

## บทคัดย่อ

ความจำเสื่อมพบมากในผู้สูงอายุ เกิดจากเซลล์ประสาทเสื่อมโดยเฉพาะเซลล์ประสาทของสมองส่วนฮิปโปแคมปัส ซึ่งมีรายงานว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงของฮอร์โมนเอสโตรเจนจากต่อมเพศ แต่อย่างไรก็ตาม เซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสเองก็สามารถสังเคราะห์เอสโตรเจนได้ เป็นไปได้หรือไม่ว่าในภาวะชราเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสมีการสังเคราะห์เอสโตรเจนลดลง และเป็นสาเหตุของภาวะความจำเสื่อมที่พบในผู้สูงอายุ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์เอสโตรเจนจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสในแบบจำลองภาวะชรา ด้วยวิธีเรดิโออิมมูโนแอสเสย์ และทำการเพาะเลี้ยงประสาทฮิปโปแคมปัสร่วมกับเซลล์ไมโครเกลียระยะกระตุ้นซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงของสมองในภาวะชราที่สำคัญอย่างหนึ่ง เพื่อหาสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์เอสโตรเจนจากเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสในภาวะชรา ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ในภาวะที่เซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสอยู่ในระยะชราโดยดูจากการแสดงออกของ amyloid beta ปริมาณสูงสุด คือ 40 วันของการเพาะเลี้ยง มีการสังเคราะห์เอสโตรเจนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระยะที่พัฒนา (5 วันของการเพาะเลี้ยง) ซึ่งมีปริมาณเอสโตรเจนสูงสุดซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการแสดงออกของโปรตีน steroidogenic acute regulatory (StAR) ซึ่งมีร่องรอยของการแสดงออกสูงสุดที่วันที่ 5 และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เพาะเลี้ยงเป็นเวลา 5 วัน จนกระทั่งไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มควบคุม และเมื่อทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสร่วมกับเซลล์ไมโครเกลียระยะกระตุ้น พบว่าไม่มีการเพิ่มปริมาณของเอสโตรเจนถึงแม้ว่าจะทำการเพาะเลี้ยงจนกระทั่งเข้าสู่ระยะพัฒนาก็ตาม เช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับ interleukin-6 บ่งชี้ว่าสารที่หลั่งจากเซลล์ไมโครเกลียระยะกระตุ้น เช่น interleukin-6 มีผลยับยั้งการสังเคราะห์เอสโตรเจนจากเซลล์ประสาทฮิปโปแคมปัสได้โดยตรง อย่างไรก็ตามการให้สารในกลุ่ม isoflavonoid เช่น genistein ไม่มีผลต่อการสังเคราะห์เอสโตรเจนจากเซลล์ประสาททั้งระยะพัฒนาและระยะชรา การทดลองครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการสังเคราะห์เอสโตรเจนลดลงในระยะชราโดยอาจเกิดจากการที่เซลล์ไมโครเกลียถูกกระตุ้นเป็นสาเหตุของการสูญเสียความจำและการเรียนรู้ที่พบในผู้สูงอายุ

## Abstract

Memory loss, which is common with aging, causes degeneration of neuron especially hippocampal neuron. Previous study reported that there is the relationship between the decrease of gonadal estrogen and degeneration of hippocampal neuron. However, hippocampal neurons are capable of synthesizing estrogen. It is probable that deprivation of estrogen from aged hippocampal neuron leading to age-related memory impairment. Therefore, the present study aims to study the synthesis of estrogen on hippocampal neuronal culture in an aged model using radioimmunoassay technique. Furthermore, the present study also study the effect of microglia activation, commonly found in aged brain, on the synthesis of estrogen from hippocampal neurons. The result showed that estrogen synthesis was decreased in aged hippocampal neuron, 40 days *in vitro*, compare with highly release of estrogen in mature state (5 days *in vitro*). Similarly, the expression of steroidogenic acute regulatory (StAR) was highly expressed at 5 day *in vitro*. Then a significant decrease in expression of StAR was showed at 25-40 day *in vitro* compare to 5-day culture. Moreover, exposure to either activated microglia or IL-6, significantly suppressed the secretion of hippocampal estrogen in hippocampal neurons. However, incubation of isoflavonoid (e.g. genistein) has no effect on the synthesis of estrogen from hippocampal neurons both maturation and aging states. These findings demonstrate a potential mechanism of microglia activation underlying the reduction in estrogen synthesis in aged hippocampal neurons, which may be involved in age-related learning and memory impairments.