plasticity (Chamniansawat & Chongthammakun, 2009) ตลอดจนเพิ่มจำนวน synapse ในฮิปโปแคมปัสได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Smith *et al*., 2009) ซึ่งทั้งหมดเป็นกลไกที่สำคัญในการสร้างความจำ จึงสรุปได้ว่า gonadal estrogen หรือการได้รับเอสโตรเจนทดแทน ส่งเสริมกระบวนการสร้างความจำในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ซึ่งการทำงานดังกล่าวนี้อาศัยการทำงานของ ERβ (Liu *et al*., 2008) นอกจากนี้ Chamniansawat และ Chongthammakun (2010) แสดงให้เห็นลำดับของกลไกการทำงานของ gonadal estrogen ผ่านการกระตุ้น ERβ กล่าวคือ ในภาวะปรกติหรือภาวะที่มีเอสโตรเจนระดับต่ำจะกระตุ้น ERβ ที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์และเกี่ยวข้องสอดคล้องกับกระตุ้นการสร้างความจำในระยะเริ่มต้น จากนั้น ERβ ที่จับกับเอสโตรเจนจะเคลื่อนที่เข้ามาภายในเซลล์และเข้าสู่นิวเครียส ที่ซึ่งเกิดการสังเคราะห์ยีนและโปรตีนชนิดใหม่เพื่อตอบสนองต่อการทำงานของเอสโตรเจนในการสร้างความจำ ได้แก่ activity-regulated cytoskeleton associated protein (Arc), postsynaptic density-95 (PSD-95) และ synaptophysin (Chamniansawat & Chongthammakun, 2009, 2010)

2.1.2 Hippocampal estrogen

ภายหลังจากการค้นพบว่ามีการสังเคราะห์เอสโตรเจนขึ้นภายในเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสในช่วงปี 1980 ทำให้มีการศึกษาอย่างต่อเนื่องถึงบทบาทและหน้าที่ของ hippocampal estrogen และพบว่าหากมีการยับยั้งการสังเคราะห์ hippocampal estrogen โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aromatase ในฮิปโปแคมปัสโดยการให้ตัวยับยั้ง หรือ การทำให้สัตว์ทดลองไม่มียีน aromatase มีผลยับยั้งกระบวนการ synaptic plasticity และลดการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ synaptic plasticity ลดจำนวน synapse ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (Zhou *et al*., 2010) นอกจากนี้หากให้เอสโตรเจนแก่เซลล์ประสาทที่ทำการยับยั้งการสังเคราะห์ hippocampal estrogen

ด้วยการยับยั้งการทำงานของ aromatase พบว่าเอสโตรเจนไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ synaptic plasticity ได้ (Kretz *et al*., 2004) บ่งชี้ว่า การส่งเสริมกลไกการเรียนรู้และการสร้างความจำโดย gonadal estrogen นั้นต้องการ hippocampal estrogen แต่อย่างไรก็ตามกลไกการทำงานดังกล่าวก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ต่อมา Chamniansawat และ Chongthammakun (2012) แสดงให้เห็นว่าการยับยั้งการสังเคราะห์ hippocampal estrogen มีผลลดการแสดงออกของ ERβ ในเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัส อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ gonadal estrogen จะไม่สามารถกระตุ้นกระบวนการสร้างความจำในเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสเมื่อมีการยับยั้งการสังเคราะห์ hippocampal estrogen (Chamniansawat & Chongthammakun, 2012) แสดงให้เห็นว่า hippocampal estrogen มีบทบาทสำคัญต่อการเตรียมตัวและการปรับตัวของเซลล์ประสาทในการตอบสนองต่อ gonadal estrogen ผ่านการควบคุมการแสดงออกและการทำงานของ ERβ

2.2 อิทธิพลของเอสโตรเจนต่อการปกป้องเซลล์ประสาท

2.2.1 Gonadal estrogen

ได้มีการรายงานถึงผลของเอสโตรเจนในการปกป้องเซลล์ประสาทมาเป็นเวลานาน โดยงานวิจัยแรกรายงานว่า เพศหญิงมีอัตราการตายของเซลล์ประสาทหลังจากเกิดภาวะสมองขาดเลือด (cerebral ischemia) น้อยกว่าเพศชาย (Simpkins *et al*., 1997) การศึกษาต่อมาพบว่าระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บจากภาวะสมองขาดเลือดจะมีความสัมพันธ์กับระดับของเอสโตรเจนในกระแสเลือดของสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าความรุนแรงดังกล่าวน้อยที่สุดในระยะ proestrous cycle ซึ่งเป็นระยะที่มีระดับของเอสโตรเจนสูงที่สุด (Carswell *et al*., 2000) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าการขาดเอสโตรเจนเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสเพิ่มขึ้น (Meng *et al*., 2010) การปกป้องเซลล์ประสาทของเอสโตรเจนอาศัยการกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนโดยเฉพาะ ERβ กล่าวคือ เมื่อให้ diarylpropionitrile (DPN) ซึ่งมีฤทธิ์จำเพาะในการกระตุ้นการทำงานของ ERβ สามารถลดระดับความรุนแรงจากภาวะขาดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่ ERα ไม่มีผลปกป้องเซลล์ประสาทในภาวะดังกล่าวได้ (Carswell *et al*., 2004) แสดงให้เห็นว่า gonadal estrogen มีบทบาทในการปกป้องเซลล์ประสาทผ่านการกระตุ้น ERβ

2.2.2 Hippocampal estrogen

นอกจาก gonadal estrogen จะมีฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาท hippocampal estrogen ก็มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทได้เช่นกัน ในปี 2003 McCullough และคณะรายงานว่าสัตว์ทดลองที่ไม่มียีน aromatase ซึ่งเป็นการยับยั้งการสังเคราะห์ hippocampal estrogen แต่ยังมี gonadal estrogen จะนำไปสู่การเพิ่มความรุนแรงของการบาดเจ็บของสมองจากภาวะสมองขาดเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ถูกตัดรังไข่ซึ่งไม่มี gonadal estrogen (McCullough *et al*., 2003) บ่งชี้ว่า hippocampal estrogen มีอิทธิพลมากกว่า gonadal estrogen ในการปกป้องเซลล์ประสาท สอดคล้องกับการทดลองของ Chamniansawat และ Chongthammakun (2012) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเมื่อเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสได้รับสารพิษ เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ในภาวะที่มีการยับยั้งการสังเคราะห์ hippocampal estrogen มีผลลดอัตราการมีชีวิตรอดของเซลล์เพาะเลี้ยง และลดระดับการแสดงออกของ anti-apoptotic protein (BCL_2) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ H_2O_2 อย่างเดียว

สรุป

หลักฐานการศึกษาวิจัยจนถึงปัจจุบันบ่งชี้ว่า การคงอยู่ของ hippocampal estrogen มีบทบาทสำคัญต่อการเตรียมตัวและการปรับตัวของเซลล์ประสาท โดยการเพิ่มการแสดงออกของ ERβ เพื่อรองรับการกระตุ้นจาก gonadal estrogen ในการกระตุ้นกลไกการสร้างความจำ และการปกป้องเซลล์ประสาท หากไม่มี hippocampal estrogen จะส่งผลลดจำนวน ERβ ซึ่งเป็น receptor หลักในการออกฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท และ การสร้างความจำ จึงทำให้เซลล์ประสาทเสื่อม และไม่เกิดกระบวนการ synaptic plasticity ซึ่งเป็นกลไกหลักของการสร้างความจำ อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่นั้นเป็นการศึกษาในระดับเซลล์ จึงควรมีการศึกษาต่อเนื่องในสัตว์ทดลองและศึกษาเชิงพฤติกรรมเพื่อนำไปสู่การนำไปใช้ในการป้องกันและส่งเสริมการทำงานของระบบประสาทต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่ (No. MRG5480211) และทุนจากสำนักคณะกรรมการการอุดมศึกษา ปีงบประมาณ 2554 (No. 44496)

เอกสารอ้างอิง

Carswell, H.V., Dominiczak, A.F., & Macrae, I.M. (*2000*). Estrogen status affects sensitivity to focal cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 278*, H290-H294.

Carswell, H.V., Macrae, I.M., Gallagher, L., Harrop, E., & Horsburgh, K.J. (*2004*). Neuroprotection by a selective estrogen receptor beta agonist in a mouse model of global ischemia. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 287*, H1501–H154.

Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (*2009*). Estrogen stimulates activity-regulated cytoskeleton associated protein (Arc) expression via the MAPK- and PI-3K-dependent pathways in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters, 452*, 130–135.

Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (*2010*). Genomic and non-genomic actions of estrogen on synaptic plasticity in SH-SY5Y cells. *Neuroscience Letters, 470*, 49–54.

Chamniansawat, S., & Chongthammakun, S. (*2012*). A priming role of local E2 on exogenous E2-mediated synaptic plasticity and neuroprotection. *Experimental and Molecular Medicine 44,* 403-411.

Do Rego, J.L., Seong, J.Y., Burel, D., Leprince, J., Luu-The, V., Tsutsui, K., Tonon, M.C., Pelletier, G., Vaudry, H. (*2009*). Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Frontiers in Neuroendocrinology, 30*, 259-301.

Fang, H., Tong, W., Shi, L.M., Blair, R., Perkins, R., Branham, W., Hass, B.S., Xie, Q., Dial, S.L., Moland, C.L., & Sheehan, D.M. (*2001*). Structure-activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. *Chemical Research in Toxicology, 14*, 280–294.

Fester, L., Prange-Kiel, J., Jarry, H., & Rune, G.M. (*2011*). Estrogen synthesis in the hippocampus. *Cell and Tissue Research, 345*, 285–294.

Henderson, V.W. (*2010*). Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochimica et Biophysica Acta, 1800*, 1077–1083.

Krege, J.H., Hodgin, J.B., Couse, J.F., Enmark, E., Warner, M., Mahler, J.F., Sar, M., Korach, K.S., Gustafsson J.A., & Smithies, O. (*1998*). Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 95*, 15677–15682.

Kretz, O., Fester, L., Wehrenberg, U., Zhou, L., Brauckmann, S., Zhao, S., Prange-Kiel, J., Naumann, T., Jarry, H., Frotscher, M., & Rune, G.M. (*2004*). Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis. *Journal of Neuroscience, 24*, 5913–5921.

McCullough, L.D., Blizzard, K., Simpson, E.R., Oz, O.K., & Hurn, P.D. (*2003*). Aromatase cytochrome P450 and extragonadal estrogen play a role in ischemic neuroprotection. *Journal of Neuroscience, 23*, 8701–8705.

McEwen, B.S., & Alves, S.E. (*1999*). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews, 20*, 279–307.

Meng, Y., Wang, R., Yang, F., Ji, Z.J., Fang, L., & Sheng, S.L. (*2010*). Amyloid precursor protein 17-mer peptide ameliorates hippocampal neurodegeneration in ovariectomized rats. *Neuroscience Letters, 468*, 173–177.

Miller, K.L. (*1996*). Hormone replacement therapy in the elderly. *Clinical Obstetrics and Gynecology, 39*, 912–932.

Prange-Kiel, J., Wehrenberg, U., Jarry, H., & Rune, G.M. (*2003*). Para/autocrine regulation of estrogen receptors in hippocampal neurons. *Hippocampus, 13*, 226–234.

Purohit, A., & Reed, M.J. (*2002*). Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids, 67*, 979–983.

Raz, L., Khan, M.M., Mahesh, V.B., Vadlamudi, R.K., & Brann, D.W. (*2008*). Rapid estrogen signaling in the brain. *Neurosignals, 16*, 140–153.

Rissman, E.F., Wersinger, S.R., Taylor, J.A., & Lubahn, D.B. (*1997*). Estrogen receptor function as revealed by knockout studies: neuroendocrine and behavioral aspects. *Hormones and Behavior, 31*, 232–243.

Robel, P., Young, J., Corpéchot, C., Mayo, W., Perché, F., Haug, M., Simon, H., & Baulieu, E.E. (*1995*). Biosynthesis and assay of neurosteroids in rats and mice: functional correlates. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 53*, 355–360.

Saldanha, C.J., Duncan, K.A., & Walters, B.J. (*2009*). Neuroprotective actions of brain aromatase. *Frontiers in Neuroendocrinology, 30*, 106–118.

Sherwin, B.B. (*1994*). Estrogenic effects on memory in women. *New York Academy of Sciences, 743*, 213–230.

Shughrue, P.J., Scrimo, P.J., & Merchenthaler, I. (*2000*). Estrogen binding and estrogen receptor characterization (ERalpha and ERbeta) in the cholinergic neurons of the rat basal forebrain. *Neuroscience, 96*, 41–49.

Simpkins, J.W., Rajakumar, G., Zhang, Y.Q., Simpkins, C.E., Greenwald, D., Yu, C.J., Bodor, N., & Day, A.L. (*1997*). Estrogens may reduce mortality and ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the female rat. *Journal of Neurosurgery, 87*, 724–730.

Smith, C.C., Vedder, L.C., & McMahon, L.L. (*2009*). Estradiol and the relationship between dendritic spines, NR2B containing NMDA receptors, and the magnitude of long-term potentiation at hippocampal CA3-CA1 synapses. *Psychoneuroendocrinology, 34* (Suppl 1),S130–42.

Ter Horst, G.J. (*2010*). Estrogen in the limbic system. *Vitamins & Hormones, 82*, 319–338.

Vegeto, E., Benedusi, V., & Maggi, A. (*2008*). Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroendocrinology, 29*, 507–519.

Wehrenberg, U., Prange-Kiel, J., Rune, G.M. (*2001*). Steroidogenic factor-1 expression in marmoset and rat hippocampus: co-localization with StAR and aromatase. *Journal of Neurochemistry, 76*, 1879–1886.

Yague, J.G., Azcoitia, I., DeFelipe, J., Garcia-Segura, L.M., & Muñoz, A. (*2010*). Aromatase expression in the normal and epileptic human hippocampus. *Brain Research, 1315*, 41–52.

Zhou, L., Fester, L., von Blittersdorff, B., Hassu, B., Nogens, H., Prange-Kiel, J., Jarry, H., Wegscheider, K., & Rune, G.M. (*2010*). Aromatase inhibitors induce spine synapse loss in the hippocampus of ovariectomized mice. *Endocrinology, 151*, 1153–1160.