

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 棟朝 亜理紗

本研究の目的は、オスラットを用いて、3ヶ月齢から、12ヶ月齢、24ヶ月齢へと老化して行くことに伴う、脳海馬の男性・女性ホルモン合成系の変化を調べることである。申請者の研究では、海馬内の男性ホルモン合成酵素・受容体の発現量が24ヶ月齢への老化により減少し、男性ホルモン濃度が激減することが明らかとなった。一方、24ヶ月齢への老化に伴う個々の男性・女性ホルモン合成酵素と受容体の発現量は、約60%以上の発現量を維持しており、老化をしても海馬内で男性・女性ホルモン合成能があることが示唆された。

一般に記憶力は老化に伴い低下する。申請者は、この低下を引き起こす重要な要因の一つとして男性・女性ホルモン濃度の低下の寄与を考えた。実際に、ヒトの更年期により閉経した女性へ女性ホルモン補充をすると、低下した記憶力の改善が見られるという事実は世界で広く知られている。一方、老年の男性への男性ホルモン補充を行う研究はあまり行われていない。また、男性（オス）における男性ホルモン低下と記憶力の研究も非常に少ない。従来、男性ホルモンは精巣で、女性ホルモンは卵巣で、合成され、海馬に作用するものだと考えられてきた。それゆえ、これまでは血中の男性・女性ホルモン濃度と記憶力の関係についての研究が多かったのである。

しかし、先行研究から3ヶ月齢のオスラットの海馬の神経に男性ホルモン合成酵素・受容体の mRNA とタンパク質の発現が見出され、男性・女性ホルモン濃度が血中よりも海馬の方が高いことが明らかとなった (Hojo *et al.*, 2004, Kimoto *et al.*, 2010)。このことから、申請者は記憶力が海馬内の男性・女性ホルモン濃度と深い関係があると考えた。本研究で申請者は、3ヶ月齢（ヒトでは20歳相当）、12ヶ月齢（ヒトでは40歳相当）、24ヶ月齢（ヒトでは80歳相当）のオスラットを使用して、下記の①②③の目的を設定して実験解析を行った。①質量分析法により、海馬内の男性ホルモン濃度と女性ホルモン濃度は老化により減少するか調べる、②RT-PCR法により男性・女性ホルモン合成酵素と受容体の mRNA 発現量の老化に伴う変化が①の結果に対応しているか調べる、③海馬以外の重要な脳部位（大脳皮質（精神中枢）・視床下部（生殖中枢）・小脳（運動中枢））においても②同様に調べ、海馬と比較し、海馬の老化の特徴を抽出する。以下、3ヶ月齢と24ヶ月齢を比較した結果を老化との結果として記述する。

質量分析の結果、海馬内の男性ホルモン T (testosterone) は約1%、DHT (dihydrotestosterone) は約5%にまで濃度が大きく減少した。それに対して、女性ホルモン E2 (17 $\beta$ -estradiol) は、老化により約25%に減少して、男性ホルモンよりも減少の仕方が緩やかであることが明らかとなった。

海馬内の男性・女性ホルモン合成酵素・受容体の mRNA 発現量を調べた結果、男性ホルモン合成酵素群 (*Cyp11a1*, *3β-HSD 1*, *Cyp17a1*, *Hsd17b(1, 3)*, *Srd5a2*) と男性ホルモン受容体 *Ar* が老化により減少していた。それに対して、女性ホルモン合成酵素 *Cyp19a1* と女性ホルモン受容体 *Esr1* は老化による変化は見られなかった。これらの結果は、海馬内の男性・女性ホルモン濃度の減少の結果に、かなり良い対応を示していた。これらの結果から、海馬内の男性ホルモン合成酵素群が減少することにより、海馬内の男性ホルモン濃度が大きく低下することが明らかとなった。女性ホルモン E2 の場合は、合成酵素 *Cyp19a1* の発現が低下しないことの他に、一度できた E2 は安定で非常に変換されにくいことが見出されている (Hojo *et al.*, 2004)。それゆえ、老化による減少が男性ホルモンよりは少ないと解釈した。

海馬以外の重要な脳部位 (大脳皮質、視床下部、小脳) の男性・女性ホルモン合成酵素・受容体の mRNA 発現量を調べ海馬と比較した結果、海馬の老化の特徴が明らかとなった。海馬の特徴は、男性ホルモン合成系の老化が顕著であることが判明した。視床下部では、海馬と大きく異なり、老化により男性ホルモン受容体 *Ar* は増加した。また、他の部位に比べて、老化による発現量の変化がない合成酵素と受容体が多かった。大脳皮質と小脳では、海馬同様に男性ホルモン合成酵素群 (*Cyp17a1*, *Srd5a2*) が老化により減少していたが、海馬に比べると減少する合成酵素の種類が少なかった。また、大脳皮質と小脳では女性ホルモン合成酵素 *Cyp19a1* の発現が、どの月齢においても非常に低い特徴があった。

正常老化の場合、海馬では神経細胞数は変化しないことが、1995 年以降の研究で多く報告されている。一方、先行研究から、老年 (24 ヶ月) では神経シナプスの密度が若年 (3 ヶ月齢) よりも減少することがわかっており、更にこの老化により減少した神経スパイン密度は男性ホルモンの補充で回復する (平蘆, 2014 年, 東京大学修士論文)。申請者はこれらのことを考え合わせた結果、老化による記憶力の低下の仕組みを以下のように考察した。老化により海馬内の男性ホルモン合成酵素群の発現量が減少し→海馬内の男性ホルモン濃度が大きく低下する→老化により男性ホルモン受容体の発現量も減少する→海馬の記憶を蓄える神経スパイン密度が減少し、記憶力が下がる。

神経細胞が死ぬアルツハイマー病などの病的な老化と、神経細胞が死なない正常老化とは質的に大きく異なる。病的な老化の研究は世界的に数多く行われてきているが、正常老化の研究はあまり進んでいないのが現状であった。本研究の結果は、男性の認知症に対する男性ホルモン補充の効果があることも示唆するものであり、記憶力に対する男性ホルモンの作用に関して新たな分野を切り開くものであると考えられる。

以上をまとめると、本研究は、ラットを用いて正常老化における海馬内の男性・女性ホルモン合成系と受容体の変化と特徴を明らかにし、老化では、男性ホルモンの減少が大きく寄与していることを世界で初めて明らかにした点で重要な意義がある。この発見は、脳神経科学の老化の研究に重要な進歩を与える研究結果であり、有意義な貢献をしたものと

認められる。

以上のことから、審査員一同、論文提出者 棟朝 亜理紗は東京大学博士（学術）の学位を受けるに十分な資格があると認めた。