

テストステロンがアルツハイマー型認知症のリスクを低減 ～性差が認知症リスクを決める？テストステロンとオートファジーの関係を解明～

ポイント

- ① アルツハイマー型認知症患者の約3分の2が女性であるが、その性差の具体的なメカニズムは不明であった。
- ② 男性ホルモンであるテストステロンが、脳内の免疫細胞であるミクログリアに作用し、オートファジー(※1)を活性化することでアミロイド β の蓄積を抑えていることを発見した。
- ③ 本研究の成果は、生物学的な性別を考慮したアルツハイマー型認知症予防・治療戦略の開発につながることを期待される。

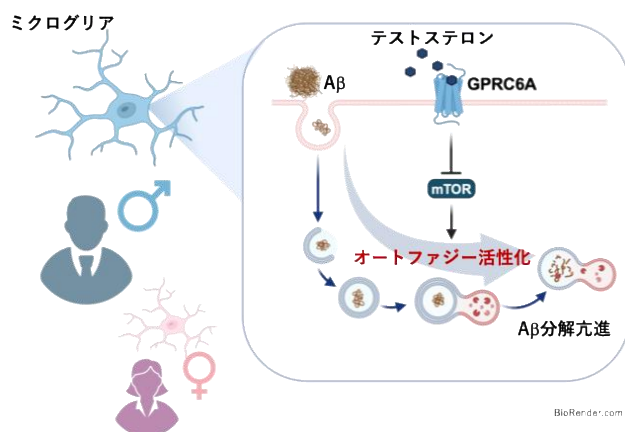
概要

アルツハイマー型認知症 (AD) には明確な性差が存在し、患者の約3分の2が女性であることが知られています。この発症率の性差には何らかの生物学的な要因が関与していると考えられますが、詳細なメカニズムは十分に解明されていません。

AD 患者の脳では、アミロイド β ($A\beta$) とよばれるタンパク質が適切に処理されずに蓄積し、病態の進行に寄与していると考えられています。ミクログリアは、脳内の免疫細胞として異常タンパク質 ($A\beta$ など) を貪食し、除去する働きがあります。その除去機構のひとつであるオートファジーが低下すると、AD の病態が悪化する可能性があります。本研究では、ミクログリアにおいては GPRC6A がテストステロン受容体として機能して、ミクログリアのオートファジーが調節されることを明らかにしました。AD 患者の脳組織においても、女性では男性に比べてオートファジーの抑制がみられ、アミロイド β がより顕著に蓄積していることが確認されました。

本研究は、九州大学大学院歯学府博士課程4年の杜海妍、歯学研究院 OBT 研究センターの溝上顕子准教授、および歯学研究院 口腔機能分子科学分野の兼松隆教授らの研究グループによる成果です。本研究の成果は、テストステロンによるミクログリアのオートファジー活性の制御が、性別による AD の発症・進行の違いを生じさせる要因のひとつである可能性を示しています。これにより、AD の発症における性差の理解を深めるとともに、生物学的な性別を考慮した、AD の 予防・治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究の成果は、国際科学誌 Advanced Science 誌に 2025 年 3 月 24 日 (月) に掲載されました。



研究者からひとこと：

AD は性差が大きな疾患であり、なぜ性差が生じるのかを理解することは、発症リスクや病態の本質を解明する鍵になると考えています。性差を考慮した研究を続け、一方の性であることが不利益とならないような予防・治療法の開発に貢献していきたいと思っています。

(図1) テストステロンによるオートファジー制御機構

女性に比べてテストステロン値の高い男性は、ミクログリアのオートファジーによる $A\beta$ 除去能力が高く保たれ、AD リスクが低く抑えられていると考えられる。

【研究の背景と経緯】

発症や病態に性差が見られる疾患は数多く存在します。AD もそのひとつで、男性よりも女性の患者数が圧倒的に多いことが知られています。AD は認知症の中で最も頻度の高い疾患であり、加齢が最大のリスク要因とされています。一般に女性は男性よりも平均寿命が長く、高齢者人口に占める割合が高いため、AD 患者数の性差は寿命の違いによるものと考えられがちです。しかし、同じ年齢層で比較しても女性の方が多いことが報告されており、何らかの生物学的な要因が関与している可能性があります。AD は女性の閉経後に増加してくるため、閉経によるエストロゲンの急激な減少との関連が指摘されてきました。しかし、AD 発症に性差が生じる具体的なメカニズムは不明のままです。本研究では、これまであまり焦点が当てられてこなかった男性側に、AD 発症リスクを抑えるメカニズムがあるのではと考え研究を行いました。

【研究の内容と成果】

性ホルモンは、生物学的な性差を生じさせる主要な要因のひとつです。女性は閉経によってエストロゲンが急激に減少し、最終的には男性よりも低くなります。一方、男性のテストステロンレベルは、加齢によって緩やかに減少するものの、生涯にわたって女性よりも高いレベルを維持します。近年、血中テストステロンの低下がADの発症リスクを高めることや、高齢女性に対するテストステロン補充が認知機能を改善することが報告されています。これらの知見は、男性にはテストステロンによるAD発症抑制機構があることを示唆しています。

本研究では、脳内の免疫細胞であるミクログリアに着目しました。ADの病態の特徴のひとつである、アミロイド β ($A\beta$)の蓄積は、神経細胞にとって有害なストレスとなります。正常なミクログリアは $A\beta$ などの異常タンパク質を貪食・分解し、脳の恒常性を維持します。しかし、 $A\beta$ の異常な凝集・蓄積が起これば、ミクログリアが正常に機能できず、不要なタンパク質の除去過程が阻害され、脳内の慢性炎症、ひいては神経細胞死が引き起こされます。この過程に性差があれば、それがAD発症の性差となって表れる可能性があります。ミクログリアの $A\beta$ 処理機構の1つとして、オートファジーが関与していることが報告されています。オートファジーは、細胞内の不要なタンパク質や細胞成分を分解する機能のことです。本研究では、ミクログリアのオートファジー制御におけるテストステロンの役割を解析しました。

ADモデルマウス(5XFAD)の脳組織切片を用いて、ミクログリア、 $A\beta$ 、およびオートファジーの指標となるp62を免疫染色により可視化しました。その結果、メスの脳内での $A\beta$ の蓄積がオスに比べてより顕著であり、さらにミクログリアとp62共局在が増加していることが確認されました。これは、ミクログリアに取り込まれた $A\beta$ の分解がメスで低下していることを示唆しています。そこで、オスの5xHADから精巣を摘出してテストステロンレベルを下げたところ、偽手術を施したマウスと比べて $A\beta$ 蓄積量は顕著に増加しました。一方、精巣を摘出後にテストステロンを補充すると、 $A\beta$ の蓄積量は抑えられました(図2 中段)。

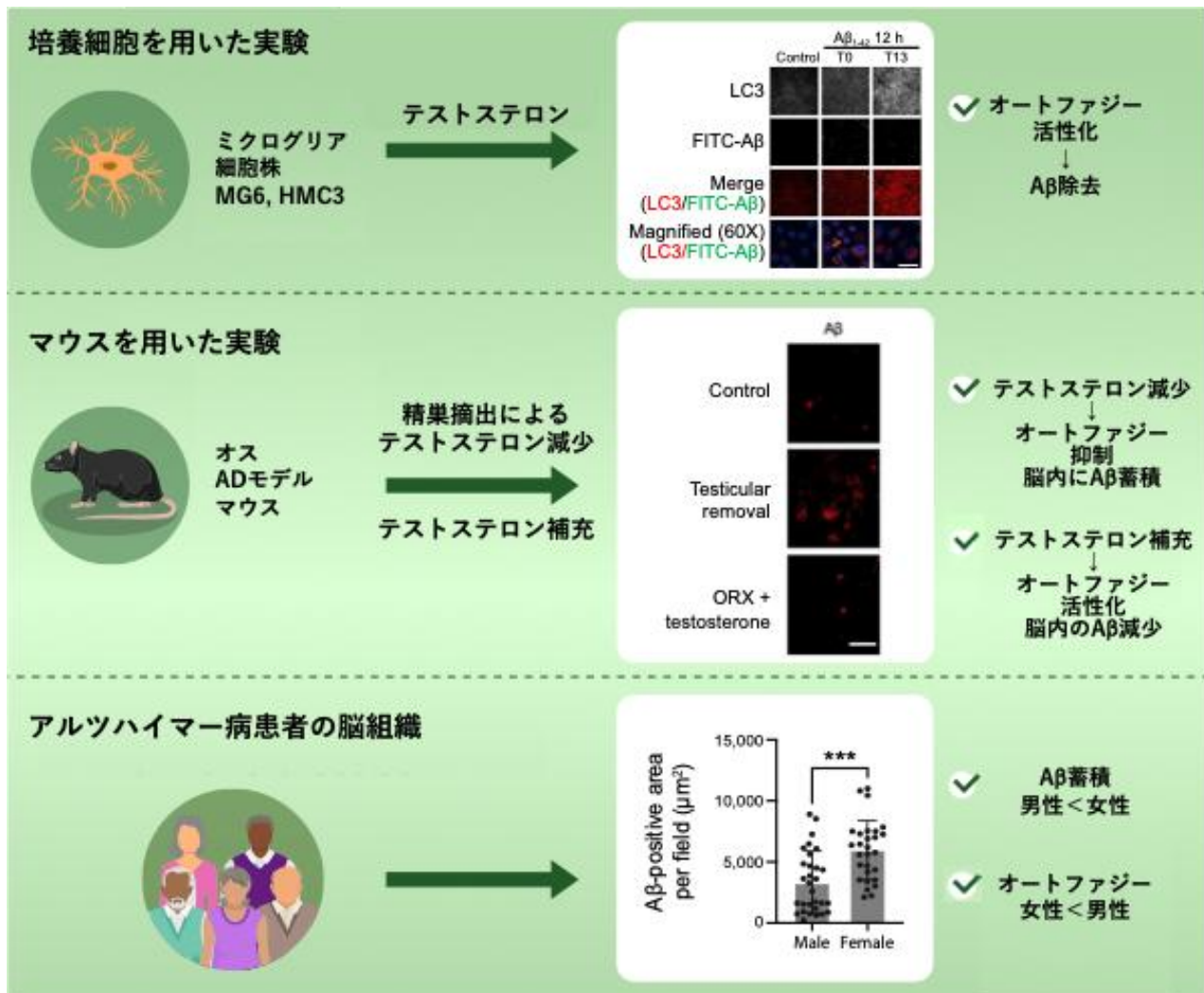
ミクログリア由来の培養細胞(MG6)を用いた解析では、テストステロンがオートファジーの誘導を促進し、 $A\beta$ の分解を有意に亢進することが確認されました。さらに、テストステロンはミクログリア細胞膜に発現するGタンパク質共役型受容体GPCR6A(※2)を介してmTORシグナル伝達経路(※3)を抑制し、オートファジーを活性化することが示唆されました(図2 上段)。

最後に、男女のAD患者の脳組織切片を解析した結果、女性の方が $A\beta$ 蓄積量が多く、ミクログリアにおけるオートファジー活性が低下していることが確認できました。つまり、女性に比べてテストステロン値の高い男性は、ミクログリアのオートファジーが維持され、 $A\beta$ 除去能力が高く保たれるため、ADリスクが低く抑えられていると考えられます(図2 下段)。

【今後の展開】

今回の研究は、テストステロンが GPRC6A を介して mTOR シグナルを抑えることでオートファジーを活性化し、AD リスクを抑える可能性があることを示す重要な知見です。今後は、AD 患者脳組織における A β 蓄積およびオートファジーと、血中テストステロンレベルとの相関について解析を行う必要があります。このような解析を進めることにより、GPRC6A シグナルを標的とした新しい治療薬の開発につながることが期待されます。

【参考図】



(図 2) 本研究の概要

【用語解説】

(※1) オートファジー

細胞が不要になったタンパク質や細胞内小器官、異常タンパク質などを分解し再利用するしくみ。

(※2) GPRC6A

細胞膜に発現する受容体。テストステロンをはじめ、アルギニンなどのアミノ酸、細胞外カルシウム、オステオカルシン（骨由来ホルモン）など多様な分子に応答する。

(※3) mTOR シグナル伝達経路

細胞の代謝を調節するシグナル伝達経路。mTOR シグナル伝達経路が活性化すると、細胞の増殖が促進されるが、同時にオートファジーは抑制される。逆に、mTOR シグナル伝達経路が抑えられると、オートファジー系は活性化する。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP23KJ1699, JP22K09904, JP21K09817, JP24K12872）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Advanced Science

タイトル：Role of testosterone signaling in microglia: a potential role for sex-related differences in Alzheimer's disease

著者名：Haiyan Du, Akiko Mizokami, Junjun Ni, Simeng Zhang, Yosuke Yamawaki, Tomomi Sano, Eijiro Jimi, Isei Tanida, Takashi Kanematsu

D O I：10.1002/adv.202413375

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院歯学研究院 OBT 研究センター 准教授 溝上 顕子（ミゾカミ アキコ）

TEL：092-642-6320

Mail：akiko-k@dent.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp