

基礎研究から考える性差視点の重要性

溝上 顕子

九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター



Kyushu University
Faculty of Dental Science



KYUSHU UNIVERSITY



第46回 日本臨床薬理学会学術総会

演題：基礎研究から考える性差視点の重要性

所属：九州大学大学院歯学研究院 OBT研究センター
発表者：溝上 顕子

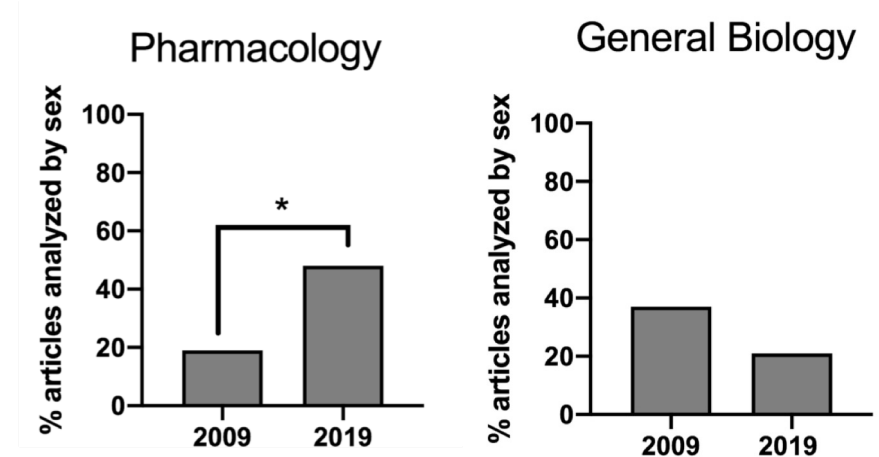
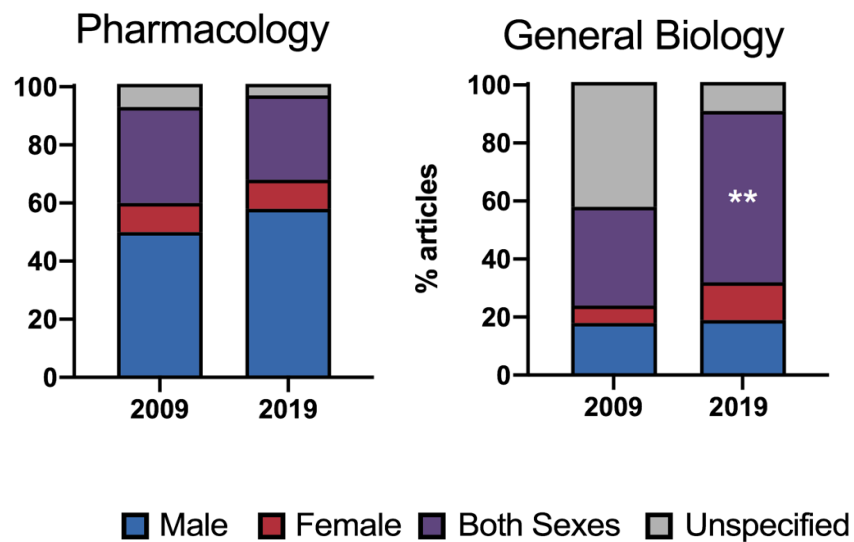
過去1年間において、本演題発表に関連して、開示すべきCOI (Conflict of Interest)関係にある企業等はありません。

ジェンダード・イノベーション

性差に関する分析が新たな知見を産み出し、
全ての人に適したイノベーションを創出することが可能になる

- **女性（男性）に対する安全性や有効性を保証できない**
→ 後から“女性（男性）だけにしやすい副作用”などが見つかるケースもある
- **性差を無視した研究は科学的にもったいない**
→ 生物学の半分しか反映しない？
どちらか一方の性のデータに立脚したデータが積み上がる

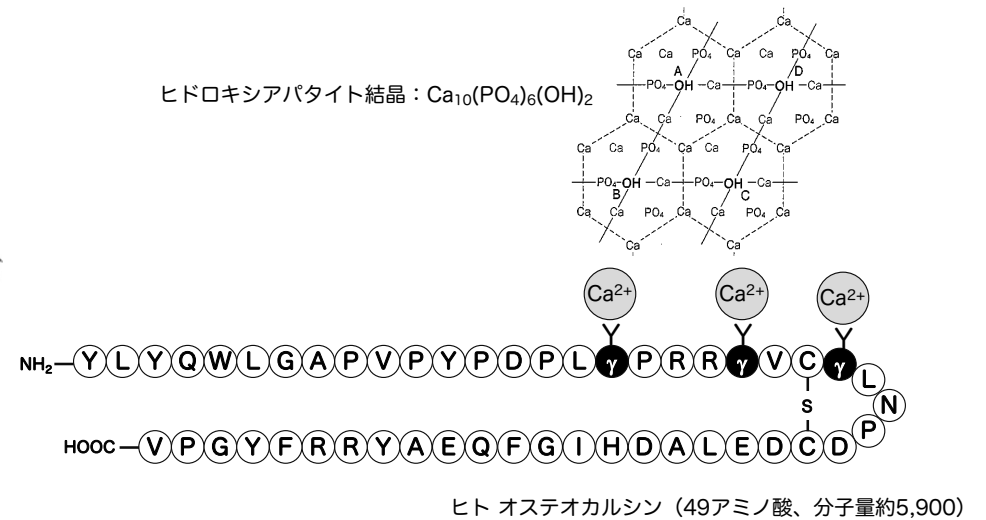
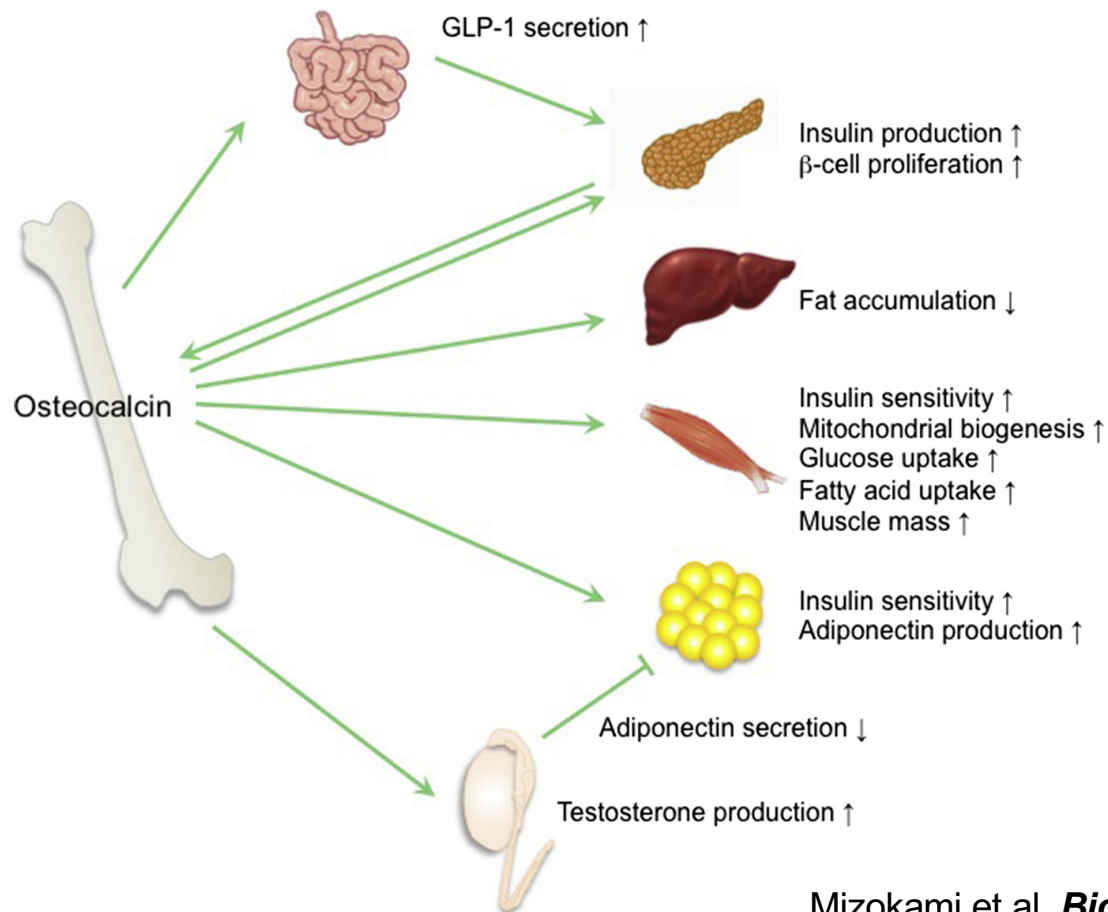
実験に使用される動物の性別と性差分析の現状



Woitowich et al. *eLife* 2020;9:e56344

A 10-year follow-up study of sex inclusion in the biological sciences より

オステオカルシンのホルモン作用



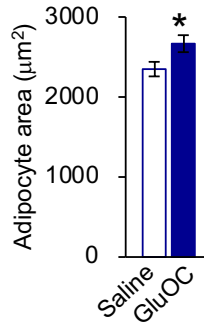
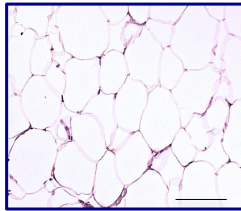
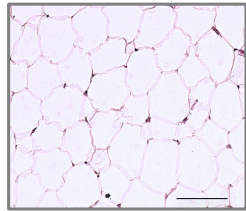
Mizokami et al. *Biochem Pharmacol* 2017;132:1–8より

オステオカルシンに対する応答は雌雄で逆になる



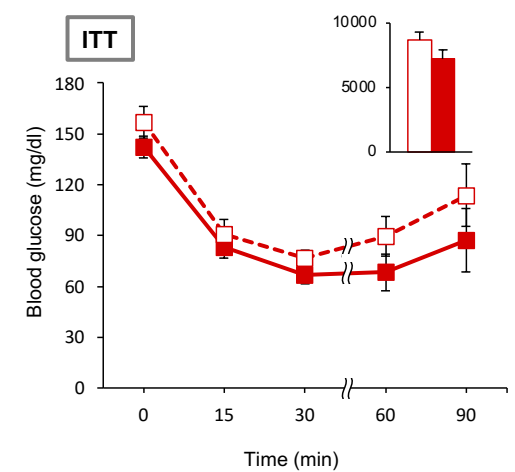
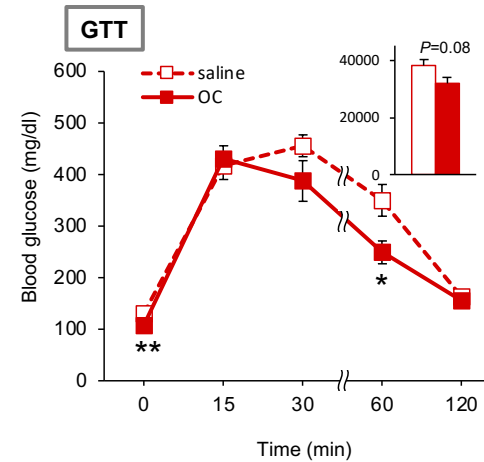
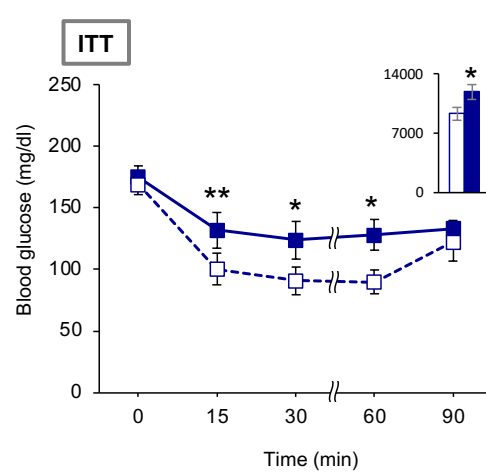
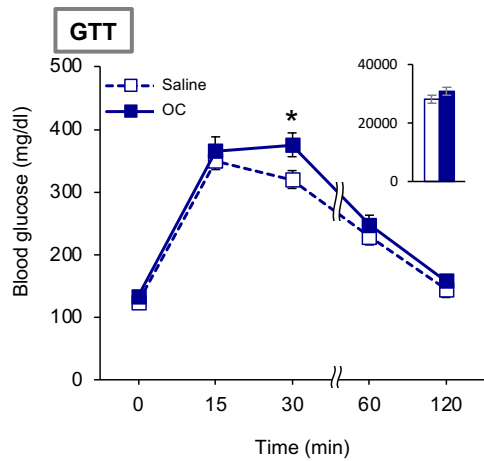
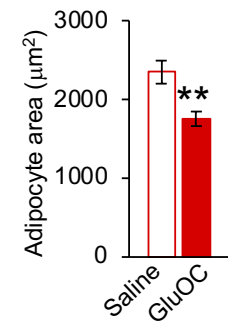
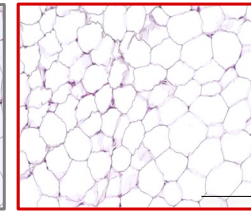
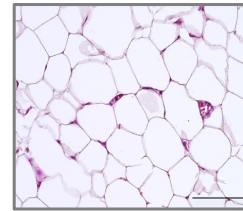
Saline

Osteocalcin



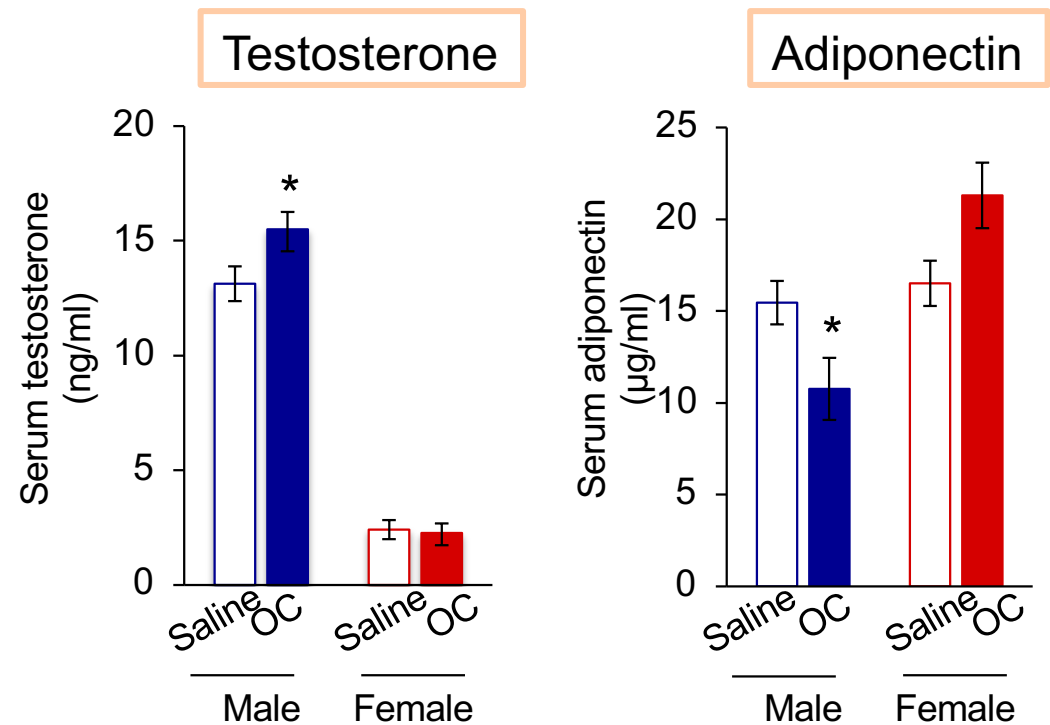
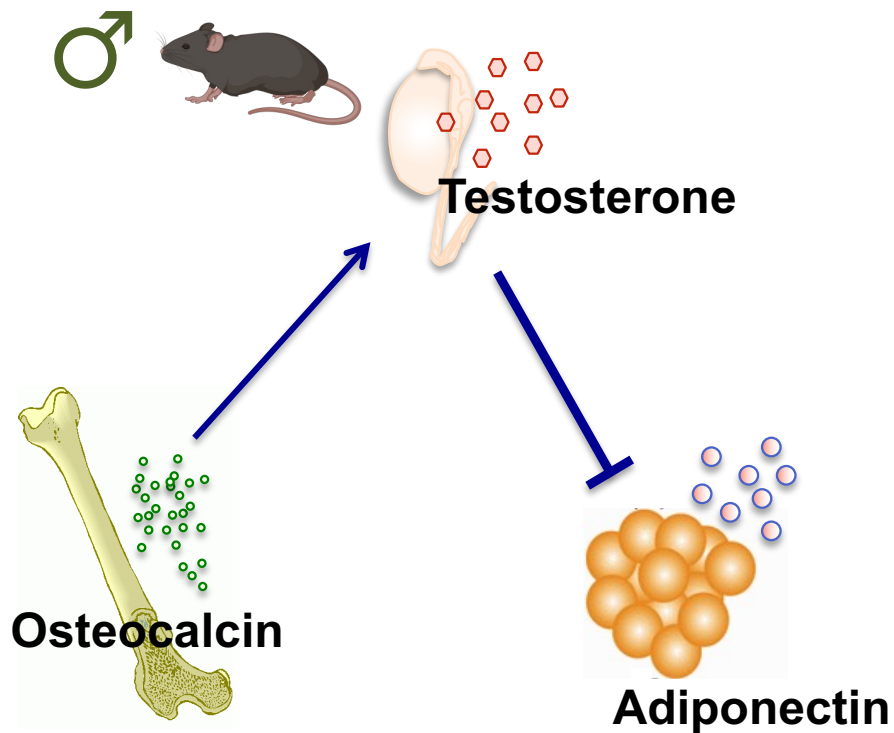
Saline

Osteocalcin

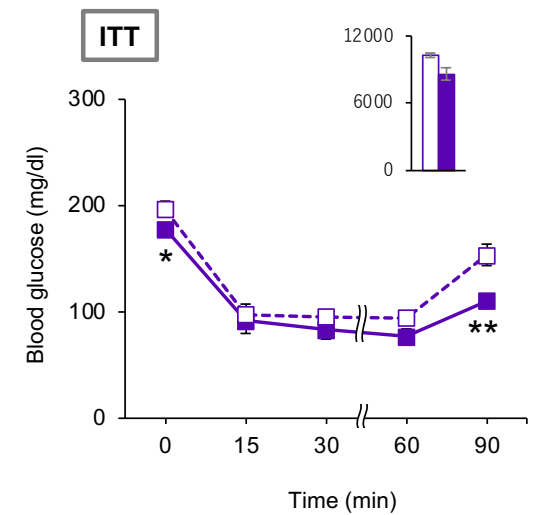
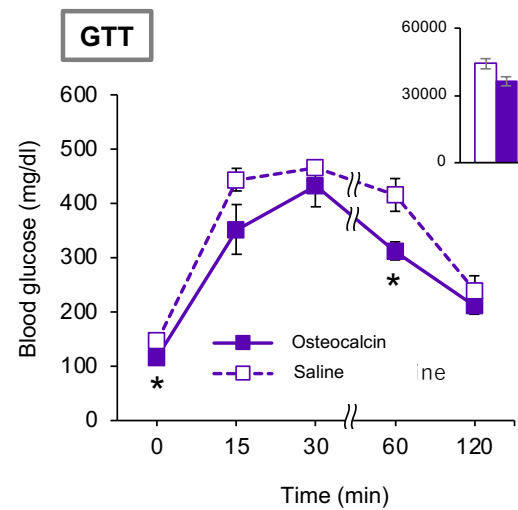
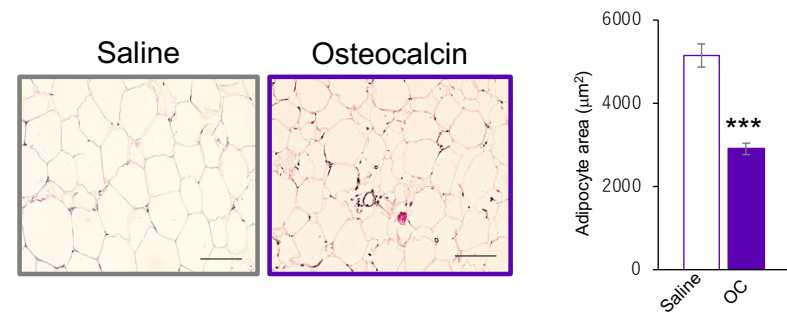
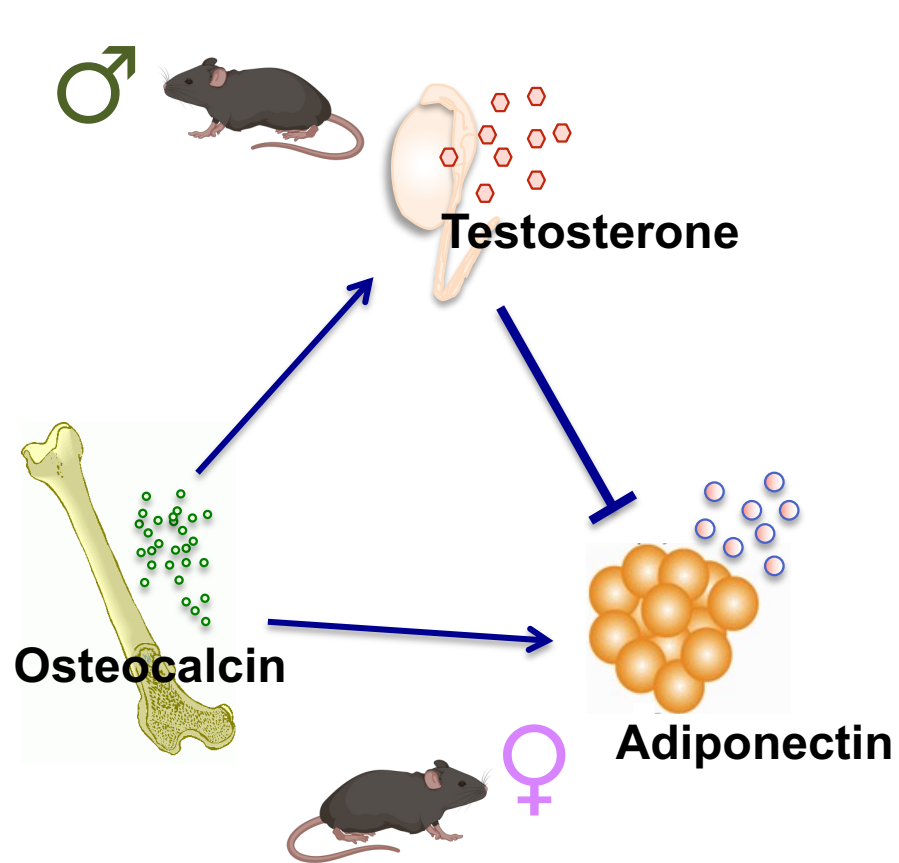


Yasutake et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310:E662–E675, 2016.より

オステオカルシンはテストステロンの産生を促す

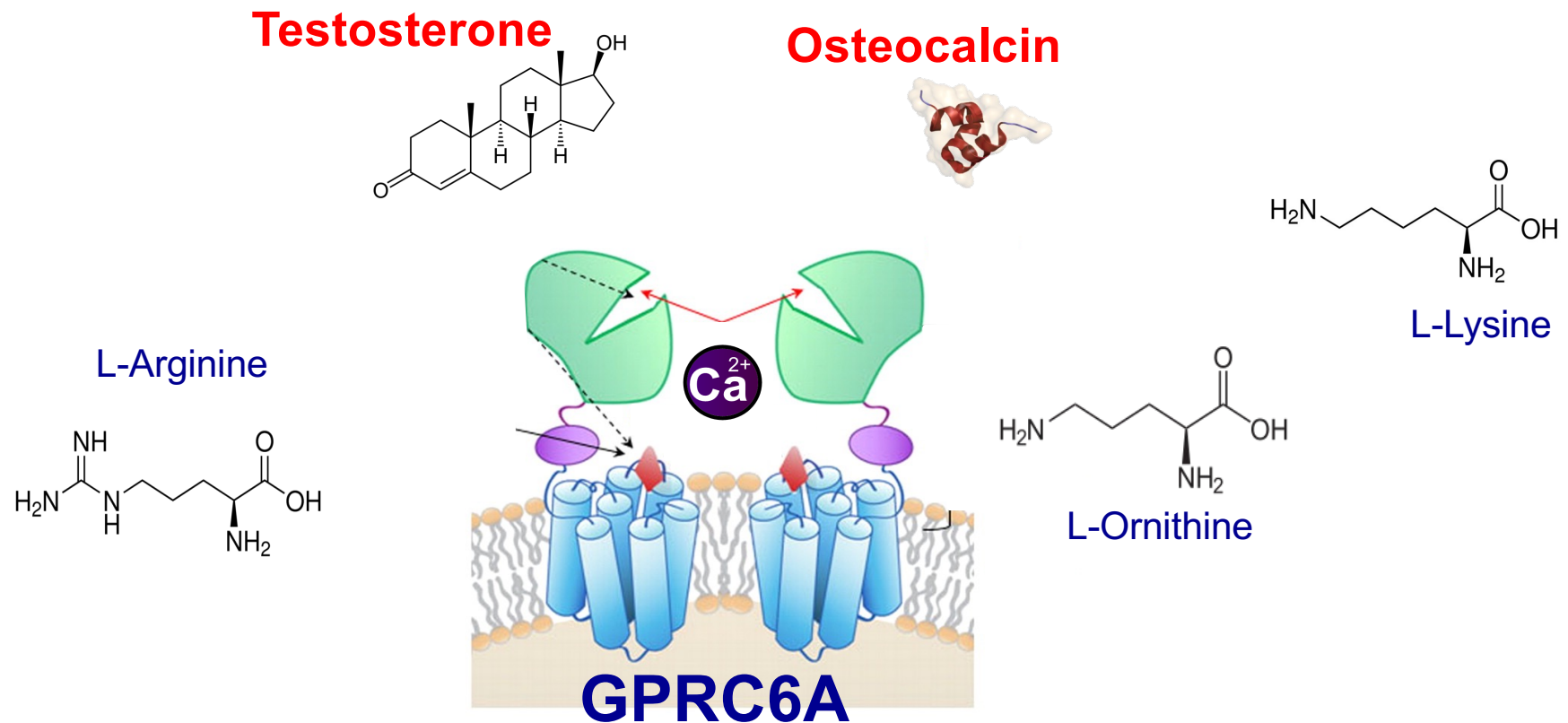


精巣摘出マウスではメスと同様にオステオカルシンが有効

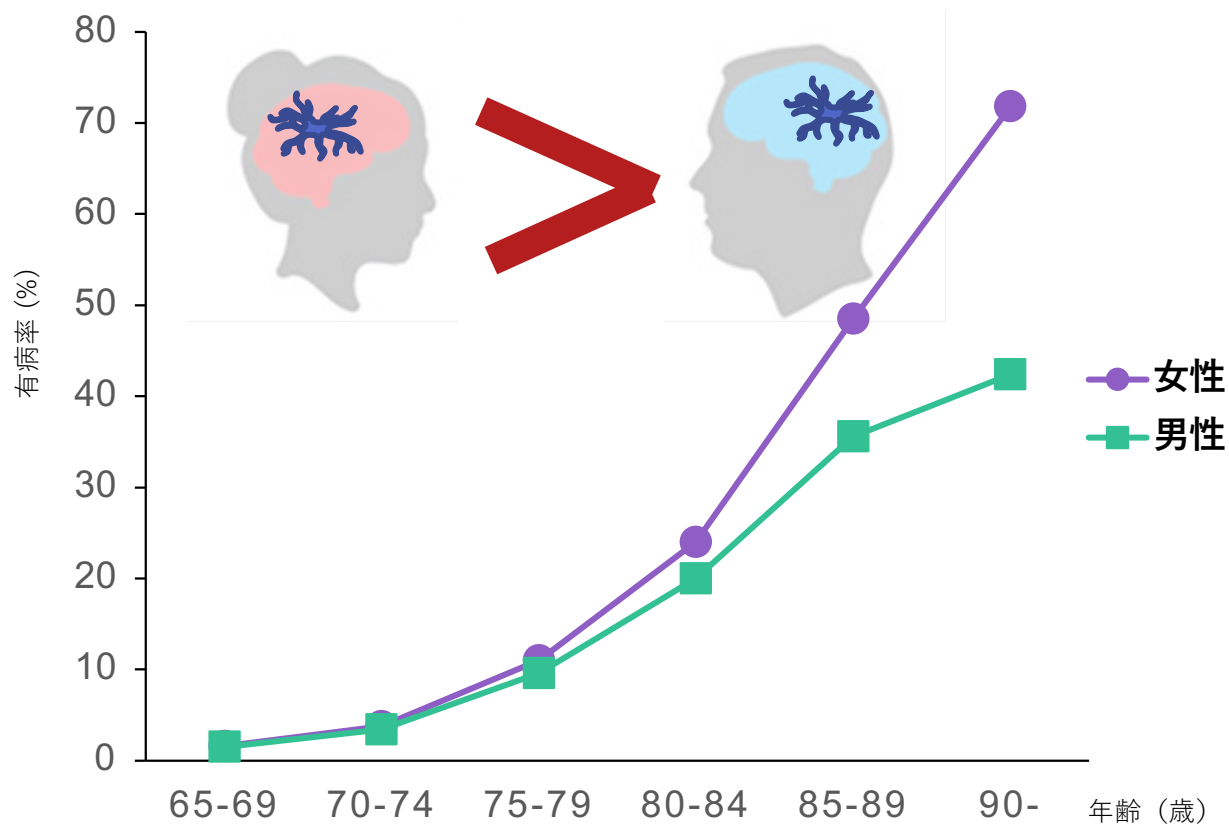


Yasutake et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310:E662–E675, 2016. より

GPRC6A: オステオカルシン/ テストステロン受容体



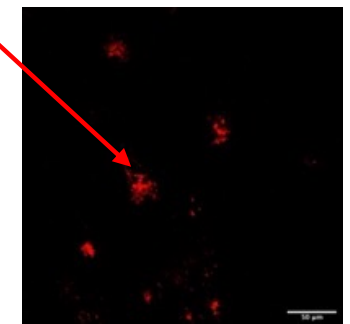
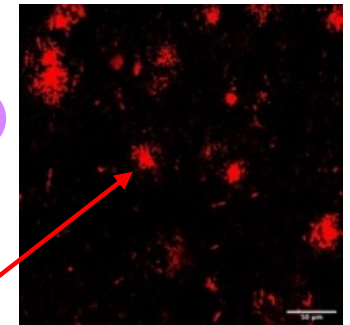
女性のアルツハイマー病患者数は男性の約 2 倍



モデルマウスでもメスの方が
アルツハイマー病の進行が早い

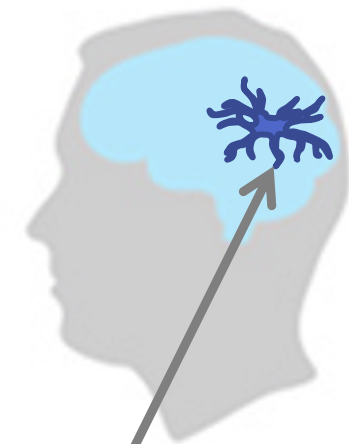
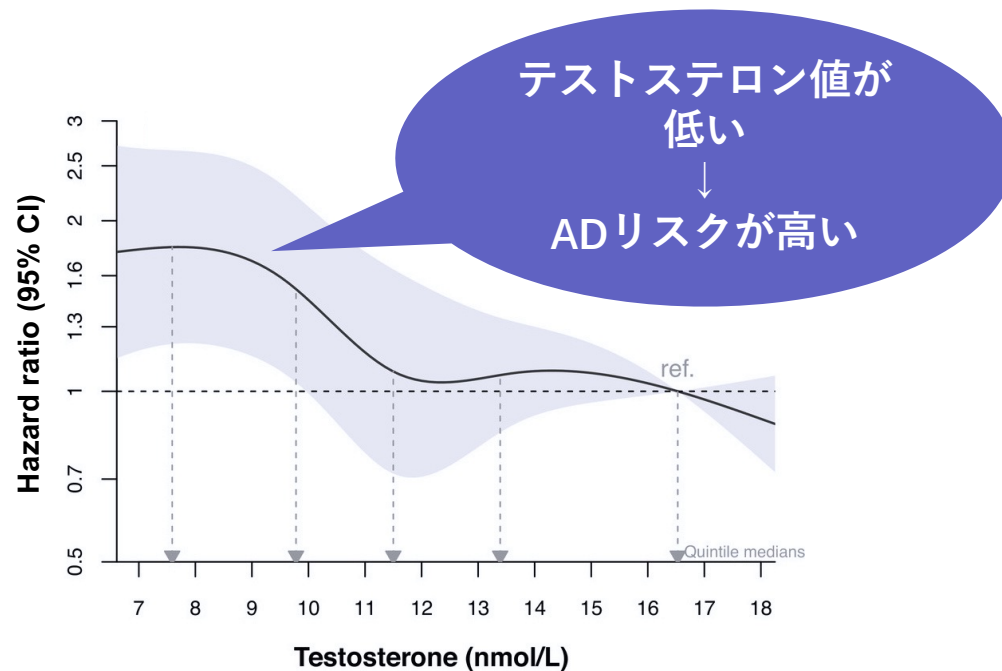


アミロイドβ



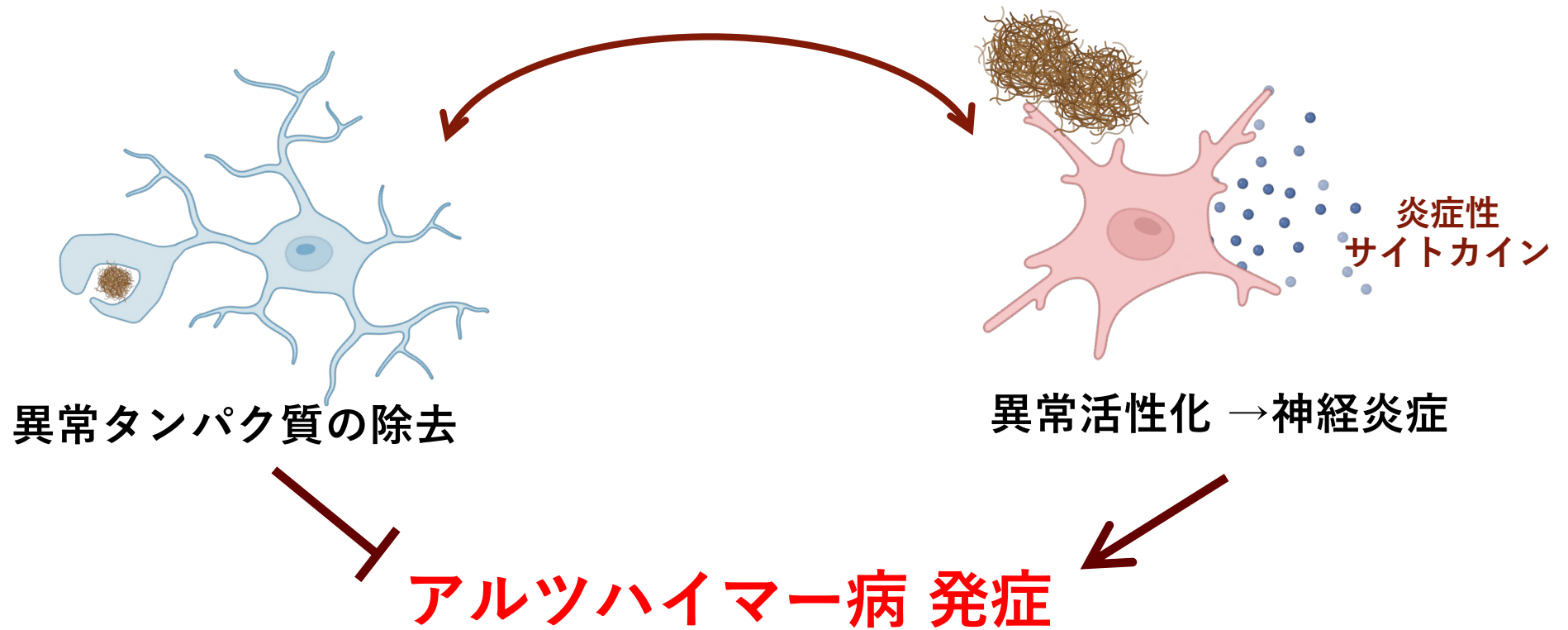
テストステロン値が低いとアルツハイマー病リスクが高い

男性のアルツハイマー病リスク

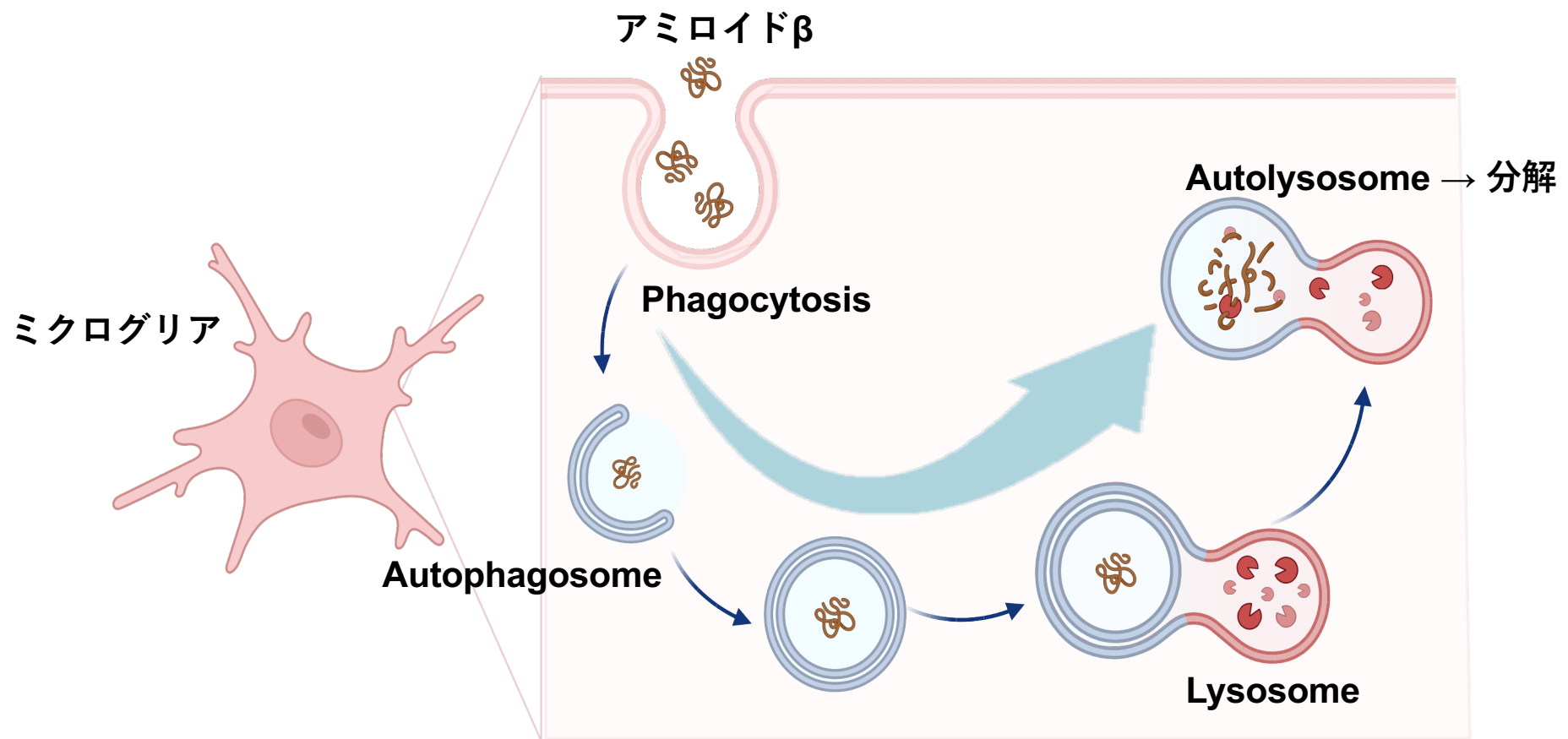


テストステロンには
アルツハイマー病発症を
抑える作用がある？

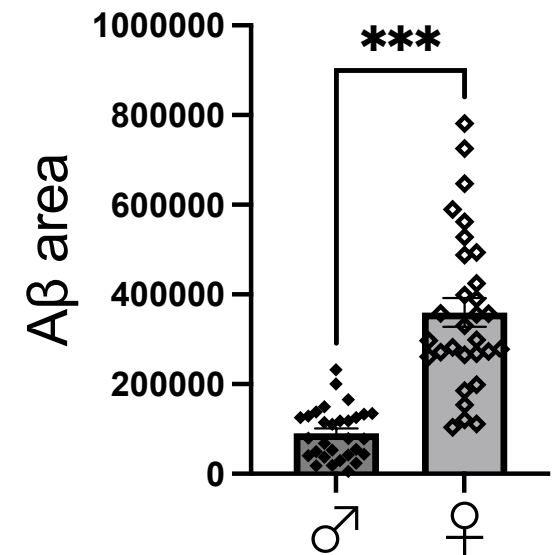
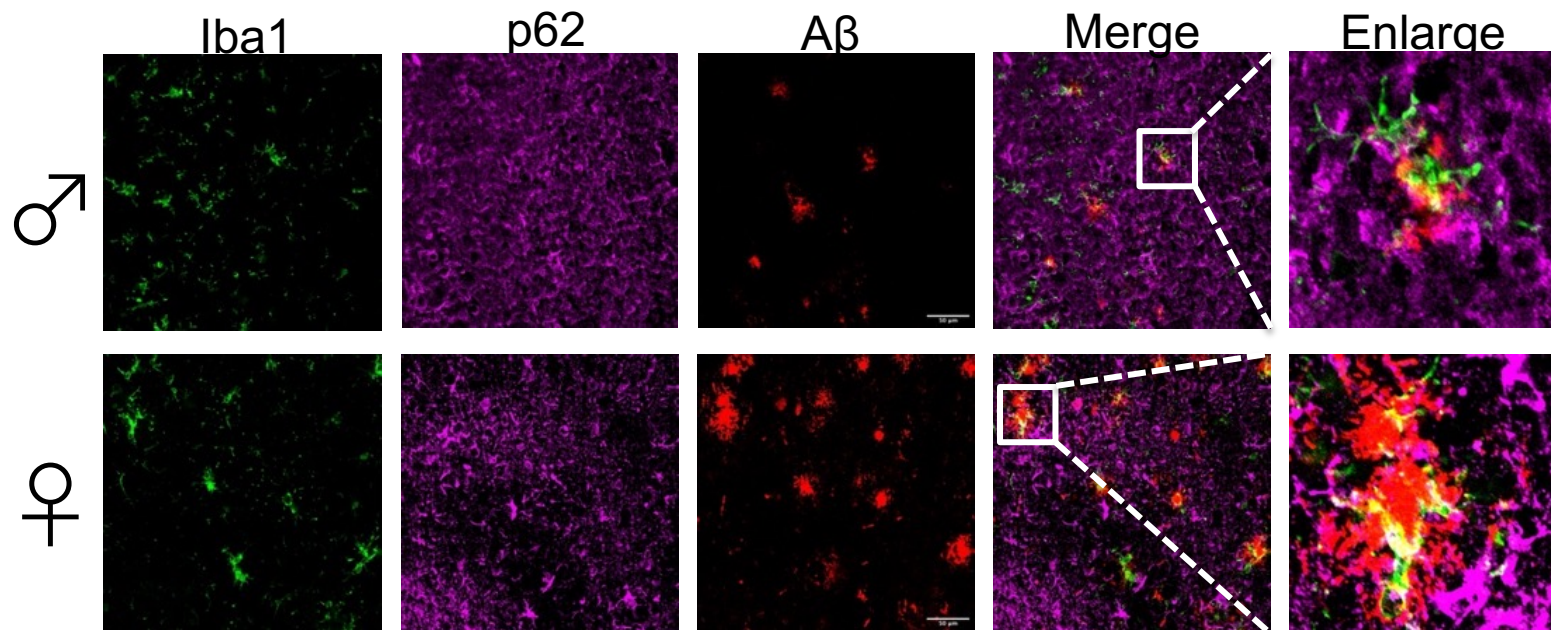
ミクログリアの特性の性差が アルツハイマー病の性差の一因？



オートファジーによるアミロイド β の除去

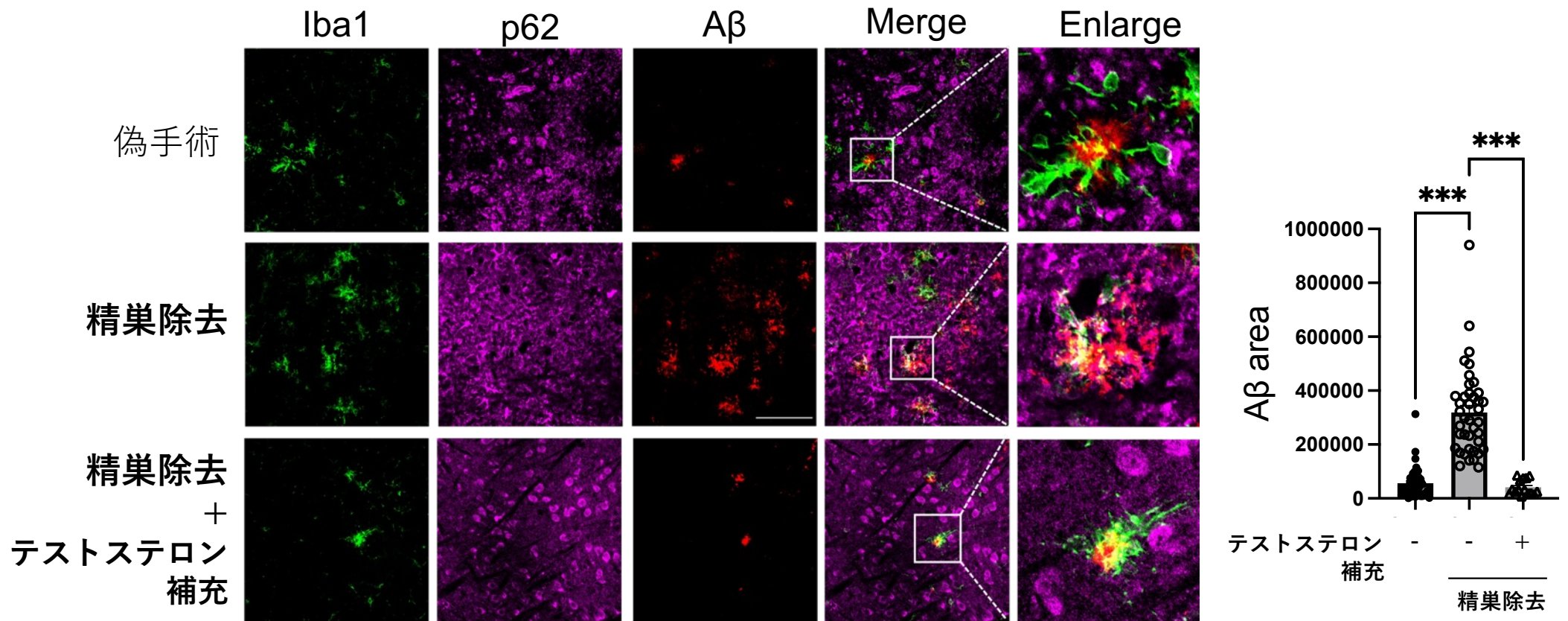


アミロイド β はオートファジーの機構によって処理される



雌雄 5xFAD アルツハイマー病モデルマウス (7ヶ月齢)

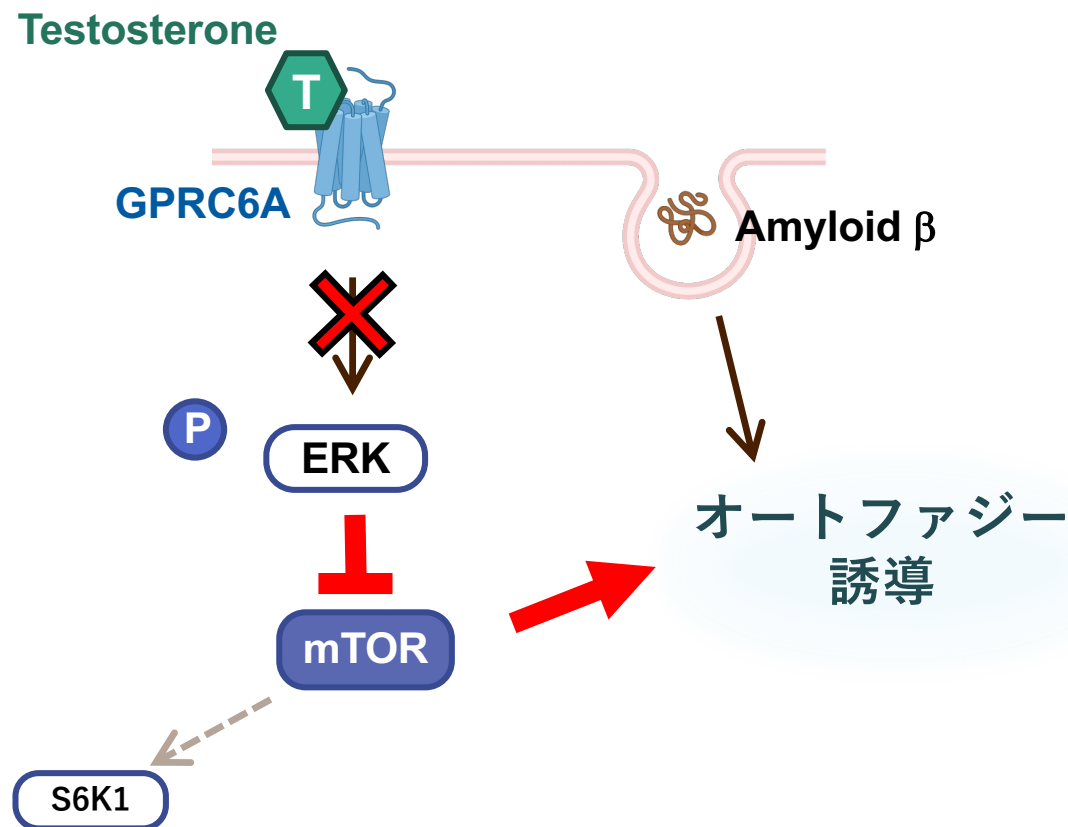
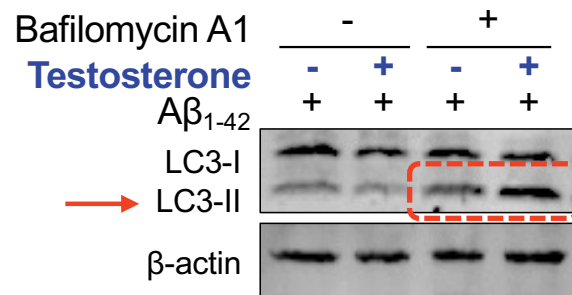
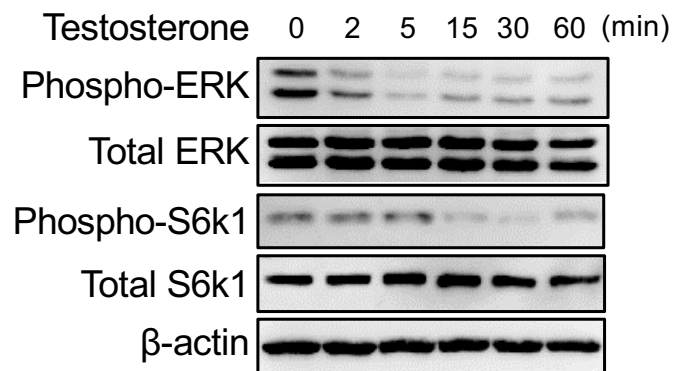
テストステロンはアミロイド β の蓄積を抑制する



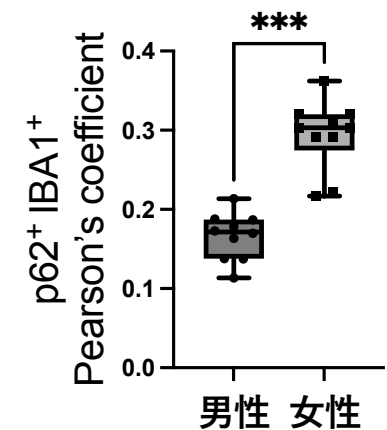
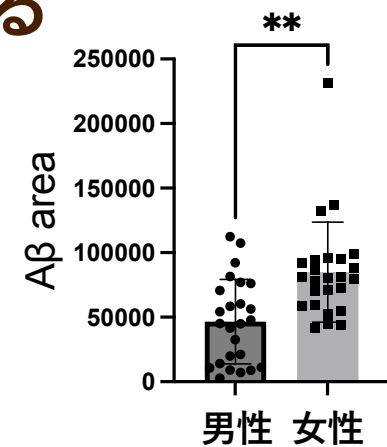
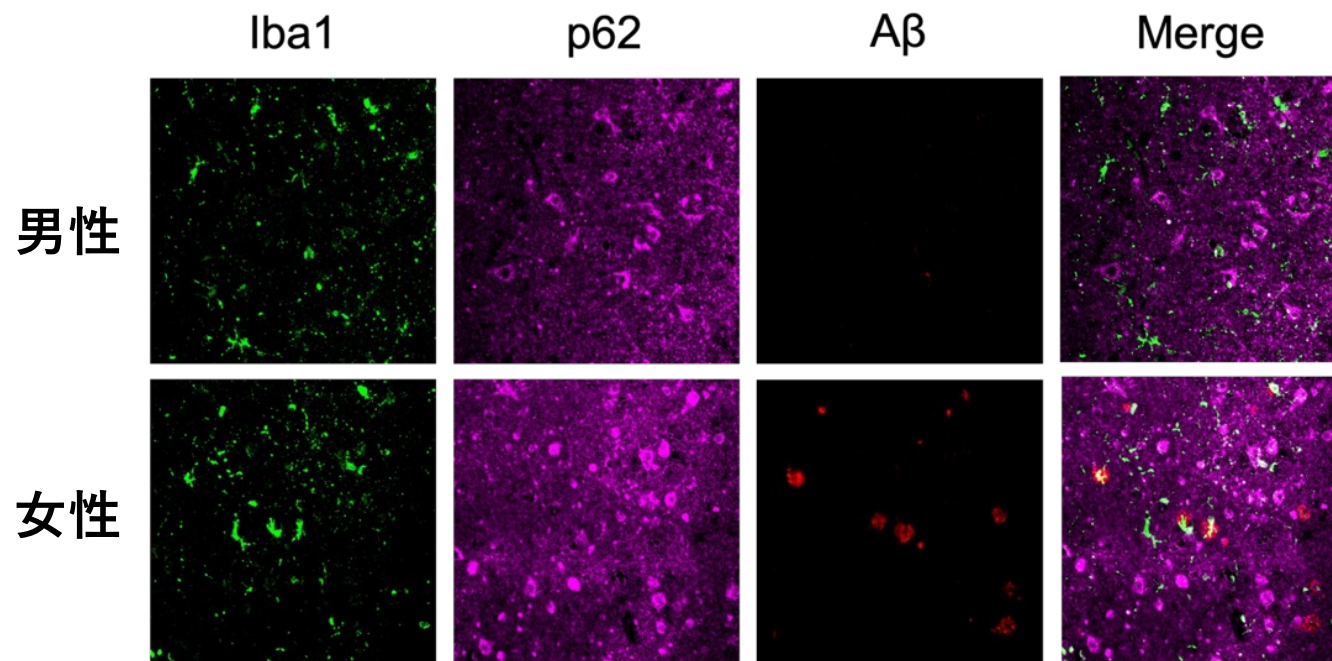
雄性 5xFAD アルツハイマー型認知症モデルマウス

Du et al., *Adv Sci.* 2025;2413375より

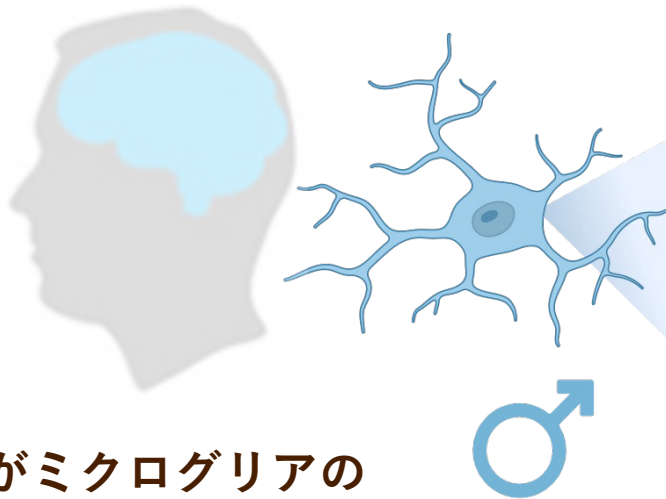
テストステロンはmTORシグナル伝達経路を抑制し オートファジー経路を増強する



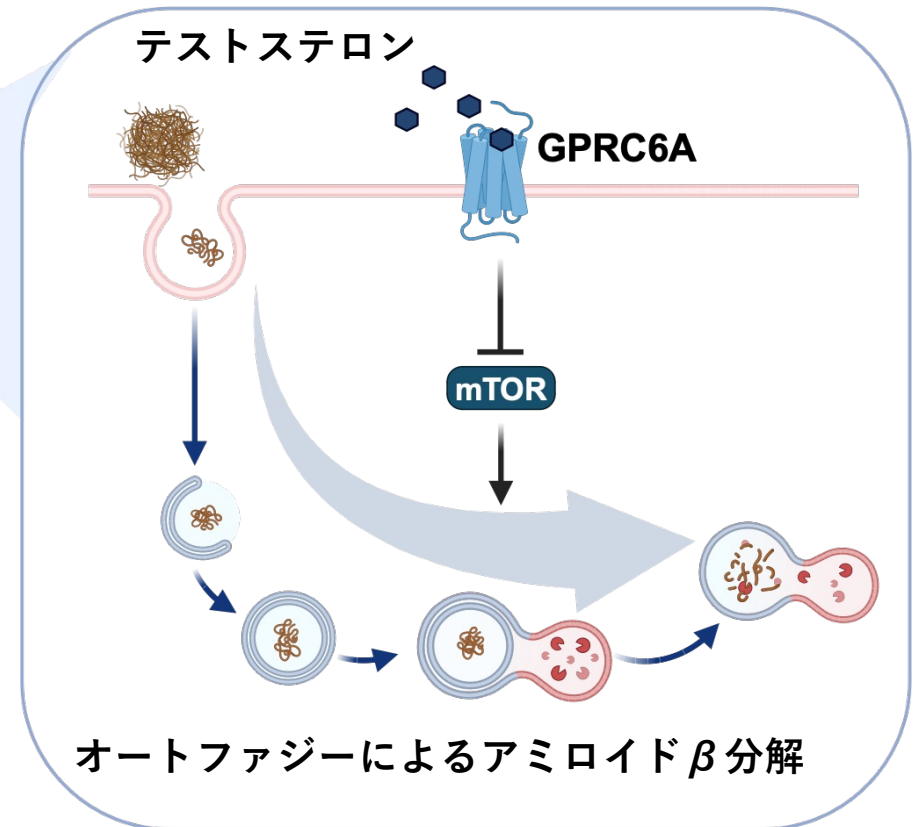
女性AD患者の脳では顕著なA β の蓄積と オートファジーの抑制がみられる



テストステロンはミクログリアのオートファジーを促進して アルツハイマー病発症を抑制する



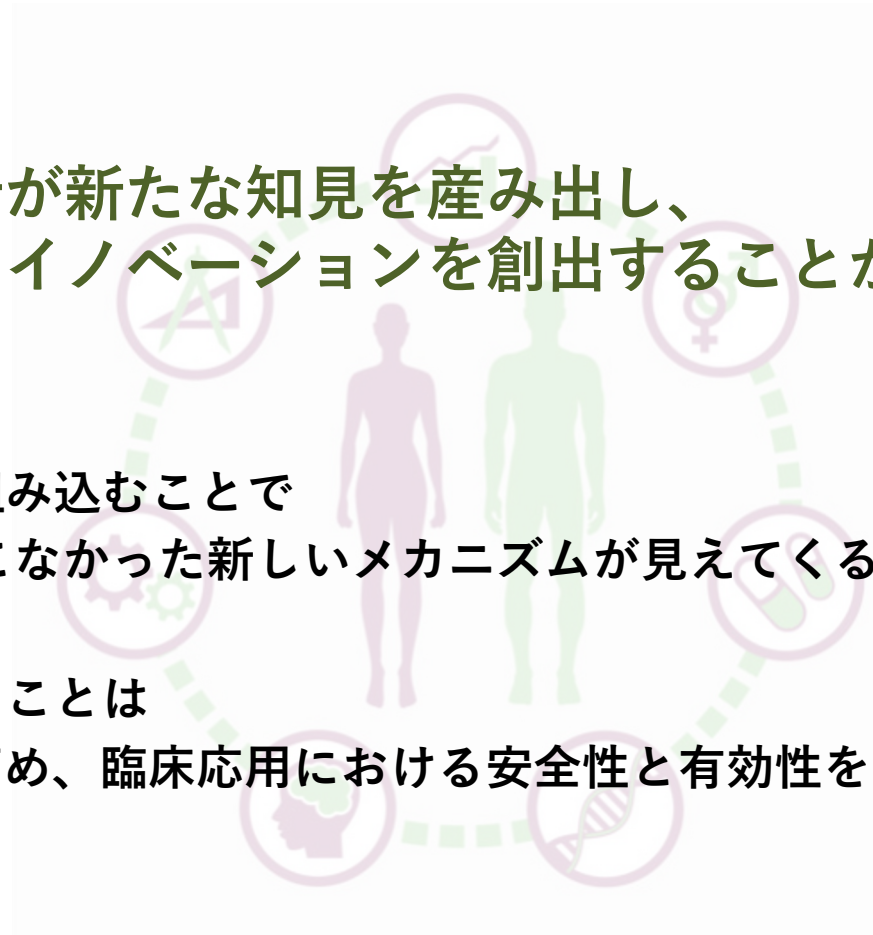
- テストステロンがミクログリアのオートファジーを活性化
- その結果アミロイド β の分解が促進
- 男性のアルツハイマー病リスクを低く抑えている



ジェンダード・イノベーション

性差に関する分析が新たな知見を産み出し、
全ての人に適したイノベーションを創出することが可能になる

- 性差の視点を組み込むことで
今まで見えてこなかった新しいメカニズムが見えてくる
- 性差を考慮することは
研究の精度を高め、臨床応用における安全性と有効性を高める



Acknowledgments

九州大学

歯学研究院 口腔機能分子科学分野

Haiyan Du

Haolin Zheng

Nazhakaiti Palihati

兼松 隆 先生

歯学研究院 OBT研究センター

自見 英治郎 先生

順天堂大学

順天堂大学大学院医学研究科
老人性疾患病態・治療研究センター

谷田 以誠 先生

第一薬科大学

薬学部 薬物治療学分野

山脇 洋輔 先生

福岡歯科大学

口腔医学研究センター

平田 雅人 先生

Beijing Institute of Technology

Key Laboratory of Molecular Medicine and Biotherapy,
Department of Biology, School of Life Science, Beijing, China

Dr. Junjun Ni

Simeng Zhang

Prince Felipe Research Center (CIPF)

Computational Biomedicine Laboratory, Valencia, Spain

Dr. Francisco García-García

Dr. Sergio Romera-Giner

Dr. Jaime Llera-Oyola