

優秀賞論文要旨

医療と女性

—性差からアルツハイマー型認知症の細胞モデルまで—

山 本 智 美

1) ヒトの性差

性差は、ヒトの生理機能や疾病発症に直接的、間接的に大きな影響を与えている。ヒトの性差は、遺伝子の性差、内生殖器の性差、外生殖器の性差、社会的な性差に大別される。遺伝子の性差は男女の性染色体がXY（男性）かXX（女性）に基づいており、これらの性染色体上に存在する遺伝子が直接の原因となる。特にY染色体上のSRY遺伝子は生殖腺を男性型にするマスター遺伝子とされており、SRYの有無が内生殖器の性分化を決定する。内生殖器の性差は分泌される性ホルモンの性差をもたらし、最終的に性ホルモンによる外生殖器の性差をもたらす。性ホルモンは非生殖器にも作用するため、様々な臓器において性的二型が認められる。これらの生物学的な性差に社会的な性差が加わり、ヒトの性差が生じる。

2) 性差と医療

ヒトにおける性的二型は、疾患発症の性差をもたらす可能性があるにもかかわらず、臨床医学領域では男性を被験者として研究が行われてきた。女性のホルモン変動による結果の不均一性や女性が守るべき弱者として扱われてきたことが女性を研究対象から排除した原因と考えられている。その結果、男性のデータがそのまま女性にも敷衍される傾向が1980年代中頃まで続いた。しかし女性のデータの欠如が女性のQOLの低下をもたらしているとの反省から、現

在では臨床データの解析において性差を考慮することは当然のこととなっている。このように性差に基づいた医療の必要性が認識されるとともに、様々な疾患における性差の存在が検討されてきた。

3) アルツハイマー型認知症の性差

アルツハイマー型認知症も性差の有無が議論されている疾患の一つである。高齢化に伴って発症率が増加し「二十一世紀の疫病」と呼ばれるアルツハイマー型認知症は、大脳皮質での老人斑の形成と続発する神経原線維変化による神経細胞脱落が原因とされている。老人斑はアミロイド β と呼ばれる異常蛋白質で形成されており、神経細胞はこれを取り込んで小胞体で処理する。アミロイド β による小胞体ストレスが過大な場合はストレス応答が不十分となり、アポトーシスと呼ばれる細胞の自殺によって神経細胞が脱落する。一方、アルツハイマー型認知症の発症には性差があるとの報告がある。実際に女性の発症率は、閉経前には男性より低く、閉経後に男性を凌駕する。従って女性ホルモンが細胞保護効果を発揮し、細胞死による神経脱落を抑制している可能性が考えられる。

4) 細胞モデルでの性差の研究

そこでアルツハイマー型認知症における神経細胞脱落が、女性ホルモンによって抑制されるか否かを、培養神経細胞を用いて検討した。培養ラット神経細胞のPC-12にアミロイド β を添加すると、老人斑を形成しない単量体はアポトーシスによる細胞死を惹起しなかったが、凝集体は用量依存的に細胞死を誘発した。その際、小胞体ストレスの有無を蛍光色素で染色して観察すると、アミロイド β 凝集体添加によって小胞体の体積が増加した。同時にストレス応答により誘導される蛋白質のGRP78が増加したことから、小胞体ストレスによるストレス応答が生じていることが確認できた。神経細胞を女性ホルモンの17 β -エストラジオールで前処理すると、GRP78発現が増強するとともに、小

胞体体積の増加を抑制し、神経細胞のアポトーシスが減少した。従って女性ホルモンは神経細胞の小胞体ストレス応答を増強することによって小胞体ストレスを減少させ、細胞死による神経脱落を抑制することが示唆された。

5) 疾患予防への応用

今回の神経細胞を用いた小胞体ストレスの観点からの検討では、アミロイド β 沈着による神経障害に対するエストロゲン補充の有効性が明らかとなった。アルツハイマー型認知症の予防が急務となっている現在、副作用の少ない選択的エストロゲン受容体調節薬やイソフラボンなどの植物エストロゲンを用いたアルツハイマー型認知症予防法の開発が期待される。