

氏名(本籍)	おかもとまさひろ 岡本正洋(東京都)
学位の種類	博士(体育科学)
学位記番号	博甲第6188号
学位授与年月日	平成24年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	低強度運動により海馬で誘導されるアンドロゲンと神経新生促進作用

主査	筑波大学教授	医学博士	征矢英昭
副査	筑波大学教授	医学博士	大森肇
副査	筑波大学教授	教育学博士	西保岳
副査	筑波大学教授	博士(医学)	一谷幸男

論文の内容の要旨

(目的)

低強度運動で惹起される成体海馬神経新生の分子機構において、海馬神経細胞で産生されるアンドロゲンが仲介するか明らかにする。

(対象と方法)

実験には成熟した Wistar 系雄性ラットを用い、三つの研究課題、運動誘発性神経新生における低強度運動の有用性の確認(研究課題1)、走運動誘発性の神経新生におけるアンドロゲン作用の検証(研究課題2)、運動が海馬アンドロゲン合成に与える影響(研究課題3)を設定した。

(結果と考察)

研究課題1では、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った。さらに、その効果は高齢動物においても有用であることを確認した。これにより、本研究では神経新生を確実に高める運動モデルとして、LT以下の低強度運動(13.5 m/min)を採用した。

研究課題2では、精巣摘出により血中アンドロゲン濃度が枯渇したラットでも運動により神経新生が高まる一方、その効果はアンドロゲン受容体拮抗薬フルタミド投与より消失することが明らかとなった。フルタミド投与により、DCX陽性細胞数およびBrdU/NeuN陽性細胞数の促進効果は消失したことから、アンドロゲンは、新生細胞の神経分化や生存に強く作用することが明らかとなった。血中アンドロゲン濃度が枯渇状態でも、低強度運動により神経新生は高まったことから、精巣ではなく海馬由来のアンドロゲンが神経新生を促進している可能性が示唆された。

研究課題3では、海馬のアンドロゲン合成酵素及びアンドロゲン受容体の遺伝子発現は、偽手術群、精巣摘出群ともに低強度運動により有意に増加した。また、LC-MS/MS法による分析により、低強度運動が偽手術群、精巣摘出群の海馬DHT濃度は増加させることが明らかになった。一方、血漿DHT濃度やテストステロン濃度の変化は見られなかった。また、NMDA受容体阻害薬投与により、低強度運動時の海馬局所血流量の増加は顕著に抑制されることを示した。海馬アンドロゲン合成は神経活動に伴うNMDA受容体の活

性化に依存し (Hojo *et al.*, 2004)、運動は神経活動を高める (Nishijima & Soya, 2006) ことから、運動時の NMDA 受容体を介した海馬神経の活性化により、アンドロゲン合成とその作用が高まることが示唆された。

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考えられてきたが、本研究により低強度運動は精巣でなく海馬神経細胞のアンドロゲン合成を高め、その傍分泌もしくは自己分泌作用を介して神経新生を促進することが示唆された。これまで、運動誘発性の神経新生促進因子として BDNF や VEGF の関与が想定されてきたが、アンドロゲンは BDNF (Rasika *et al.*, 1999) や VEGF (Louissaint *et al.*, 2002) の発現を高めることから、運動誘発性の神経新生において海馬アンドロゲンが主要な役割を担っている可能性が高い。今後、本研究の知見をもとに運動により高まる神経新生の分子機構解明が期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、低強度運動で惹起される成体海馬神経新生の分子機構において、海馬神経細胞で産生されるアンドロゲンが神経新生を仲介するか検証し、低強度運動は精巣でなく海馬神経細胞のアンドロゲン合成を高め、その傍分泌もしくは自己分泌作用を介して神経新生を促進することを示唆した。

本論文では、アンドロゲンが運動誘発性の神経新生の促進因子であることを初めて明らかにしただけでなく、そのアンドロゲンは精巣ではなく海馬由来であることを示しており、新規性が高い。さらに、海馬アンドロゲン濃度は測定が困難とされてきたが、東京大学川戸研との共同研究によりアンドロゲンのイオン化効率を劇的に向上させた LC-MS/MS 法を用いて、低強度運動により海馬 DHT 濃度が増加することを証明した。海馬アンドロゲンはどのような生理的刺激により増減するかわかっておらず、本論文の知見は該当分野において大きく貢献したと考えられる。今後の課題として、海馬のアンドロゲン合成酵素を特異的にノックダウンできるような手法 (遺伝子改変モデルなど) を用いた海馬 DHT の傍分泌・自己分泌作用の直接的な証明やアンドロゲンが既知の促進因子である BDNF や VEGF と相互関係を明らかにすること、そして、様々な運動モデル (自発運動や短時間モデルなど) が神経新生に与える影響とその時の海馬アンドロゲン作用について検証することが期待された。総じて、本論文の結果は海馬アンドロゲンが低強度運動で高まる神経新生の分子機構解明につながる知見として専門委員会が高く評価された。

平成 24 年 1 月 17 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (体育科学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。