

## 2

## 中枢におけるテストステロンの産生と生理作用

## 要旨

男性ホルモンであるテストステロン (T) やジヒドロテストステロン (DHT) は、精巣のみでなく、脳の記憶中枢である海馬でも合成されており、重要な役割を果たしていることがわかってきた。T、DHT の受容体である Androgen Receptor (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おり、下流の作用経路も整備されている。ラットやマウスなどを用いた研究から、精巣摘出を行い脳海馬での T、DHT を低下させると空間認知機能が低下することが示されてきた。T、DHT を補充するとこれらの症状が回復することも示されている。このことから、ヒトの場合も加齢に伴う T の減少が起これば、海馬の CA1 神経機能などの低下を引き起こす原因になることが示唆される。T が減少する高齢者でも、脳海馬に T を補充することで、空間認知機能の低下を食い止めることができる可能性がある。

一方、海馬は脳のストレス感知中枢でもあるので、ラットで T、DHT を低下させるとうつ行動が発生する。これは海馬への T、DHT 注入で回復することがわかっている。これと類似して、ヒト中高年者の T 減少によるうつ症状と、T 補充療法による回復が報告されている。

## 1) T の海馬神経シナプスへの早い作用と空間認知記憶

記憶は神経どうしが接合する場所である神経シナプスで形成される。海馬の CA1 領域のグルタミン酸神経のシナプスを共焦点顕微鏡で 3 次元可視化して調べると、ラット海馬のスライスに T や DHT を 2 時間作用させただけで、短期的に神経シナプスの密度を増加させることがわかる<sup>1-3)</sup>。以下では T は total T を指す。男性ホルモン受容体 AR は、記憶中枢の海馬のグルタミン酸神経のうち、空間認知記憶を担う CA1 領域に特に多く発現している。短期的なシナプス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→蛋白キナーゼ (LIMK、MAPK、PKA、PKC)→アクチン制御蛋白のリン酸化→アクチン重合→シナプス増加」である<sup>2,4)</sup>。

AR は、もともと核に移行する核内受容体だが、これらの一部は (核に移行することなく) 神経シナプス内に存在して働くわけである<sup>2)</sup>。この AR 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ており、これがシナプス膜での受容体として T や DHT の早い作用に働いていると思われる<sup>5)</sup>。一方、大多数の核受容体 AR は T や DHT の作用で核に移動し、遺伝子転写作用を引き起こす。遺伝子転写と蛋白合成は時間が 6 時間から 1 日程度と長くかかる、古典的なホルモン作用である。これによりシナプス蛋白が合成されてシナプスに運ばれ、1 日程度たつと機能する神経シナプスが増加する<sup>6)</sup>。このような長期的作用も存在する。

## 2) 海馬での男性ホルモンの合成と、血中から流入する男性ホルモン

記憶中枢の海馬は独自に T、DHT、E2 (E2 は女性ホルモン) を合成している (オスメスの両方とも

に)<sup>7)</sup>。海馬内での濃度を測定すると、血中の T、DHT、E2 の濃度より高いので、海馬の T、DHT、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<sub>scc</sub>、P450 (17 $\alpha$ )、P450<sub>arom</sub> や、StAR、17 $\beta$ -HSD、3 $\beta$ -HSD、5 $\alpha$ -reductase などの合成酵素が、グルタミン酸神経に発現している<sup>7)</sup>。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平均すると T (17 nM)、DHT (7 nM) くらいである<sup>8)</sup>。これらの濃度は血中の T、DHT よりも高く、これは局所合成される T、DHT の重要性を示している。mRNA や抗体染色の解析などから見た合成酵素の発現は、精巣と比べて約 1/500 と大変低い。しかし神経細胞は小さく、海馬の体積は 0.1 mL 程度で血管の体積 20 mL の 1/200 程度であるので、海馬での T、DHT の合成量の絶対値は低いが、体積で割った濃度は十分に高い、と説明できる。更に、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、大量の男性ホルモンを合成する必要はなく、地産地消に使うぶんだけ合成しているのである。

一方、精巣が合成する T や DHT 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 70~80% は血中から流入する (20~30% は海馬内で合成される)<sup>8)</sup>。精巣から分泌された T は SHBG (sex-hormone binding globulin) に結合した状態で血中を運ばれ、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と思われる。その後、細胞内リソソームで SHBG から離脱し free T となり神経内の 5 $\alpha$ -reductase で 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と思われる。

### 3) 老化による脳内の性ホルモン減少と認知機能低下及びその回復

ラットでは老化により海馬内の T や DHT 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、DHT 濃度の老化による低下は、測定が容易でよくわかっていたが、脳内での測定は現在でも限られた研究室でしかできない状況である。この海馬での男性ホルモンの減少により、神経シナプス密度も減少して、記憶能力は減少すると思われる。T、DHT の補充療法で血流を介して T、DHT を脳海馬に送り込むと、シナプス密度が回復するので<sup>6,9,10)</sup>、海馬の記憶能力が回復するはずである。

ところが、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、以上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という報告が主流で<sup>11)</sup>、ラットの結果をそのまま適用するのは難しい。日本人でも free T は加齢で減少するのだが。しかし日本人でも LOH 患者は、free T と total T 両方が低下しているので、ラットで明らかになった T 減少→神経シナプス減少という結果は起こっていると思われる。従って、T 補充による効果はあると期待できる。

一方、ラットの精巣摘出により海馬内の T、DHT を低下させると不安様行動が発生する。ここで直接海馬に T や DHT を注入すると、不安様行動から回復することがわかっている<sup>12)</sup>。これは T、DHT の示す抗不安様作用としてよく知られている。ヒトの更年期ではうつ症状や不安様症状が起こる場合がみられるが、これは加齢による性腺機能の低下 (LOH) と同時期に脳内の T が減少することによることも関与していると考えられる。従って T 補充療法を用いれば回復現象が起こると考えられる。実際うつ様症状の中老年男性患者に対する T 補充で、効果が認められている報告がある<sup>13-15)</sup>。

## 参考文献

1. Mukai H, Tsurugizawa T, Murakami G, et al. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. *J Neurochem* 2007; 100: 950–967.
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* 2015; 1621: 121–132.
3. Murakami G, Hojo Y, Kato A, et al. Rapid non-genomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: androgen, estrogen and corticosteroid. *J Neuroendocrinol* 2018; 30: doi: 10.1111/jne.12561.
4. Hasegawa Y, Hojo Y, Kojima H, et al. Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons: involvement of kinase networks. *Brain Res* 2015; 1621: 147–161.
5. Levin ER, Hammes SR. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 783–797.
6. Leranath C, Petnehazy O, MacLusky NJ. Gonadal hormones affect spine synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats. *J Neurosci* 2003; 23: 1588–1592.
7. 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 U S A* 2004; 101: 865–870.
8. Hojo Y, Higo S, Ishii H, et al. Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus. *Endocrinology* 2009; 150: 5106–5112.
9. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranath C. Effects of dehydroepiandrosterone and flutamide on hippocampal CA1 spine synapse density in male and female rats: implications for the role of androgens in maintenance of hippocampal structure. *Endocrinology* 2004; 145: 4154–4161.
10. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, et al. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One* 2012; 7: e29598.
11. Iwamoto T, Yanase T, Horie H, et al. Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. *Int J Urol* 2009; 16: 168–174.
12. Edinger KL, Frye CA. Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5alpha-reduced metabolites in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 418–430.
13. Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1009–1016.
14. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 31–40.
15. 渡部芳徳、土井直人. 中高年男性うつ病とテストステロン. *アンチ・エイジング医学 日本抗加齢医学会雑誌* 2016; 12: 348–353.