

帝京大学薬学部 認知神経科学 寄付講座
特任教授 川戸佳、 助手 相馬ミカ、助手 池田真理

研究課題： 脳の性ホルモンを増加させ認知機能を改善させる方法の探索

<趣旨> 高齢化が進展してゆく中で、認知症患者の数は年々増加しています。近年、男性ホルモンであるテストステロンは、その濃度の上昇により脳の認知機能が改善することが示されています。本講座では、脳内テストステロンを上昇させ認知機能を改善させる研究を行っています。脳内テストステロンのレベルを増加させる分子機構を、神経科学的側面から解明し、更に、認知機能改善効果をもたらす方策の探索等もめざします。脳内テストステロンを上昇させる新規の方策を発見できれば認知症の発症率低下に大きく貢献できると期待しています。

<研究目的>

- ・記憶中枢・海馬などのテストステロンを上昇させ認知機能を改善させる研究を、実験動物ラット・マウスを対象として行う。
- ・ヒト認知機能改善効果をもたらす方策の探索や作用機序の解明など、ヒト認知症の早期発見や予防、更に改善のための基盤となる研究を行う。

(これまでの成果 1) 男性ホルモン(T, DHT)による海馬神経シナプス増加作用において、蛋白キナーゼを介する non-genomic 信号系の解明。 T=テストステロン, DHT=ジヒドロテストステロン

男性ホルモン(T, DHT)をラット海馬スライスに作用させると、2時間以内で神経シナプス密度が増加する。この分子メカニズムは「神経シナプス中にあるアンドロゲン受容体 AR に(T, DHT)が結合し→蛋白キナーゼが活性化し→アクチンが重合し→スパイン (シナプス後部) が増える」というものであることを追跡している。 2017年度は蛋白キナーゼとして Src kinase が関与していることを発見した。蛋白キナーゼとしてはこのほかに MAPK, LIMK, PKA, PKC も関与していることも発見している。ARはスパイン膜にパルミチン酸鎖で結合している。

(これまでの成果 2) ヒト空間認知機能テストで LOH 患者の T 補充の効果の測定。

LOH=加齢男性性腺機能低下症候群

泌尿器科の更年期外来において LOH 患者の T 補充を2週間に一回行うときに空間認知機能テストも行った。3回の T 補充によって AMS(Aging Male Symptom)などの心身機能も回復するが、それと同時に空間認知機能の回復が観測できた。

川戸研究室の HP <http://kawato-glia.sakura.ne.jp/>

英語論文

2017

1. Murakami G, Hojo Y, Kato A, Komatsuzaki Y, Horie S, Soma Mika, Kim J and **Kawato S**
Rapid non-genomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: androgen, estrogen and corticosteroid **J. Neuroendocrinol, Special Issue** (2017) DOI: 10.1111/jne.12561

2. Ishihara Y, Itoh K, Tanaka M, Tsuji M, Kawamoto T, **Kawato S**, Vogel C and Yamazaki T
The potentiation of the synthesis of 17 β -estradiol in the brain and the elongation of seizure latency by dietary supplementation with docosahexaenoic acid
Scientific Reports 7, Article number: 6268, 2017. doi :10.1038/s41598-017-06630-0

2018

3. Hojo Y and **Kawato S**
Neurosteroids in adult hippocampus of male and female rodents: biosynthesis and actions of sex steroids. **Frontiers in Neuroscience, Special Issue "Brain and Steroids"** Vol. 9, Article 183, 2018 doi: 10.3389/fendo.2018.00183

4. Soma M, Kim J, Kato A and **Kawato S**
Src kinase dependent rapid non-genomic modulation of hippocampal spinogenesis induced by androgen and estrogen. **Frontiers in Neuroscience, Special Issue "Brain and Steroids"** Vol. 12, Article 282, 2018
doi: 10.3389/fnins.2018.00282

5. Ide H, Lu Y, Noguchi T, Muto S, Okada H, **Kawato S** and Horie S
Modulation of AKR1C2 by Curcumin Decreases Testosterone Production in Prostate Cancer.
Cancer Science 109, 1230-1238, 2018. DOI: 10.1111/cas.13517

6. Kitamura A, Hojo Y, Ikeda M, Karakawa S, Kuwahara T, Kim J, Soma M, **Kawato S***
and Tsurugizawa T* (* co-corresponding author)
Ingested D-aspartate facilitates the functional connectivity and modifies dendritic spine morphology in rat hippocampus.
Cerebral Cortex, bhy120, published on-line, doi.org/10.1093/cercor/bhy120 (IF 8)

7. Kato A, Murakami G, Hojo Y, Horie S and **Kawato S**
"Rapid effects of estradiol on dendritic spines and synaptic plasticity in the male and female hippocampus" **Oxford Univ. Press** (2017) in press

8. Murakami G and **Kawato S**
"Co-Immunoprecipitation Methods to Identify Associated Proteins with Estrogen Receptor α at Postsynaptic Density in Brain Tissue" **NEUROMETHODS** (2017) in press

総説

川戸 佳 「海馬を中心とした神経内分泌と抗加齢」
腎泌尿器疾患予防医学研究会誌 (2018) Vol.26, No.1, 10-14

川戸 佳 「ニューロステロイドと記憶」
HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY (2017) Vol.24, No.2, 37-44

川戸 佳 「男性ホルモンと認知症・フレイル」
認知症の最新医療 (2017) 26 号 Vol.7, No.3, 122-128

テレビ出演

2017年 NHK スペシャル 出演 思春期の暴走

2018年 NHK あさイチ 出演 性ホルモンと記憶・海馬