

特集 | ホルモンと認知症・フレイル
—内科的疾患との関連で

男性ホルモンと 認知症・フレイル

川戸 佳

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学 / 帝京大学薬学部認知神経科学講座

認知症の最新医療 26号 (Vol.7 No.3) 別刷



フジメディカル出版
FUJI MEDICAL PUBLISHING

〒530-0035 大阪市北区同心 2-4-17 サンワビル
TEL. 06-6351-0899 FAX. 06-6242-4480

男性ホルモンと 認知症・フレイル

川戸 佳

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学 / 帝京大学薬学部認知神経科学講座

男性ホルモンの脳の記憶への作用を考える。受容体であるアンドロゲン受容体 (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、加齢に伴うテストステロン (T) の減少は海馬の記憶能力の低下を引き起こす原因になることが示唆される。一方、神経由来栄養因子 (BDNF) 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。したがって、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。さらに、海馬は自前でTを合成できるので、精巣で合成されるTが減少する高齢者でも、脳海馬を活性化してT合成を上げることで、認知症を食い止めることができるのではないか。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。

Key Words

男性ホルモン, 記憶, 海馬, シナプス

Profile

川戸 佳 (Suguru Kawato)

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学客員教授 / 帝京大学薬学部認知神経科学講座特任教授

1974年京都大学理学部物理学科卒業。1979年東京大学理学系研究科物理学専攻博士課程修了。1979年スイス・チューリッヒ工科大学学生化学科助手。1984年東京大学助教授。1994年東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻教授。2015年東京大学定年退職 (名誉教授)。同年順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学客員教授。2017年帝京大学薬学部認知神経科学講座特任教授。

専門は、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とアンチエイジング作用。

はじめに

ホルモンと記憶作用に関する研究では、女性ホルモン（エストラジオール： E_2 ）の作用が男性ホルモン作用よりずっと先を行っている。女性ホルモンの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を治療してよ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ため、膨大な研究が積み重ねられてきた。「Estrogen and Cognition」というような題名をつけた特別号が有名なジャーナルから2000年以降たびたび出版されている。2016年にはNIH（米国国立衛生研究所）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り、2017年には特集本も出る予定である。

2010年以降、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 の神経作用は雌ラットの海馬だけでなく、雄の海馬でも同じくらい研究されている。雄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が主流なので、 E_2 作用が研究されているわけである。

しかし、雄なら男性ホルモンのTやジヒドロテストステロン（DHT）がそのまま作用するはずであり、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。

1. 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 E_2 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った（**図1**）¹⁻³。古典的な男性ホルモン受容体（アンドロゲン受容体：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領域にとくに多く発現をしている（**図2**）。このスパイン増加

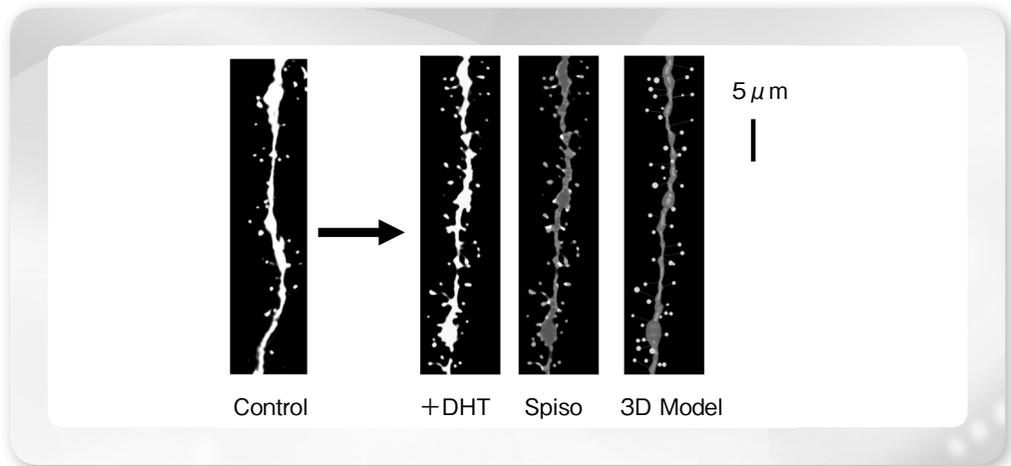


図1 ジヒドロテストステロン (DHT) の作用による樹状突起上のスパイン増加

海馬スライス (controlでDHT < 0.5nM) に10nMの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 (+ DHT)。Spiso解析ソフトで3次元画像を解析したもの (Spiso)、3D Modelも示す。テストステロン (T) の作用もDHTと似ている。一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当たり1個、神経全体では合計1万程度もある。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、記憶に悪影響を及ぼすかもしれない。

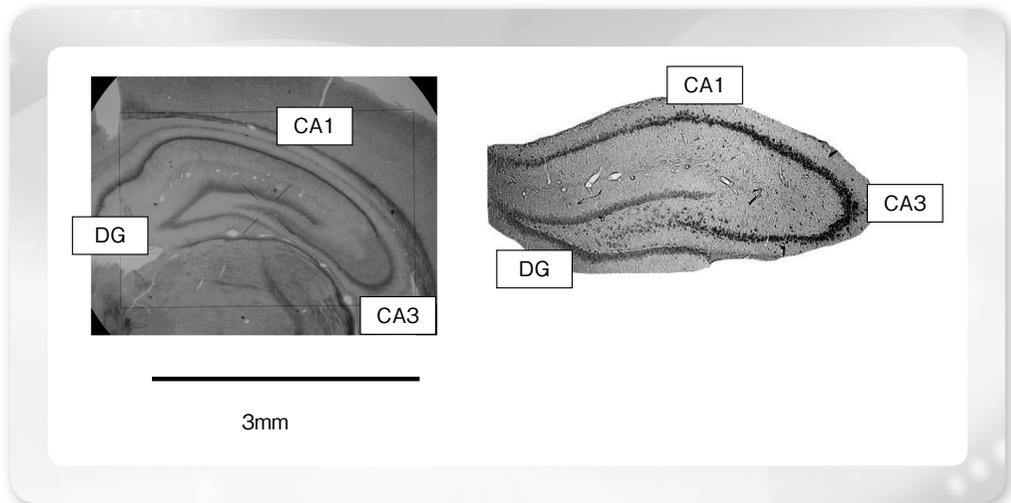


図2 海馬グルタミン酸神経でのARと5α-reductaseの発現

海馬のグルタミン酸神経CA1領域に男性ホルモン受容体 (アンドロゲン受容体: 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。ARは細胞体や核に分布。5α-reductaseはCA1, CA3, DGに同じように発現している。組織染色では、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。

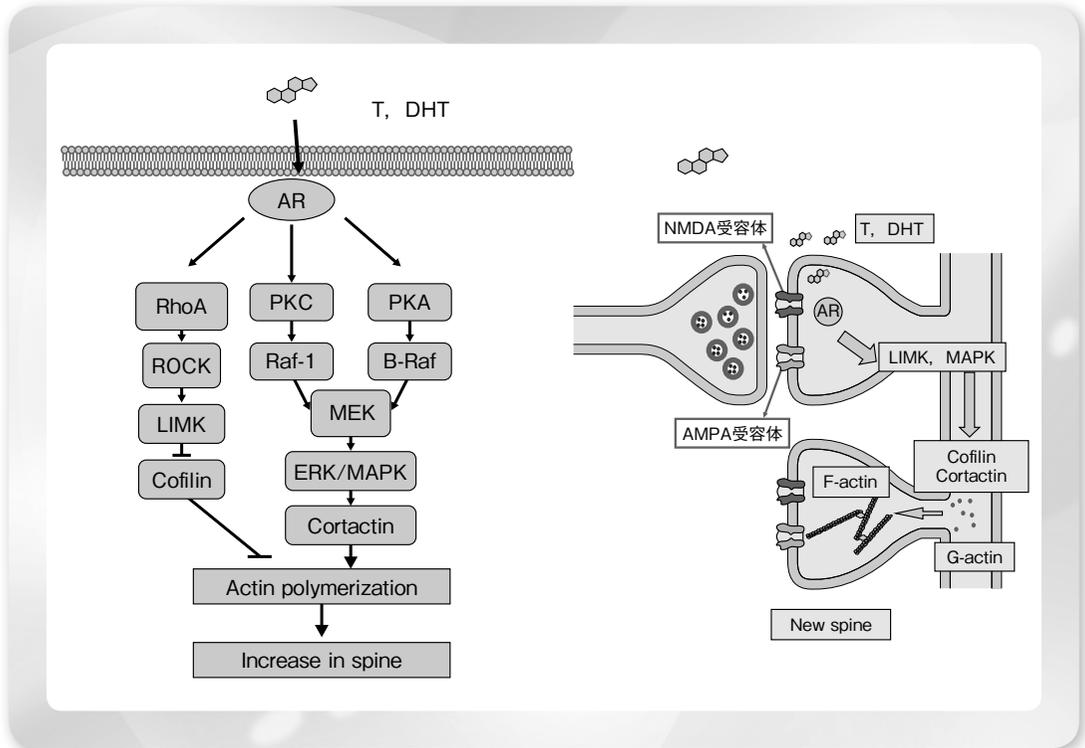


図3 テストステロン (T)、ジヒドロテストステロン (DHT) の神経スパインでの作用のモデル図

2時間程度の早い作用。シナプスに存在する AR → 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。ジヒドロテストステロンは神経のシナプスと細胞体で合成されて → 早い作用が起こる。

AR: アンドロゲン受容体

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) → 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)^{3,4)}。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、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、われわれはこれらの一部が（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³⁾。実際ER α , AR がパルミチン化されて膜に結合することがはっきりしてきたので、これがシナプス膜受容体として働いていると思われる⁵⁾。

2. 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、通常の内分泌作用とは異なるさまざま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（雄雌の両方とも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た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正確に測定すると、成獣雄ラットの海馬での濃度は、T (17nM), DHT (7nM), E₂ (8nM) と決定できた⁷⁾。これらの濃度は血中よりも高かったのだが、なぜだろうか。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20mL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。とくに雄の場合海馬内のTの80%は血中から流入する

(20%は海馬内で合成)⁷⁾。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に運ばれ、血液脳関門を越えて、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から離脱し遊離TとなりDHTにも変換されて作用するだろう。

3. 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。しかし、海馬内には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) 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まったく減少しない。したがって、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いってよいのではないか。

よく調べてみると、24カ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⁸⁾。一方、精巣ではこれら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。つまり脳のフレイル (認知症) は、海馬の頑張りで防げるだろう。

4. 運動による男性ホルモン合成

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、最近、見出した⁹⁾。精巣を摘出したラットでも運動で同じ効果がある。このことは、ホルモン補充をしなくても運動すれば記憶力がよくなることを意味している。

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。中国では、史記を書いた司馬遷、紙を発明した蔡倫がいる。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を動かせたわけである。

文献

- 1) Mukai H et al: Automated analysis of spines from confocal laser microscopy images: application to the discrimination of androgen and estrogen effects on spinogenesis. *Cereb Cortex* 21: 2704-2711, 2011
- 2) Mukai H et al: Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. *J Neurochem* 100: 950-967, 2007
- 3) Hatanaka Y 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
- 4) Hasegawa Y et al: Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons: Involvement of kinase networks. *Brain Res* 1621: 147-161, 2015
- 5) Levin ER, Hammes SR: Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 17: 783-797, 2016
- 6) Hojo Y 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 et al: Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus. *Endocrinology* 150: 5106-5112, 2009
- 8) Munetomo A 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
- 9) Okamoto M et al: Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 13100-13105, 2012