

男性ホルモンと海馬認知機能

川戸 佳

▶ポイント

- 男性ホルモンは海馬でも合成され、受容体である AR は空間認知記憶を担う海馬の CA1 領域のグルタミン酸神経に多く発現している。
- 加齢に伴う T の減少は海馬の CA1 神経機能の低下を引き起こす原因になることが示唆される。
- T が減少する LOH 症候群の患者でも、海馬に T を補充することで、空間認知機能の改善が見込まれる。

Keyword

男性ホルモン、記憶、海馬、シナプス

はじめに

ホルモンと記憶作用に関しては、女性ホルモン（エストラジオール、 E_2 ）の作用研究が男性ホルモン作用研究よりずっと先行している。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 1000 万人もの対象者に治療して、よくわかってきた事柄である。

2010 年以降は記憶中枢の海馬内で E_2 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きた。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ほかに、1 時間程度の早い作用が注目されている。このような E_2 の神経作用はメスラットの海馬だけでなくオスラットの海馬でも同じくらい研究されている。オスでは海馬内でいったんテストステロン (T) が E_2 に変換されて作用するという解釈に沿って、 E_2 作用が研究されてきたのである。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) がそのまま作用する経路もあるはずであり、男性ホルモン T や DHT の直接作用に関する研究も増えてきた。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 万人もいるといわれ、その作用の分子機構の解明は大変重要である。2016 年からは NIH の Neuroscience 部門に性差・性ホルモンの科目が独立してグラントを配布できるようになったせいもあり、雄と雌の海馬での記憶作用の比較論文が増えて活気づいている。

Testosterone and cognition

Suguru Kawato: 帝京大学薬学部認知神経科学講座 (〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1)

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学 (〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1)

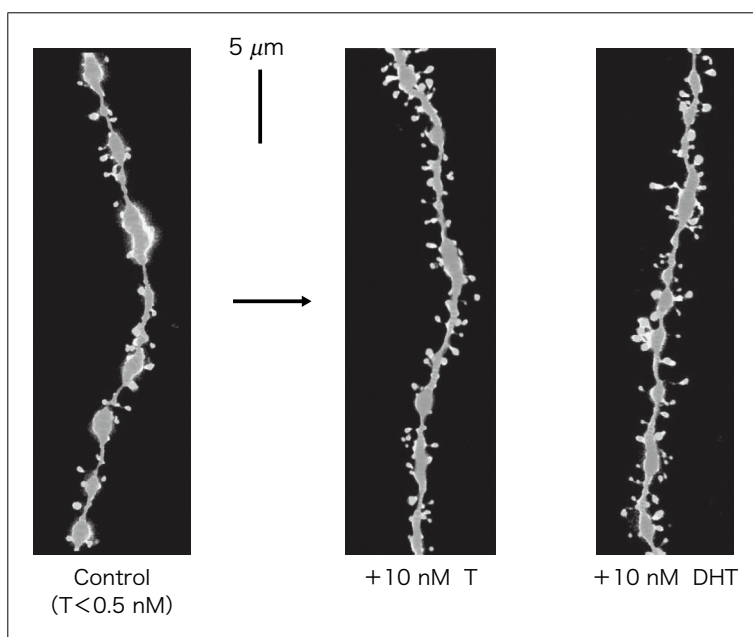


図1 スパイン増加を示す超解像共焦点顕微鏡イメージ（三次元図）

TとDHTの作用による樹状突起上のスパイン増加。海馬スライス（controlではT, DHT<0.5 nM）に10 nMのT, DHTを作用させると、2時間でグルタミン酸神経のスパイン密度が1.3倍増加する。Spiso解析ソフトで三次元画像を解析したものを示す。1個の神経には樹状突起上に存在する小さな棘（スパイン）が1μmあたり1個、神経全体では合計1万個程度もある。神経の記憶は、このスパインという部分に貯蔵される。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浸透するとT→DHT変換を止めるので、記憶力に影響を及ぼすかもしれない。

海馬での神経シナプスへの早い作用とCA1空間認知記憶の形成

記憶能力は神経シナプスの数に比例する、これは1個1個のシナプスにも記憶能力があるからである。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を蛍光色素で可視化して、共焦点顕微鏡で三次元可視化して調べると、T, DHTやE₂を2時間作用させた場合、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る（図1）¹⁻³⁾。以下ではTはtotal Tを指す。古典的な男性ホルモン受容体（androgen receptor：AR）は、記憶中枢の海馬のグルタミン酸神経のうち、空間認知記憶を担うCA1領域に特に多く発現している（図2）。スパイン増加作用を引き起こす信号系は、「シナプス膜に存在するARやERα（女性ホルモン受容体）→蛋白キナーゼ（LIMK, 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）^{2,4)}。これまでTやE₂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、われわれの発見した非常に早いシナプス変動は2時間程度で空間認知機能の増強を発揮する、新しい仕組みである（図3a）。

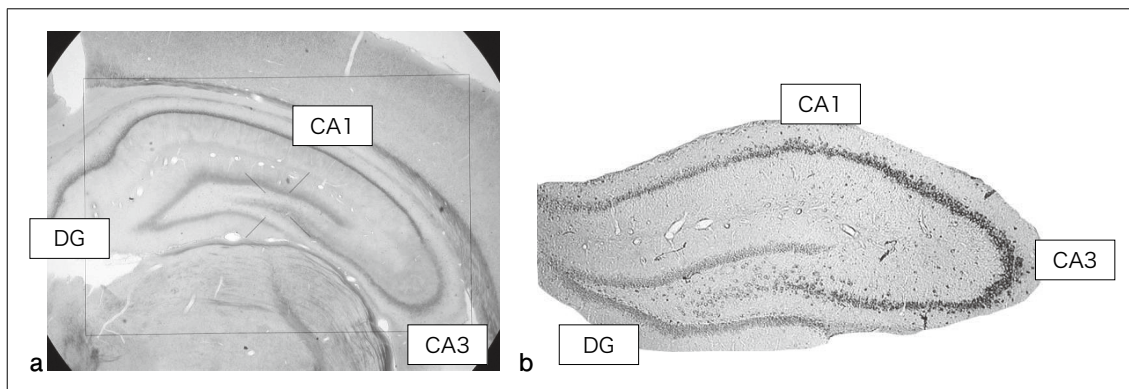


図2 海馬の神経細胞に分布するARと5 α -reductase (type 1)

抗体組織染色。a：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。b：T→DHT変換を行う5 α -reductaseはCA1、CA3、DGに同じような強度で発現している。光学顕微鏡では、神経シナプスは小さすぎて見えていないが、電子顕微鏡で分解能を上げると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。

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、これらの一部が（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^{1, 2, 4)}。AR、ER α の一部はパルミチン化されて膜に結合していることがわかってきたので、これがシナプス膜での受容体として早い作用に働いていると思われる⁵⁾。

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

われわれは、脳が合成して脳内で働くTやE₂（局所合成→局所作用）の研究をしてきた。そこからは、通常の性腺からくるホルモンの内分泌作用とは異なる、いろいろなことがわかってきた。記憶中枢の海馬は独自にT、DHT、E₂を（オスメスの両方とも）合成している⁶⁾。海馬内での濃度を測定すると、血中のTやE₂濃度より高いので、海馬のT、E₂は神経作用の主役だと思われる。

海馬中には、コレステロール→プレグネノロン→DHEAあるいはプロゲステロン→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、海馬スライスには、シトクロムP450_{scc}、P450(17 α)、P450_{arom}や、StAR、17 β -HSD、3 β -HSD、5 α -reductaseなどの合成酵素が、グルタミン酸神経に発現している⁶⁾。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⁷⁾。これらの濃度は血中よりも高いのだが、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1/200~1/1000と大変低いが、神経細胞は小さく、海馬の体積は0.1 mL程度で血管の体積20 mLの1/200程度である。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

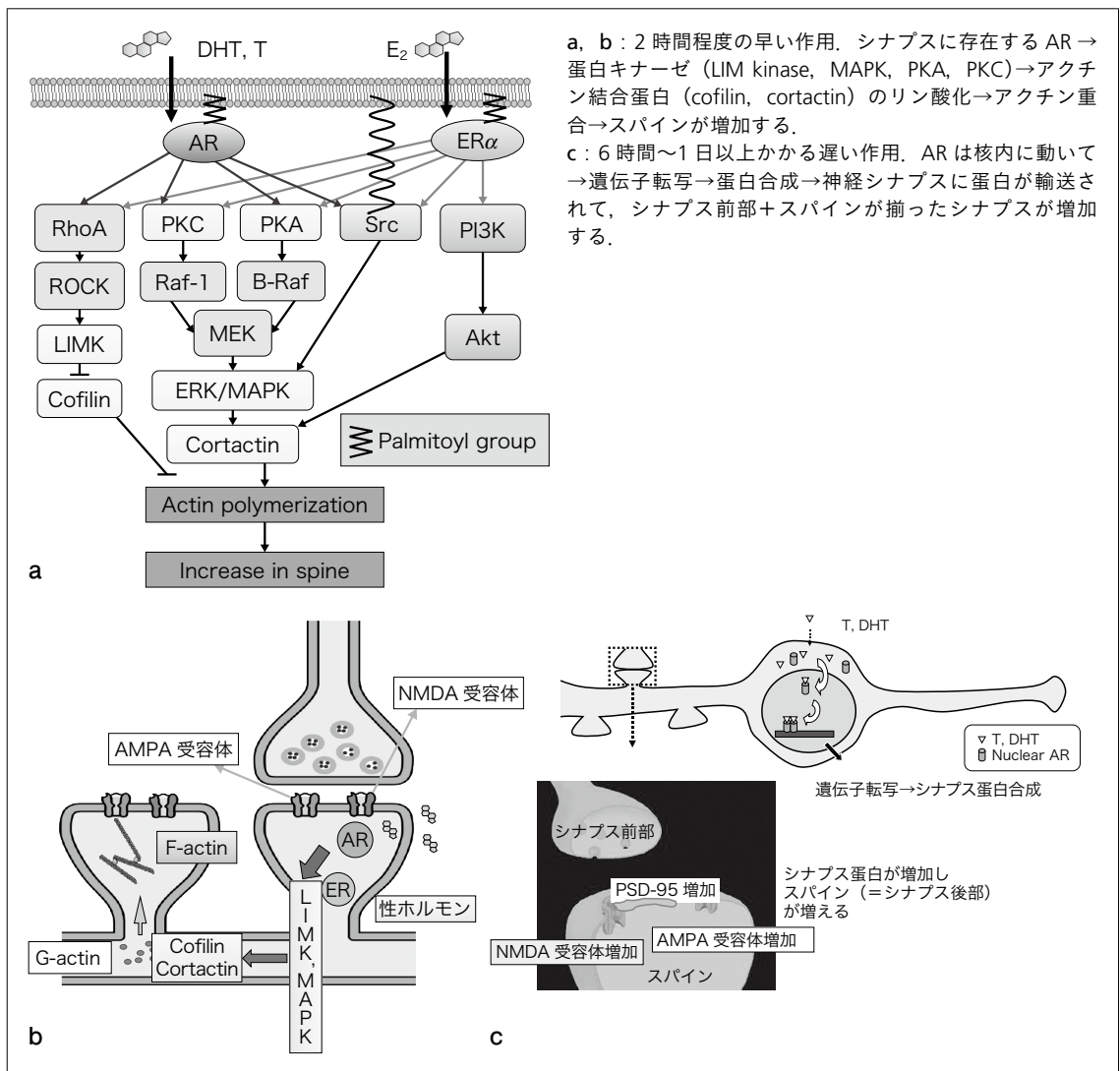


図 3 男性ホルモン T・DHT が補充されたときの神経スパインでの作用のモデル図

で合成)⁷⁾。精巣から分泌された 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だろう。T 補充で血中に流入した T も、これと同じ経路をたどって海馬に流入し働くはずである。

老化による脳内の性ホルモンの変化

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。ラットの血中では 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

測定は難しくできていなかった。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。海馬内にある、よく知られた神経栄養因子である脳由来神経栄養因子 (brain derived neurotrophic factor : BDNF), 神経成長因子 (neurogrowth factor : NGF) は、驚いたことに、海馬の老化によっては全く減少しない。したがって、強力なモジュレーターである T や E₂ の低下が海馬記憶力の低下の主な原因だといってよいのではない。

よく調べてみると、24 か月の老齢ラットの脳でも、T, DHT, E₂ の合成酵素の量は若い頃の 70~80%程度にしか低下しない⁸⁾。一方、精巣ではこれらの合成酵素が激減してしまう。したがって海馬が頑張れば、記憶力はかなり維持できるのではないか？

一方、ヒトでは話が複雑になる。欧米人では血中の total T は加齢により減少するので、前述のラットの話はかなりの部分で適用できると思われる。しかし、日本人の血中の total T は加齢ではほぼ減少しないので、ラットの結果をそのまま適用するのは難しい (free T は加齢で減少するが)。しかし、日本人でも更年期外来の LOH 患者は、total T と free T が低下しているので、ラットの T 減少→神経シナプス減少という結果は適用できると思われる。

おわりに

さて、ヒトでは脳の男性ホルモンだけで何ができるのだろうか？ 答えは東ローマ帝国や中国にいた宦官が示しているのではないか。東ローマ帝国では教皇をはじめ多くの高級官僚が宦官であった。宦官は精巣の男性ホルモンがなくとも、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も動かせたわけである。男性ホルモンは脳で生殖中枢以外に知力を制御していることを示す歴史からの証明である。

文献

- 1) Mukai H, Tsurugizawa T, Murakami G, et al : Rapid modulation of long-term depression and spino-genesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. *J Neurochem* 100 : 950-967, 2007
- 2) Hatanaka Y, Hojo Y, Mukai H, et al : Rapid increase of spines by dihydrotestosterone and testosterone in hippocampal neurons : Dependence on synaptic androgen receptor and kinase networks. *Brain Res* 1621 : 121-132, 2015
- 3) Murakami G, Hojo Y, Kato A, et al : Rapid nongenomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus : Androgen, estrogen and corticosteroid. *J Neuroendocrinology* 30 : e12561, 2018
- 4) Hasegawa Y, Hojo Y, Kojima H, et al : Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons : Involvement of kinase networks. *Brain Res* 1621 : 147-161, 2015
- 5) Levin ER and Hammes SR : Nuclear receptors outside the nucleus : extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 17 : 783-797, 2016
- 6) Hojo Y, Hattori TA, Enami T, et al : Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017alpha and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 865-870, 2004
- 7) Hojo Y, Higo S, Ishii H, et al : Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus. *Endocrinology* 150 : 5106-5112, 2009
- 8) Munetomo A, Hojo Y, Higo S, et al : Aging-induced changes in sex-steroidogenic enzymes and sex-steroid receptors in the cortex, hypothalamus and cerebellum. *J Physiol Sci* 65 : 253-263, 2015