

平成 24 年 7 月 25 日
筑波大学

軽運動は海馬の男性ホルモンを高める

—低強度運動が記憶や学習を司る海馬の神経を増やす一因を解明—

筑波大学体育系運動生化学研究室 征矢英昭 教授

同 日本学術振興会特別研究員(PD) 岡本正洋

東京大学総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 川戸 佳 教授

研究成果のポイント

- ストレスにならない軽運動を 2 週間行うことで、記憶や学習を司る海馬神経の新生が促されることを実証。
- 軽運動を行うと、精巣とは無関係に海馬で男性ホルモン(アンドロゲン)、なかでも作用が最も強い DHT が作られ、その傍分泌(パラクリン)作用を介して神経新生が高まるとする新しい概念を提唱。

<概要>

筑波大学体育系運動生化学研究室の征矢英昭教授と岡本正洋研究員、並びに東京大学総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系の川戸佳教授のグループは、異なる強度の運動が記憶や学習を司る海馬の神経新生に与える影響について検証し、ストレスを伴わない低強度の運動が海馬の神経新生を高めること、さらにその一因として、精巣(睾丸)とは無関係に海馬でつくられる男性ホルモン(アンドロゲン)、とりわけ作用の最も強い DHT(デヒドロテストステロン)が運動で増加し、それがパラクリン(傍分泌作用)を通じて海馬神経新生を促進することを世界で初めて明らかにしました。

この発見は、アンドロゲンが運動で高まる神経新生を仲介する新たな因子であることを示すだけでなく、「アンドロゲンは精巣から分泌され血液を介して標的器官に作用する」とするこれまでの概念を覆し、海馬それ自体がアンドロゲンを合成し、その作用が神経に及ぶことで新たな神経が生まれるというまったく新しいメカニズムを提案するものです。

この 10 年、運動が海馬の神経新生を高め、認知機能を向上させることは数多く報告されてきましたが、その運動条件や分子機構についてはいまだ決着をみていませんでした。一方、川戸らによりアンドロゲンは海馬でも作られることが報告されていましたが、それがどのような生理的状态で増加し、どのような生理作用を発揮するかは不明でした。今回の発見は、海馬

のアンドロゲンが軽運動で増加し、それが神経新生を促進するというまったく新しいメカニズムを糸口に、海馬アンドロゲンの新たな役割を世界に先駆けて提案するものです。

今回、独自に開発したトレッドミル(スピードを任意に設定することができる)運動モデルは、ヒトの生理的応答を考慮して作成したモデルであることから、本知見は、ヒトへの「橋渡し研究」として十分に応用可能です。今後は、低強度運動を基盤とした脳機能の向上を目指した運動処方の開発が期待されます。

加齢と共に海馬の機能が衰え、認知機能の低下や認知症へのリスクの増大が社会問題となりつつあります。運動実施が難しい高齢者や脆弱者にとっても無理なくできる軽度な運動持続が海馬それ自体を鍛え、認知機能を維持することにつながるならば、それは朗報となることでしょう。これはまた、生活の中で行う軽運動に新たな付加価値を見いだすことにもなり、アクティブライフの推進にもつながることでしょう。

なお、DHTは、薄毛の原因として悪玉扱いされていますが、スポーツの世界では最も重要なアナボリックホルモンとして、高齢者にとっては加齢に伴うサルコペニア(筋減退症)、オステオペニア(骨減少症)の治療薬やサプリメントの最右翼として注目されています。今回、それが軽運動によって脳内で作られ、認知機能を支える重要な生理機能を促進することが明らかになったことで、アンチエイジングの領域でも画期的な新知見として受け入れられることが期待されます。

本研究成果は、米国アカデミー紀要(PNAS:Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)電子版(2012年7月17日)に掲載されました。

〈研究の背景〉

運動はメタボリックシンドロームの予防など身体機能の改善だけでなく、その効果は気分の改善などのかたちで脳にも及びます。近年は特に、運動によって記憶や学習を司る海馬の神経が増えることで、記憶力の向上や抗うつ・抗不安効果もたらされることから、運動への関心が高まっています。しかし、これまでの動物実験のほとんどは回転ホイールを用いた自発的走運動であり、どのような運動条件が神経新生を高めるのかはわかっていませんでした。

実は運動は強度によってストレスとなることがあります(運動ストレス)(Saito & Soya, 2004)。神経新生はストレスによって減少することから、運動ストレスの影響を考慮した運動条件の設定が必要です。この問題を解決するために、私どもの研究室ではトレッドミルを用い、乳酸性作業閾値(LT, ヒトでは最大酸素摂取量の50~60%)を基準に開発した独自の走運動モデルを作成しました(Saito & Soya, 2004)(図1)。

このモデルでは、LT速度を超える走速度で血中乳酸値の急激な上昇が見られると同時に、ストレスの指標となるACTH(副腎皮質刺激ホルモン)やコルチコステロン(副腎皮質ホルモン)の分泌も亢進します。このことから、LT以上の運動はストレスであり、LT未満の運動はストレス応答を伴わない運動モデルと考えることができます。この生理的応答はヒトでも同様に起

きることから、この運動モデルを用いて、神経新生を高める至適運動条件を探索しました。

私どもは、運動によって神経新生が促進される要因の1つとして、アンドロゲンに着目しています。アンドロゲンとは、テストステロンや DHT(デヒドロテストステロン)を含む男性ホルモンの総称です。主に精巣から分泌されたアンドロゲンは血液を介して標的器官に運ばれ、骨や筋の発育や第二性徴の発達などを促すだけでなく、脳にも作用し、神経細胞の保護やシナプスの可塑性を高めます。興味深い事に、アンドロゲンは精巣だけでなく、海馬自身でも合成されることがわかっています。運動により海馬のアンドロゲンを高めることができれば、脳にとって有益であると考えられます。海馬アンドロゲン合成は神経活動に依存し、低強度運動は海馬の神経活動を高めることがわかっていました。そこで、「低強度運動は海馬のアンドロゲン合成を高め、その作用を介して神経新生を促進する」という仮説を導き出し、検証を重ねて来ました。

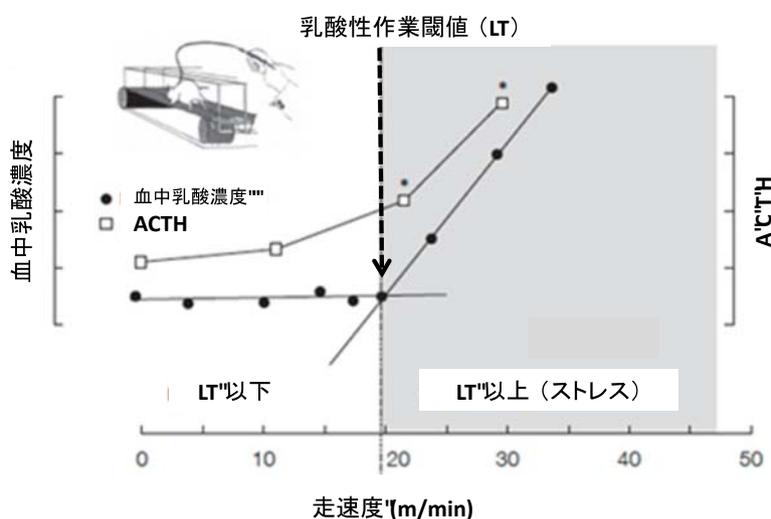


図1 実験動物を用いた運動モデルの作成
運動強度(走速度)と血中乳酸濃度および ACTH 濃度の関係性を示した。ラットの乳酸性作業閾値 (LT)は、20 m/min 付近に出現し、その強度からストレスの指標とされる ACTH の分泌が高まる。この強度以下を低強度、LT 以上を高強度とし、実験を行った。

〈研究の主な内容〉

1. 低強度運動による海馬の神経新生促進効果

神経新生を高める有効な運動強度を明らかにするために、乳酸性作業閾値 (lactate threshold, LT)を基準とした異なる運動強度の走運動が海馬の神経新生に与える影響について検討しました。海馬の神経新生は細胞増殖(Ki67 陽性細胞), 分化(DCX 陽性細胞), 生存 (BrdU/NeuN 陽性細胞)の三つの段階で評価した。その結果、運動ストレスを伴う LT 以上の運動よりも、ストレス反応を伴わない低強度運動(13.5 m/min)が、神経新生(増殖, 分化, 生存)を促進する運動として有効であることが明らかとなりました。

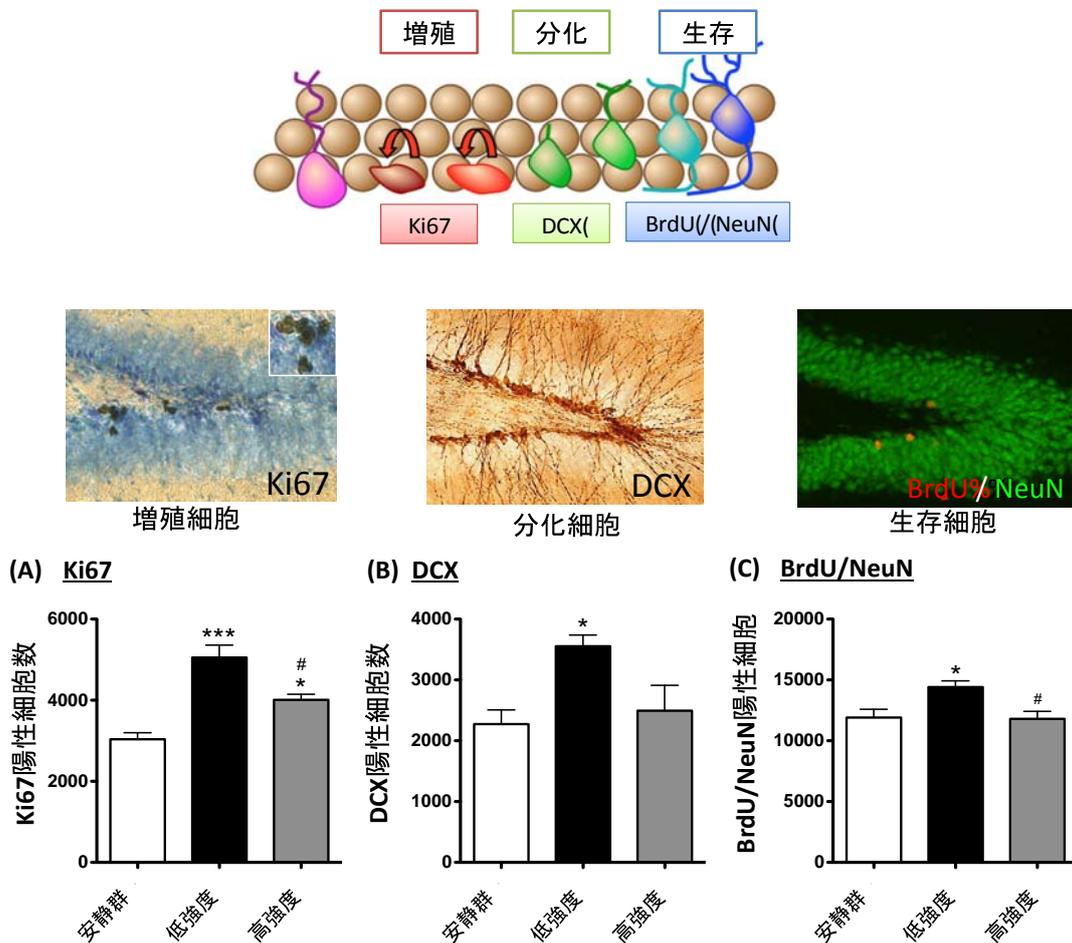


図2 異なる強度の走運動が海馬神経新生に及ぼす影響
 (A)Ki67 陽性細胞数 (B)DCX 陽性細胞数 (C)BrdU/NeuN 陽性細胞数。海馬の神経新生は、ストレスにならない低強度運動により有為に増加した。

2. 運動誘発性の神経新生におけるアンドロゲンの仲介作用

これまでに、運動による神経新生の増加には、脳由来神経栄養因子(BDNF)や血管内皮増殖因子(VEGF)、インスリン様成長因子 I(IGF-I)など様々な因子の関与が報告されています。しかし、未だ機構解明には至っていません。私どもは、アンドロゲンを投与すると BDNF や VEGF などの発現が高まることに着目し、アンドロゲンが神経新生の促進機構において重要な役割を担っていると考えました。

アンドロゲンが低強度運動による神経新生促進効果に与える影響について検証するために、実験では、アンドロゲン受容体拮抗薬と血中アンドロゲン濃度を枯渇させる精巣摘出術を用いました。その結果、たとえ精巣摘出したラットであっても低強度運動により神経新生は促進される一方で、その効果はアンドロゲン拮抗薬フルタミドを投与することで消失することが分

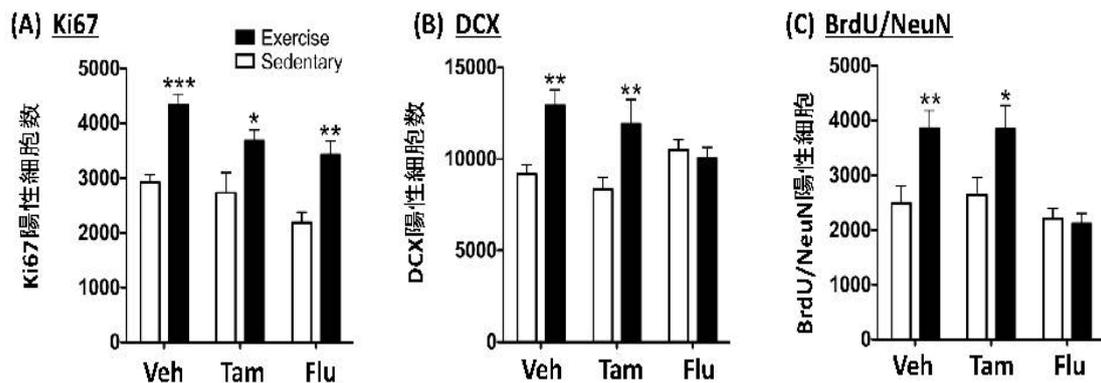
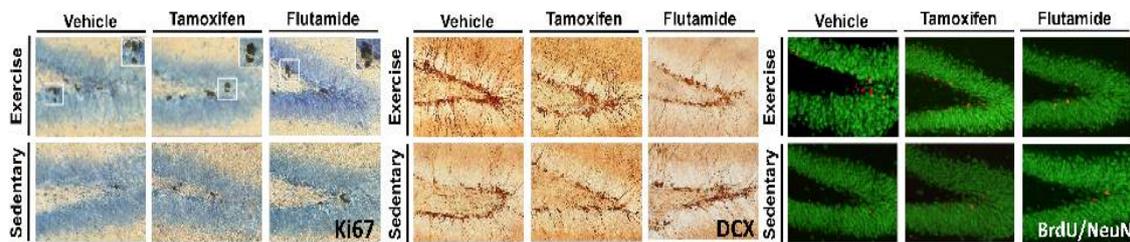


図3 アンドロゲン拮抗薬投与が運動誘発性の神経新生に及ぼす影響
 (A)Ki67 陽性細胞数 (B)DCX 陽性細胞数 (C)BrdU/NeuN 陽性細胞数。アンドロゲンであるテストステロンはエストロゲンであるエストラジオールにも変換される。そのため、本実験ではアンドロゲン受容体拮抗薬であるフルタミド(Flu)に加え、エストロゲン受容体拮抗薬であるタモキシフェン(Tam)の効果についても併せて検討した。対象群には溶媒(Veh)を投与した。その結果、運動による神経新生の促進効果はFlu群で消失し、その効果は分化細胞や生存細胞において顕著であった。

かりました。この結果は、アンドロゲンは神経新生の促進因子の1つであるが、その由来は精巣ではないことを示唆します。アンドロゲンは精巣だけでなく、海馬でも合成されることから、運動誘発性の神経新生を仲介するアンドロゲンは海馬由来であると考えられます。

3. 低強度運動で高まる海馬のアンドロゲン濃度

脳は脂質に富む組織であり、アンドロゲンを含むステロイドホルモンの定量は困難だとされてきました。しかし共同研究者である東京大学の川戸教授らのグループは、アンドロゲン定量法の感度を劇的に向上させることに成功しました(Hojo et al., 2009)。海馬のアンドロゲン合成は神経活動に依存することが知られており、私どもの研究室では低強度運動が海馬の神経活動を高めることを報告していたので(Nishijima et al., 2006, 2012)、低強度運動が海馬のアンドロゲン濃度を高め、神経新生を促進しているのではないかと考えました。

そこで、私どもは川戸らの方法を用い、神経新生を高める2週間の低強度運動が海馬アンドロゲン濃度に与える影響について検討しました。その結果、低強度運動により偽手術群、精

巣摘出群ともに海馬 DHT 濃度は増加することがわかりました(表.1)。DHT はアンドロゲンの中でも特に生理活性が高いアンドロゲンです。精巣摘出により血中のアンドロゲンが枯渇していたとしても、運動により DHT 濃度が上昇するという結果は神経新生のデータと一致します。これは、低強度運動が、精巣由来ではなく海馬由来の DHT 濃度を高め、その傍分泌作用を介して神経新生を促進することを示唆します。

これまで、精巣だけでなく、海馬でもアンドロゲンが合成されることは報告されていましたが、定量の難しさから、どのような刺激によって濃度が変動するかなど、その生理的意義はほとんどわかっていませんでした。今回の知見は、低強度運動で高まる神経新生の分子機構の1つを明らかにしただけでなく、海馬アンドロゲンの役割を見出した点でも大きな成果だと考えています。

表 1. 2週間の低強度運動が海馬および血漿アンドロゲン濃度に与える影響

	偽手術群		精巣摘出群		
	安静群	運動群	安静群	運動群	
精巣	DHT (nM)	2.30 ± 0.3	3.24 ± 0.2 *	0.10 ± 0.01	0.22 ± 0.03 *
	DHT (ng/g wet weight)	0.67 ± 0.1	0.94 ± 0.1 *	0.03 ± 0.002	0.06 ± 0.01 *
	テストステロン (nM)	20.5 ± 2.2	19.5 ± 1.6	0.77 ± 0.05	0.90 ± 0.07
	テストステロン (ng/g wet weight)	5.9 ± 0.7	5.6 ± 0.5	0.22 ± 0.02	0.26 ± 0.02
	エストラジオール (nM)	0.68 ± 0.1	0.88 ± 0.1	0.46 ± 0.05	0.33 ± 0.08
	エストラジオール (ng/g wet weight)	0.19 ± 0.03	0.22 ± 0.04	1.29 ± 0.15	0.92 ± 0.24
血漿	DHT (nM)	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.03	0.0014 ± 0.0005	0.0010 ± 0.0002
	DHT (pg/ml)	29.62 ± 11.04	30.25 ± 8.32	0.40 ± 0.14	0.30 ± 0.05
	テストステロン (nM)	5.11 ± 1.8	4.6 ± 1.2	0.00046 ± 0.0001	0.00069 ± 0.0002
	テストステロン (pg/ml)	1472.5 ± 523.7	1326.3 ± 353.4	0.13 ± 0.03	0.20 ± 0.60

* < 0.05 vs 安静群

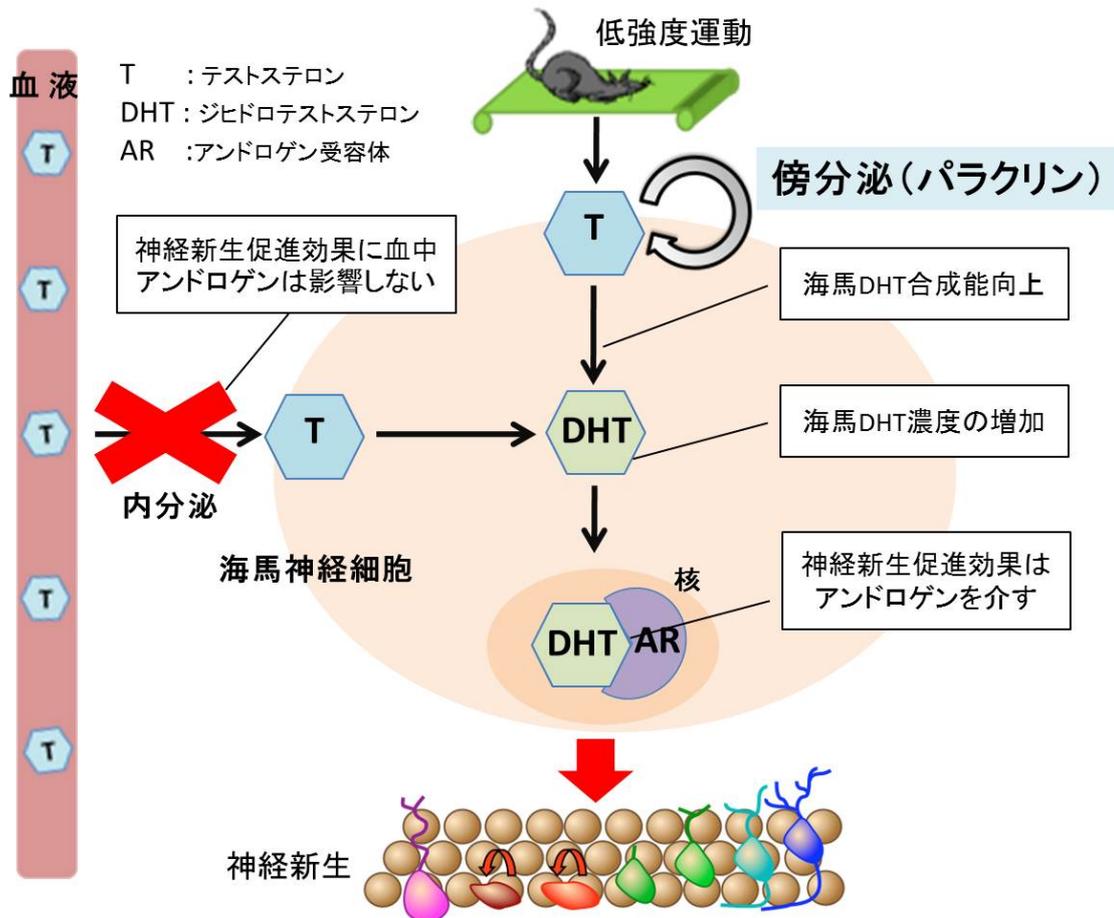


図4 まとめ: 低強度運動は海馬アンドロゲン濃度を高め神経新生を促進する

〈今後の期待〉

本研究により、低強度運動という非常に軽い運動が海馬の神経新生を促進し、さらにその一因として、海馬でつくられるアンドロゲンが運動で増加し、そのパラクリン(傍分泌作用)を通じて海馬神経新生を促進することが明らかになりました。アンドロゲンを中心とした神経新生調節機構が明らかとなれば、その機構を標的とした創薬開発や新規医療技術の開発などが期待され、身体を動かすのが不自由な高齢者や障害者も運動の疑似効果を楽しむことが可能となるかもしれません。また、アンドロゲンについてはアルツハイマー病の原因とされるβアミロイドの蓄積抑制効果や、βアミロイドを分解するネプリライシンの発現を高める効果が報告されています。血中アンドロゲン濃度が低下するような高齢者でも、低強度運動により海馬アンドロゲン濃度を高めることが、認知症などの疾病予防につながるかもしれません。今後、低強度運動モデルが持つ脳機能の維持増進や疾病予防の可能性についてさらに探っていく予定です。

〈謝辞〉

本研究は、科学研究費補助金基盤研究 A(23240091)、特別研究員奨励費(11J01243)、ならびに文部科学省特別経費プロジェクト「たくましい心を育むスポーツ科学イノベーション」(平成 22～25 年度)の支援を一部受けて行われました。

〈本成果の発表論文〉

タイトル:

Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis.

(低強度運動は海馬 DHT 濃度を高める -アンドロゲンの神経新生促進作用-)

著者: 岡本正洋¹, 北條泰嗣², 井上恒志郎¹, 松井崇¹, 川戸佳², Bruce S McEwen³, 征矢英昭¹

¹ 筑波大学体育系運動生化学研究室

² 東京大学総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系

³ 米国ロックフェラー大学神経内分泌部門

掲載誌: 米国アカデミー紀要 電子版 (2012 年 7 月 17 日)

(PNAS: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)

〈問い合わせ先〉

・征矢英昭 (そや ひであき) (筑波大学体育系運動生化学研究室)