

## 女性の脳は男性より 記憶障害に強い

女性ホルモン「エストロゲン」の  
記憶改善効果の一端を解明

2009年4月10日プレスリリース

——エストロゲンの血管拡張作用に気付いたきっかけは。

**山田：**今回の発見には、アセチルコリン受容体をつくる遺伝子を人為的に欠損させて、慢性脳循環障害を引き起こすようにしたマウスが鍵となりました。このマウスのオスは、脳血管の破壊や梗塞<sup>こうそく</sup>がなくても脳循環障害を起こしますが、メスにはまったく異常が見られません。しかし、メスの卵巣を摘出すると、オスと同様の異常を示したのです。これがきっかけとなり、卵巣から放出されるエストロゲンの作用に気付きました。

——エストロゲンは脳内でどんな作用をするのですか。

**山田：**このマウスのオスでは、脳の血液循環が低下して、神経細胞を支持する細胞、アストロサイトが膨張していました。アストロサイトは、脳の細胞数の約半数を占めます。アストロサイトの膨張の原因は、脳循環が低下したことによる酸素量の低下や、エネルギーの欠乏という外界刺激に対する脳組織の反応と考えられます。さらに、神経突起の委縮や、脳内で信号を伝達するシナプスの数も減っていました。このマウスにエストロゲンを投与したところ、“アストロサイトの膨張”と“神経突起の委縮”の回復<sup>(図)</sup>、さらには“シナプスの数”の回復が確認され、記憶学習能力までも改善しました。つまり、エストロゲンにはアセチルコリンと同じく脳血管の拡張効果があり、共通の記憶改善メカニズムがあるということです。

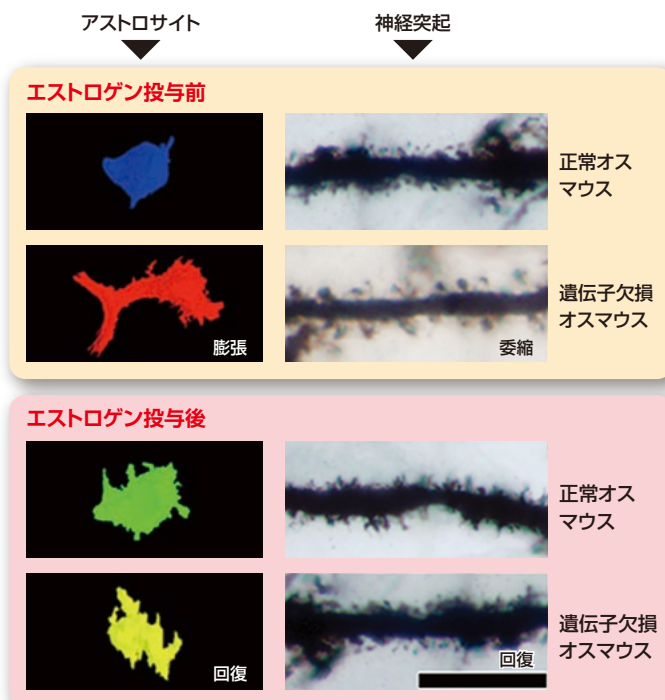
——今回の発見に至ったポイントは。

**山田：**これまでの実験では、免疫染色によって、老化した脳でのアストロサイトの膨張や神経突起の委縮を観察していましたが、これでは実際の様子は分かりません。今回、私たちは脳循環の低下によるアストロサイトの細胞の大きさの変化を、電子顕微鏡画像の3次元解析で確認しました。その結果、脳血管の破壊や梗塞が起きていなくても、アストロサイトが膨張して神経突起の伸びるスペースを埋めてしまい、シナプスの信号伝達を妨げていることが分かったのです。

——今回の発見は、どんなことに役立つのでしょうか。

**山田：**これまで神経細胞の委縮は細胞死へのステップだと考

脳の老化が進行すると、アルツハイマー病にかからなくても、物忘れなど記憶障害を起こす。しかし、自然な脳の老化では、アルツハイマー病の脳のように多数の神経細胞の細胞死は起こらない。脳の老化に関係した記憶障害の一つは、動脈硬化による脳循環障害（脳の血液循環が低下）が考えられる。これまで記憶改善効果を持つ薬剤として、神経伝達物質「アセチルコリン」や女性ホルモン「エストロゲン」が長く研究対象となってきたが、これらがどのようなメカニズムで脳循環障害に関与するのか、謎のままだった。今回、理研脳科学総合研究センター 山田研究ユニットは、脳循環と脳細胞「アストロサイト」の膨張の因果関係を見つけ、エストロゲンによる脳循環の改善が神経細胞の機能を回復させることを発見。この成果について、山田真久ユニットリーダーに聞いた。



**図** エストロゲン投与による“アストロサイトの膨張”と“神経突起の委縮”の回復

遺伝子欠損オスマウスにエストロゲンを投与した結果、アストロサイトの膨張が回復するとともに、神経突起の委縮も回復していることが分かる。

えられてきましたが、今回、エストロゲンが脳血管を拡張し脳循環が改善することで、アストロサイトの膨張や神経突起の委縮を可逆的に改善できることが分かりました。脳血管が拡張するメカニズムの理解は、脳機能障害の予防薬だけではなく、発症後の改善薬の開発にも貢献すると考えられます。今後、私たちはアストロサイトの膨張がシナプス形成にどのようにかわるかを調べる方針です。それにより、エストロゲン投与による女性化や乳がんのリスクといった副作用のより少ない脳機能改善薬の開発も期待できます。

**R**

●米国のオンライン科学雑誌『PLoS ONE』（4月10日付）に掲載されたほか、朝日新聞（4月10日）、日本経済新聞（4月10日）、毎日新聞（4月11日）など多数のメディアに掲載された。