

「海馬」から脳を見る

脳の記憶中枢で合成される 性ホルモンの機能

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻教授

文●大脳博善 text by Hiroyoshi Otsuki

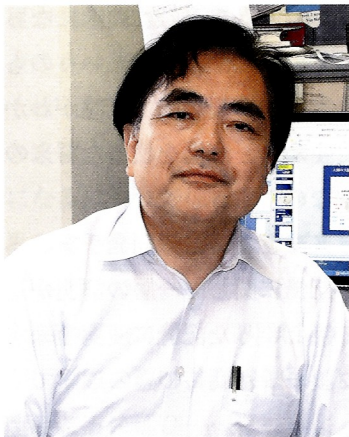
川戸 佳

男性ホルモンと女性ホルモンに大別される性ホルモンは、ステロイドホルモンの一種として主に精巣や卵巣で作られていることはよく知られている。ところが、その性ホルモンが脳の記憶中枢である海馬でも作られ、しかも記憶学習の強化に重要な役割を担っていることが明らかになった。記憶を制御するメカニズム解明とともに、性ホルモンは生殖器で合成され、利用されるという「常識」が覆されつつある。

“脳の記憶中枢で働く性ホルモン”というと、単純な“位置関係”から見てもかなり唐突な感じがするという声が多いはず。

性ホルモンは、脳の生殖中枢である視床下部から合成命令が出されるが、実際のホルモン合成は卵巣や精巣などで行われる。そしてその名のとおりに、主に生殖機能に関わるホルモンとして作用すると捉えられてきた。そのような性ホルモンが脳の記憶機能に関わっている、しかも脳が自前で作っているといわれても、関係性のミスマッチ感は拭えないという人がいるだろう。「それも仕方ありません。なにしろ研究者たちもその思い込みから抜け出せなくて、これまで“記憶機能を制御する性ホルモン”に関するメカニズムの徹底研究に至らなかったのですから」

と川戸教授が説明する。



川戸 佳(かわと・すぐる)
1974年京都大学理学部物理学
学科卒業、79年東京大学理
学系大学院物理学専攻修了、
同年スイス・チューリッヒ工
科大学生化学科助手、82年
科学技術振興機構研究員、
84年東京大学教養学部物理
学教室助教授を経て92年よ
り現職。主な研究内容は脳生
物物理学、記憶学習、神経内
分泌学。ラットを走らせる研
究は筑波大征矢教授の研究室
との共同研究。

性ホルモンが記憶機能に関係している

性ホルモンが体内に分泌される以上、生殖関係の器官内だけでなく、脳内に浸透していてもまったく不思議ではない。そのため、性ホルモンは精巣や卵巣で作られるもので、循環経路の一つとして脳血液関門を通過して脳にも侵入しているとの認識が強固にあった。それをもとに、性ホルモンと記憶機能との間には大した関係がない、という考え方が圧倒的だったのだという。

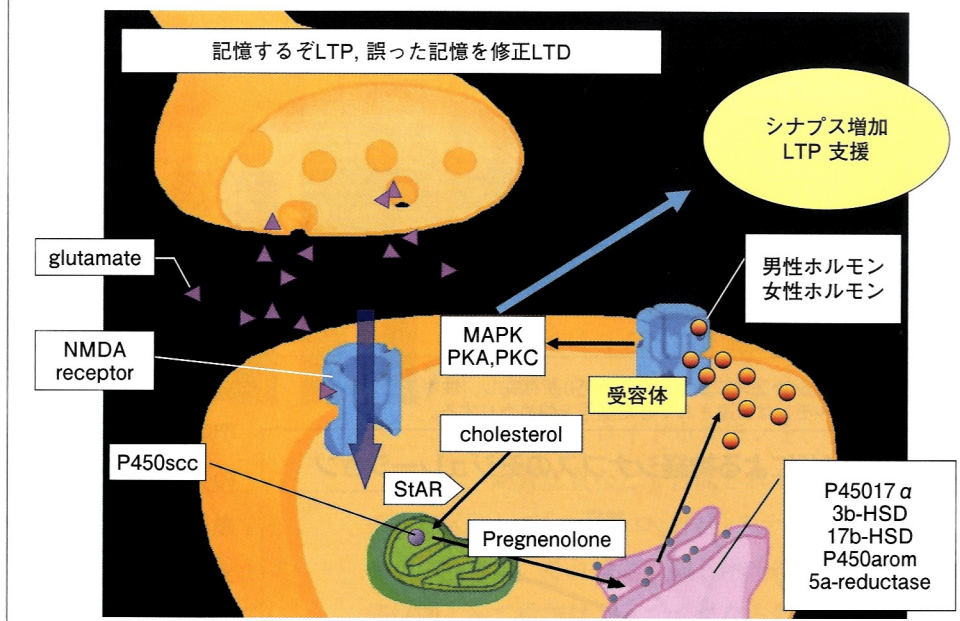
「じつは、性ホルモンが記憶機能に関係しているという大局的な事実については、歴史的にかなり前から一部専門家の間では合意に達していました。その良い例が、更年期の女性に対する『女性ホルモン補充療法』で見られる効果です。

女性が更年期のときには、更年期障害といわれるさまざまな症状が出ますが、その治療としてエストロゲン(=女性ホルモン)をパッチやジェルなどの形で投与するという方法があります。この女性ホルモン補充療法は、いまや世界中で1000万人が受けているというほど一般化していて、自律神経系の疾患治療などに効果を発揮しています。そのなかで認知症にも効果がみられて、記憶力低下やアルツハイマー病が治ったという例が出てきました。

認知症は記憶や学習の能力が落ちることで起きます

“記憶するぞ”“記憶を修正したい”と努力すると、シナプスでカルシウムイオンの濃度が増して性ホルモンの合成活性化が起こる。

■ 脳海馬の神経細胞における女性・男性ホルモンの合成と作用



が、特に海馬の神経細胞のダメージが大きい。ところが、エストロゲン補充療法によって海馬の記憶能力を活性化させることができる、とする症例が続いたのです。こうした事実から、女性ホルモンが脳機能に影響を与えていることを、臨床経験としては以前から知っていたわけです」

それにもかかわらずと、川戸教授が話を続ける。

「15年ほど前から、神経細胞を培養する実験によ

って女性ホルモンが脳の栄養因子であることも分かっていました。しかし、その現象を重視してメカニズムを探究するといった基礎研究は、なかなか進展しませんでした。有力研究者による『脳内ではテストステロンが合成できない』と強調する論文までありました。精巢をとると脳からテストステロンが消えたからです。私が厳密に測りなおすと、20%は残っていました。この説が支持されてきたのも、体内を巡る性ホルモンが脳内にあったからといって不思議ではない、といった予断が探究の妨げになっていたのでしょう」

ちなみに、最近では男性にも更年期があることが明らかになって、男性ホルモン補充療法が一般化した国も珍しくない。日本国内でも、更年期うつ病や認知症の治療に男性ホルモンを使うことが将来一般化するとみられる。だが、男性ホルモンと脳との関係については、女性ホルモン補充療法で観察されたような記憶機能改善の事例も集まっておらず、正面から取り上げる研究は進んでいなかった。

性ホルモンは脳が「自作」している？

このような状況のなかで、性ホルモンが記憶や学習に関わる脳機能に関係しているのならば、「脳そのものの中で性ホルモンが合成されていても不思議ではない。そして記憶・学習に関わる海馬で作られているに違いない」こう考えたのが川戸教授による研究の始ま

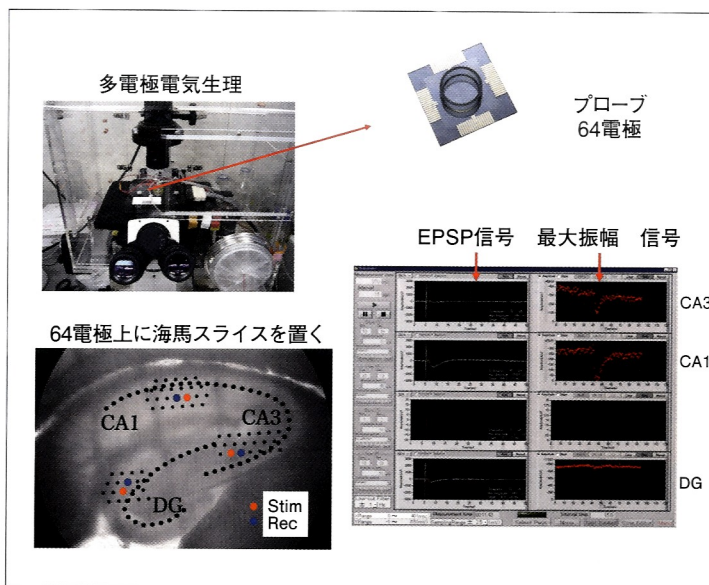
りだったという。

「記憶神経に作用する性ホルモンは極めて速く、しかも局所で作用します。そのような性質を持つホルモンが、わざわざ体内を巡ってやってくるはずがない。利用する脳が“自前”で調達、つまり自作しているというのが、研究開始にあたって私が立てた仮説です。そう確信したものの、実際は、三振かホームランか、どっちに転ぶか分からない研究でした。そのような研究に、資金と学生を投入するのですから、正直なところ大きな決断が必要でした」

ヒトや哺乳類などの脳にある海馬は、記憶学習を司る中心的な器官だ。200万くらいの神経細胞からなる神経回路が存在する。神経細胞から次の神経細胞に情報を伝達する連結部のシナプスは0.5 μm程度の小さい部位だが、記憶を蓄える素子だと考えられている。そのような部分で、男性ホルモンや女性ホルモンなどが実際に作られているのか、どんな経路でどのように機能しているのか、ラットの海馬を使った研究プロジェクトが始まった。

想像どおりというべきか、0.1ccほどの大きさしかないラット海馬における性ホルモン合成の事実確認は困難を極めた、と川戸教授は語る。

「主な理由は2つありました。1つの理由としては、脳は一種の“油（脂肪）の海”といえる状態の組織で、性ホルモンもコレステロールから作られる油（ステロ



海馬神経細胞の後シナプ스에チトクロムP450が存在し、性ホルモンを合成している。性ホルモンは伝達されてきた信号を強めたりする。

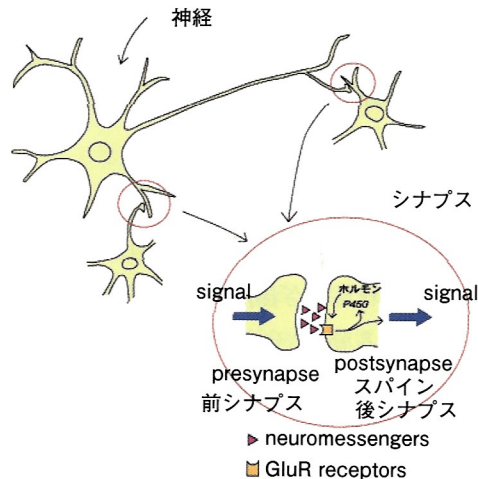
性ホルモンの刺激によって海馬スライスの各領域 (CA1、CA3、DG) がどのような変化を見せるかを電氣的に調べるため、多数の電極を備えた新開発の計測装置によって同時計測された。

チトクロムP450が存在していて、コレステロールから性ホルモンをはじめとする各種ステロイドを合成している。川戸教授の研究グループは、ラットの海馬の神経細胞にもチトクロムP450が存在していること、しかもシナプスにも局在していることを確認した。

その事実を大きな手がかりとして、海馬でステロイド合成が起きていることに加え、酵素反応の最終段階で合成される男性・女性ホルモンは、神経が活動している時だけ作られる、という事実を突き止めた。この研究成功の背景には、川戸教授の大学・大学院時代の専攻が物理学だったというキャリアも関係しているだろうという。

「(海馬ではオスでもメスでも)女性ホルモンの代表であるエストラジオールが、男性ホルモンのテストステロンから作られます。したがって、神経が活動するときに限って脳内の男性ホルモンから“神経細胞の栄養素”である女性ホルモンが作られる、ということになります。そして、元になる男性ホルモンなどのステロイドホルモンは、チトクロムP450の存在によって脳内で作ることが可能である、ということを実証できたことになりました。こうした事実によって、海馬に存在する性ホル

■ステロイドによる神経シナプスのモジュレーション



イド)であるため、脳の実質からホルモンを抽出するのが大変難しいこと。もう一つの理由は、脳内のステロイドホルモン量が極めて微量で、濃度がppb (10億分の1) というレベルであるため、検出や計測が難しいことです。分子生物学や細胞生物学などの発展によって、微量物質の分析法が進んだとはいえ、私自身の研究目的のためには新たな手法や技術の開発が必要とされました。10年という時間をかけて抽出法や測定法の検出感度を1000倍上げることで、ようやく脳内ステロイドの実態を捉えることができるようになったのです」

神経が活動している時だけ作られる

実証までの経緯をごく簡単に紹介すると以下のようになる。

生体の触媒である酵素にチトクロムP450と総称されるグループがある。精巣・卵巣・副腎皮質にはこの

ルモンが記憶学習の強化に関わっていることを明らかにしたわけです。が、私が最も誇れる成果は、その作用の元となるホルモンについて『海馬の神経自身が性ホルモンを合成する』という、常識を覆す新事実を実証できたことです」

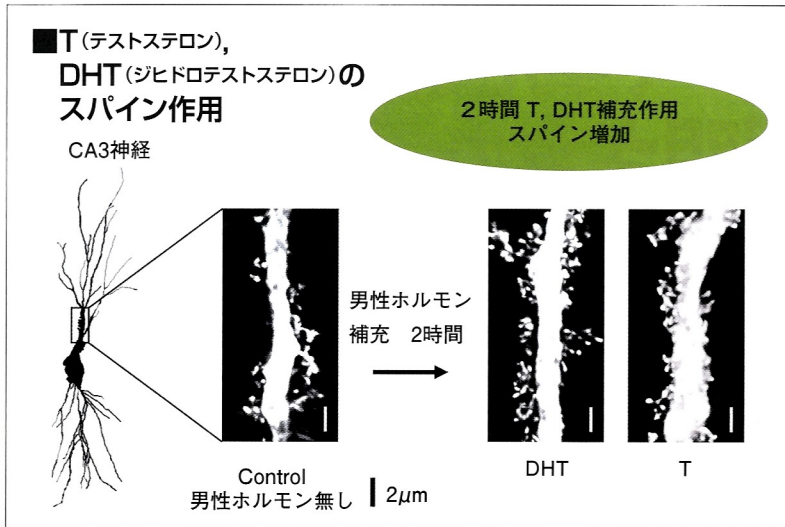
このように話す川戸教授は、さらに女性ホルモンの機能に関しても新たな作用を発見したという。

「すでにお話ししたように、ホルモン補充療法などの結果から女性ホルモンの作用研究は以前から活発でした。それらによると、女性ホルモンは神経細胞のエストロゲン受容体によって細胞核に運ばれ、遺伝子やタンパク質の発現が制御されることでシナプス増加や神経保護が行われるというものです。このまる1日くらいかかる長期作用とは別に、より短い時間で起きる短期作用を発見しています。

ラット海馬のスライスに女性ホルモンのエストラジオールを作用させると、後シナプス (別名スパイン、

「海馬」から脳を見る

海馬の神経細胞に男性ホルモン（テストステロン、ジヒドロテストステロン）を作用させると、シナプスにおいて記憶を蓄える機能を持つスパインの数が2時間という短時間のうちに増加する。



棘突起)という部分の密度が、2時間ほどで増加するのを観察することに成功しました。スパインはシナプス前部と一緒に記憶を蓄える素子なので、スパイン数の増加は記憶学習の機能を活性化させる現象と考えられます。以前から考えられていた性ホルモンが遺伝子に働きかける長期作用とは別ルートの、性ホルモンがダイレクトにシナプス増加を働きかける、記憶力増加の短期作用があることを明らかにしたことになるわけです」

男性ホルモンのテストステロンやジヒドロテストステロンに関しても、オスラット海馬のスライスに2時間作用させると、グルタミン酸神経のスパインの増加が見られた。こうした実験結果は、性ホルモンが記憶力を短時間で高めると理解できるという。

女性でも男性でも、更年期や加齢によってスパイン数が減少すると、記憶機能が低下してアルツハイマー病や認知症が発生すると考えられる。これに対する方法として性ホルモン補充療法が有効と考えられるのは、このようなことからなのである。

ところで川戸教授は、海馬における性ホルモンの合成経路はオスとメスの間で顕著な差がみられない、という意外とも思える事実を発見している。

「オスの脳でも女性ホルモンのエストロゲンが合成され、メスの脳でも男性ホルモンのテストステロンが合成されているという、面白い事実が明らかになったのです。オスの海馬の女性ホルモンはメスの海馬の女性ホルモンより8倍も多く、体での働きとは全く違うと考えないといけません。精巣や卵巣のような生殖機能

の調整を担う部位とは異なって、海馬で合成される性ホルモンは“性によらない”神経伝達や神経可塑性のコントロールを行っているからではないか、と私は考えています。

このように見てくると、海馬のような脳の高次機能を担っている部分では、性ホルモンと呼んだり理解したりするのは適切な表現ではなく、神経成長因子として機能していると考えねばなりません。脳で合成されるステロイドホルモンを、精巣・卵巣・副腎皮質などで合成されるステロイドホル

モンと区別して『ニューロ(神経)ステロイド』と呼ぶことがあります。それほど、同じホルモンでありながら部位によって役割はまったく異なるわけなのです」

“やる気”次第で脳は変化する

最後に川戸教授は、神経成長因子としての性ホルモンの興味深い点は、その人の“やる気”次第で脳が変化する可能性があることだと話す。

「海馬の神経交信を上げると、女性ホルモン合成が増えることを見出しています。つまり記憶するという作業は性ホルモン合成を刺激するのです。身体に作用する性ホルモンを意志の力で制御することはできません。しかし“記憶をする”のは自分の意志で行うことから、意志でホルモンを増やして記憶機能を上げることが可能になります。何かに興味を持つことや、友人知人などとの会話を楽しむといった行為などで“やる気”が出ると、脳機能が上がるというのはこういうメカニズムによると考えられるのです。また、ラットを毎日30分ずつ走らせると海馬の男性ホルモンが増え、その作用によって成獣でも神経が新生します。したがって、自分の意志で運動することによって神経回路を増やすこともできるでしょう」

ここに紹介してきた研究の成果は近い将来、記憶の解明や認知症の治療、記憶学習能力の改善などにつながる事が期待されている。川戸教授はそれらの研究と並行して、「多くの種類が存在すると予想される“記憶に関する分子”の研究を精力的に続けたい」と、大いなる“やる気”を示すのであった。 ■