

Medical Science Digest

MSD

Vol.42

No.3

2016

通巻548号

3

メディカル・サイエンス・ダイジェスト

特集

男性のアンチエイジング

Anti-aging in Men's Health

特集編輯 堀江 重郎

（順天堂大学 泌尿器外科学）

総論：男性の健康支援Men's Health

堀江 重郎

（順天堂大学 泌尿器外科学）

テストステロンと脳のアンチエイジング

川戸 佳

（順天堂大学 泌尿器外科学）

血管のアンチエイジング

田中 君枝・佐田 政隆

（東京大学保健・健康推進本部

／徳島大学 循環器内科学）

前立腺のアンチエイジング

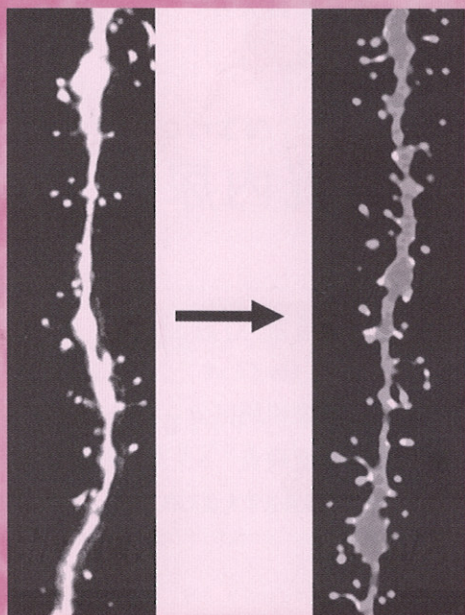
井手 久満

（帝京大学 泌尿器科学）

精巣の加齢現象

小川 毅彦

（横浜市立大学（生命医科学）



ニューサイエンス社

テストステロンと脳の アンチエイジング

Testosterone and brain, anti-aging point of view

川戸 佳

順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学



川戸 佳（かわと すぐる）
1979年東京大学大学院理学系研究科物理学専攻卒業。'79～'82年スイス連邦チューリッヒ工科大学生化学科 助手。'85～'92年東京大学大学院総合文化研究科学 助教授。'92～2015年東京大学大学院総合文化研究科 教授。研究テーマ：脳科学，海馬が合成する男性・女性ホルモンの記憶増強作用

Key Words: testosterone, memory, hippocampus, neuron, aging

テストステロン(T)の脳の記憶への作用が最近注目されつつある。受容体であるAndrogen Receptor (AR)は記憶中枢の海馬のグルタミン酸神経に発現している。このことから、加齢に伴うTの減少は海馬の記憶能力の低下の主な原因になることが示唆される。一方、ペプチド系の神経栄養因子は老化しても海馬では減少しないことがわかってきているので、Tの変動が海馬の記憶力低下と維持作用の主役となっているのではないか。ラットを用いたTの神経シナプス作用を中心に現状を説明する。

記憶に関する研究では、女性ホルモン(E2, エストラジオール)の作用の方が注目を浴びてきた。女性ホルモン補充が更年期過ぎの女性の記憶力低下の回復などに効いて、アンチエイジング効果がある、というのは、世界で1,000万人もの対象者に治療して、良くわかってきた事柄であり、この分子機構を神経科学的に説明する為に膨大な研究が積み重ねられてきた。「Estrogen and Cognition」という題名をつけた特別号が有名なジャーナルから2000年以降15年間のあいだに度々出版されている。初期のころは、E2による脳神経の保護作用が中心であった。ところが2010年以降は記憶中枢の海馬内でE2による神経シナプスのモジュレーション作

用で記憶が改善するということが確立して来た。このモジュレーション作用は1日程度かかる慢性作用の他に、1時間程度の早い作用が注目されている。このようなE2の神経作用はメスラットの海馬だけでなくオスの海馬でも同じくらい研究されている。オスでは海馬内で一旦TがE2に変換されて作用する、という解釈が主流なので、E2作用が研究されているわけである。

しかし、オスなら男性ホルモンのTやDHT(ジヒドロテストステロン)がそのまま作用してもおかしくないはずであり、最近、男性ホルモンTやDHTの直接作用の研究も増えてきた。米国ではアンチエイジングとしてT補充を行っている人が500万人もいるらしいので、その作用の分子機構の解明は大変重要である。

■海馬での神経シナプスへの作用

海馬スライス中のCA1領域のグルタミン酸神経のシナプスに蛍光色素を注入し、共焦点顕微鏡で3次元可視化して調べる方法を用いると、T、DHTやE2を2時間作用させると、この3種類はすべてが神経シナプス後部(=スパイン)の密度を増加させることがわかった(図1)^{8, 10)}。男性ホルモン受

■Suguru Kawato
Department of Urology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

容体 (Androgen Receptor, AR) は、記憶中枢の海馬のグルタミン酸神経のうち、空間記憶を司るCA1領域に特に多く発現をしている (図2)。このスパイン増加作用を引き起こす信号系は、「シナプスに存在するARやER α (女性ホルモン受容体) → 下流の蛋白キナーゼ (LIM kinase, MAPK, PKA, PKC) → アクチン制御蛋白 (cofilin, cortactin) のリン酸化→アクチン重合→スパイン増加」である (図3)²⁾。これまで E2 (T→E2 も含む) がスパインなどの神経回路を変化させるためには 24 時間くらいの長い時間を必要として、「核受容体→遺伝子転写→蛋白合成→シナプス・スパイン増加」という経路が主体だと考えられてきたが、我々の発見した非常に早いシナプス変動は 2 時間程度で効果を発揮する、新しい仕組みである (図3)。AR, ER α , ER β などは、もともと核に移行する核内受容体だが、我々はこれらが (核に移行することなく) 神経スパイン内に存在して働くことを見出したことになる^{3, 6, 9, 10)}。

T, DHT の作用の研究では、良く知られている AR を介する作用の他に、同定されていない nonAR を介した作用があるという報告も結構多くある (Yale Univ. の Leranth group など)¹⁾。これは T, DHT を海馬スライスに作用させると、シナプスを形成しているスパイン (スパイン-シナプスと呼ぶ) のみを電子顕微鏡により観測すると、これが増加する。これは我々が共焦点顕微鏡で観測しているスパイン (シナプスを形成していないスパインとシナプスを形成しているスパインの合計) とは異なるので注意が必要である。しかしこのスパイン-シナプスには奇妙な性質があつて、AR 阻害剤のフルタミドを加えても T, DHT の作用が止まらず、更にフルタミドだけを加えた場合にも、スパ

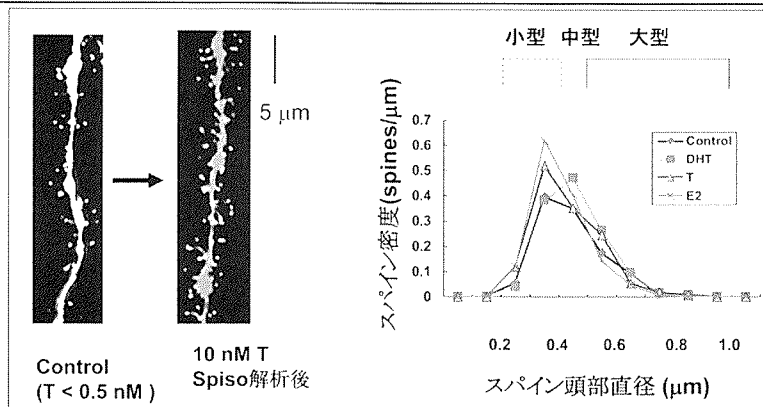


図1 T, DHT, E2 の作用によるスパイン増加と頭部直径の変化。海馬スライスに 1 nM の E2, 10 nM の DHT と T を作用させると、2 時間でグルタミン酸神経の全スパイン密度がいずれも 1.2–1.4 倍程増加する。頭部直径の分布を調べると E2 < T < DHT の順で頭部直径が大きいう差が見出せる。頭部直径は 0.3–0.8 μm と微小である。オスラットを使用。

単一神経には樹状突起が 50 本程度あり、左図で太い棒状の樹状突起に存在する小さな棘 (スパイン) が 1 μm 当たり 1 個、単一神経全体では合計 1 万程度もある。神経の記憶は、シナプスという、隣り合う神経の接合部に貯蔵されるが、スパインはそのシナプス後部のことである。これらの結果から推測すると、前立腺肥大の治療薬や毛はえ薬として使用されるフィナステリドは海馬に入ると T → DHT 変換を止めるので、記憶に悪影響を及ぼすかもしれない。

グルタミン酸神経細胞に分布する AR

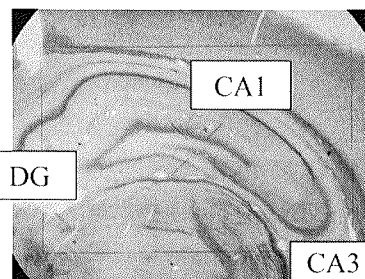


図2 海馬のグルタミン酸神経 CA1 領域に男性ホルモン受容体 AR が強く発現している。CA3, DG 領域の発現は弱い。抗体組織染色の結果 (畑中 2009, 東大修士論文)。AR は細胞体や核に分布。Scale は海馬スライスの左右直径約 3 mm。組織染色では、神経シナプスは小さすぎて見えてないが、電子顕微鏡で分解能をあげると AR は神経シナプスにもあることが金抗体染色で発見されている。

イン-シナプスが増加する¹⁾。このような場合は nonAR を介した信号系が働いていると説明しているが、10 年以上も受容体が同定されないという弱点がある。

■海馬での性ホルモンの合成と、

血中から流入する性ホルモン

我々は主に、脳が合成して脳内で働く T や E2

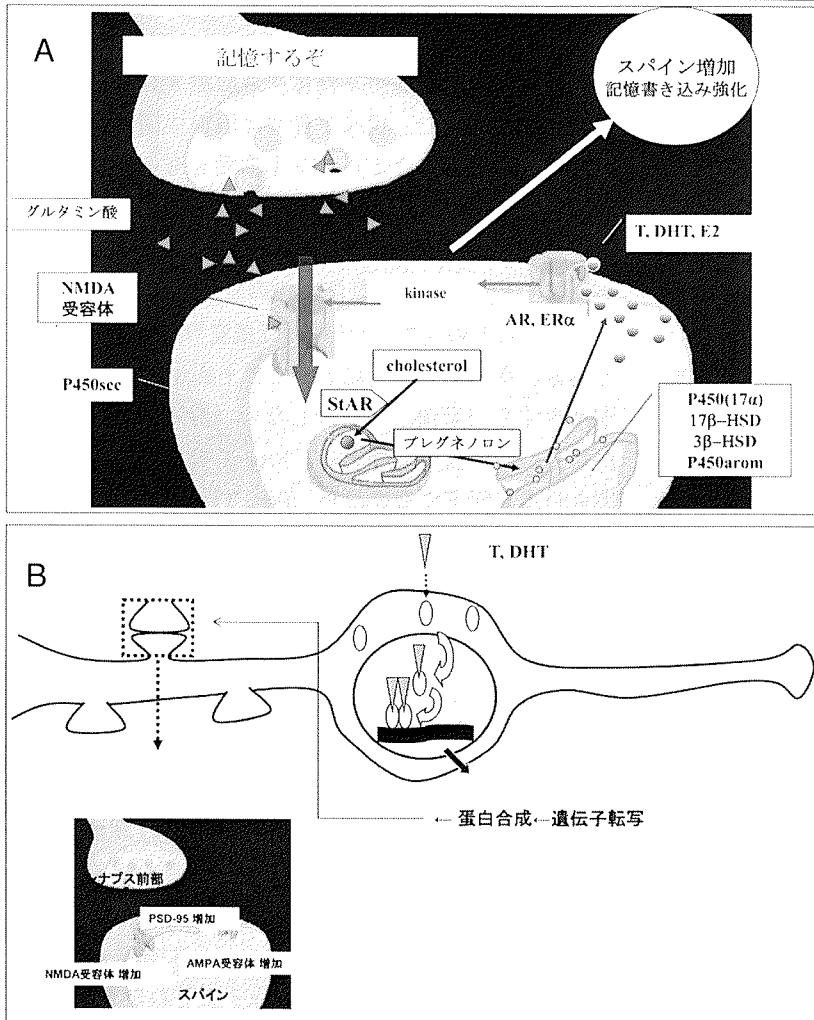


図3 男性ホルモンT, DHT の合成と、神経シナプス作用のモデル図
(A) 早い作用。2 時間程度の反応。シナプスに存在するAR → 下流の蛋白キナーゼ (LIM kinase, MAPK, PKA, PKC) → アクチン蛋白結合 (cofilin, cortactin) のリン酸化 → アクチン重合 → スパインが増加する。神経のシナプスと細胞体で、合成→早い作用の地産地消が起こる。
(B) 慢性作用。6~24 時間かかって、ARが核に移行し→遺伝子転写が起こり→PSD-95、AMPA型やNMDA型グルタミン酸受容体などのシナプス蛋白質が合成され→スパインが増加する。血中からくるT, DHT はこの慢性作用が多いと思われる。

(局所合成→局所作用) の研究をしてきた。そこからは、通常の内分泌作用とは異なる、色々なことがわかってきた。記憶中枢の海馬は独自にT, E2, DHTを合成している (オスメスの両方とも)^{4, 6, 7, 9)}。海馬内での濃度を測定すると、血中をめぐるTやE2濃度より高いので、海馬のT, E2は脇役ではなく主役だと思われる。海馬の記憶形成を行う神経シナプスは、このTとE2の神経栄養因子的な作用により、数や機能の低下が起こらないように

調節されている。

海馬中には、コレステロール→プレグネノロン→DHEA or プログステロン→T→DHT, あるいはT→E2 という、精巣と卵巣を合わせたような合成経路が神経で見出された。詳しくいうと、海馬スライスを用いて抗体染色で、シトクロムP450scc, P450(17α), P450aromが、グルタミン酸神経に局在していて、神経シナプスにも発現していたということが、記憶力の観点から言うところでは画期的だった⁴⁾。その他の合成酵素 (StAR, 17β-HSD, 3β-HSD など) も神経に発現していた。T→DHT 合成を行う5α-reductase も神経に発現している⁵⁾。質量分析LC/MS/MSによって、海馬中での性ホルモンの濃度を正確に測定すると、成獣オスラットの海馬での濃度は、T(17 nM), DHT (7 nM), E2 (8 nM) と決定できた⁵⁾。(期待したように) これらの濃度は血中よりも高かったのだが、なぜだろう？ 確かにmRNA,抗体染色の解析などから、合成酵素の発現は、精巣・卵巣などと比べて1/200-1/5000と大変低いですが、しかし神経細胞は小さく、海馬の体積は0.1mL程度で血管の体積20 mLの

1/200程度。海馬は全身にステロイドを配達する内分泌器官ではないので、海馬では地産地消で使うとすれば、少量の酵素で十分であると説明できる。

一方、精巣が合成するTやE2が脳に流入して働く、いわゆる内分泌作用も当然起こっている。特にオスの場合海馬内のTの80%は血中から流入する (20%は海馬内で合成)⁵⁾。この血中から流入するT, DHTはSHBG (sex-hormone binding globulin)に結合した状態で血中を運ばれ、脳血液関門を越えて、

神経細胞膜に存在する megalin という SHBG 受容体により、神経細胞内にエンドサイトシスで取り込まれる。その後、細胞内リソソームで SHBG から離脱し Free T となり DHT にも変換されて作用する。SHBG に結合した T (T の ~70% を占める) は不活性な T だという信仰が現在でも学会の大勢のようだが、私は megalin による取り込みを考えると、実は SHBG に結合して運ばれる T の方が活性型 T の主力だと思っている。

■老化による変化

ラットでは老化により海馬内の T、DHT や E2 濃度は大きく減少することがわかった。血中では T や E2 濃度の老化による低下は、わかっていたが、海馬内での測定は難しく出来ていなかった。この性ホルモンの海馬での減少は記憶能力の低下に一役買っているはずである。しかし、海馬内には、良く知られた神経栄養因子が複数あり、脳由来神経栄養因子 (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、神経成長因子 (Neurogrowth Factor, NGF) などがある。神経科学的には、これらが神経シナプスや神経回路を維持している主役だと思われる。驚いたことに BDNF や NGF は海馬の老化によって全く減少しない。従って強力な神経栄養因子である T や E2 の低下が海馬記憶力の老化の主な原因だと言って良いのではないか。

ここでよく調べてみると、24ヶ月の老齢ラットの脳でも、T、DHT、E2 の合成酵素の量は若いころの 70-80% 程度にしか低下しない¹¹⁾。一方、精巣ではこれ等の合成酵素が激減してしまうのと比べると、海馬が頑張れば、記憶力はかなり維持できるのではないかな？

最近、ラットに適度な運動を2週間させると、海馬の DHT が増加して→ 受容体 AR を介して神経新生が増えることを見出した¹²⁾。精巣を摘出したラットでも運動で同じ効果がある。これはホルモン補充をしなくても、運動すれば記憶力が良くなることを意味している。

過去に脳の老化研究では、海馬よりも更年期現

象に関する視床下部-下垂体-性腺軸を介した研究が中心であった。視床下部では脳血液関門が緩いため、血液中の性ホルモンに影響をもちに受ける。老化ではオス血中の T が低下するが、これに抵抗するように視床下部では AR が増加した。ところが海馬・大脳皮質では老化で AR の発現は低下する。

一方、ヒトの老化においては T 濃度の問題は複雑である。なぜなら老化によってヒト血中の Total T が減少する (米国) と減少しない (日本) と見解が対立しているからである。Free T に関しては米国も日本も低下するのだが、Free T は Total T の 2% 程度であり実際の影響は少ないと思われる。

さてヒトでは脳の男性ホルモンだけで何が出来るのだろうか？→ 答えは中国や東ローマ帝国にいた宦官が示しているのではないかな。史記を書いた司馬遷、紙を発明した蔡倫、大航海を成し遂げた鄭和、東ローマ帝国では高官にも宦官がいた。宦官は、精巣の男性ホルモンが無くとも、脳の男性ホルモンが発揮する知力で偉業を成し遂げ政治を動かしたわけである (子供は作れないが)。

以上の短編を深く理解されたい方は川戸研の home page <http://kawato-glia.sakura.ne.jp> にある、論文や記事を読んでいただくともっとよくわかる。

文 献

- 1) Hajszan T, MacLusky NJ, Leranth C (2008) *Horm Behav* 53:638-646.
- 2) Hasegawa Y, Hojo Y, Kojima H, *et al.* (2015) *Brain Res Epub ahead of print.*
- 3) Hatanaka Y, Hojo Y, Mukai H, *et al.* (2014) *Brain Res Epub ahead of print.*
- 4) Hojo Y, Hattori TA, Enami T, *et al.* (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:865-870.
- 5) Hojo Y, Higo S, Ishii H, *et al.* (2009) *Endocrinology* 150:5106-5112.
- 6) Hojo Y, Higo S, Kawato S, *et al.* (2011) *Front Endocrinol (Lausanne)* 2:43.
- 7) Kato A, Hojo Y, Higo S, *et al.* (2013) *Front Neural Circuits* 7:149.
- 8) Mukai H, Hatanaka Y, Mitsuhashi K, *et al.* (2011) *Cereb Cortex* 21:2704-2711.
- 9) Mukai H, Kimoto T, Hojo Y, *et al.* (2010) *Biochim Biophys Acta* 1800:1030-1044.
- 10) Mukai H, Tsurugizawa T, Murakami G, *et al.* (2007) *J Neurochem* 100:950-967.
- 11) Munetomo A, Hojo Y, Higo S, *et al.* (2015) *The journal of physiological sciences : JPS* 65:253-263.
- 12) Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, *et al.* (2012) *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:13100-13105.