

神澤医学賞受賞記念 Web対談

# 女性の抗老化メカニズムの解明により、女性に特有な疾患の治療法を探索する



小林 護 (聞き手) (公財)神澤医学研究振興財団 常務理事 医学博士



平池 修 (話し手) 先生 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 准教授 医学博士 第24回(2021年度)神澤医学賞受賞

現在の日本において、少子高齢化社会の問題解決が喫緊の課題であることは言うまでもありません。特に女性ホルモン・エストロゲンと、長寿遺伝子として知られるサーチュインの関係性を明らかにすることは、女性疾患治療法の開発にとっても、重要な役割を果たしています。公益財団法人神澤医学研究振興財団(理事長・神澤陸雄キッセイ薬品工業株式会社代表取締役会長、松本市)はこのほど、女性の抗老化メカニズムの解明に向けた研究で2021年度の「神澤医学賞」を受賞された東京大学産婦人科の平池修准教授とオンラインによる対談を実施。子どもを産み育てる女性が、一生涯を通じて自らが望む健康でより良い生活を送るために、これからの社会ではどのようなことが必要とされ、私たちに何ができるのか、女性医学研究者の立場からのご意見を伺いました。

## 女性にしか分からない 更年期の悩み

小林 老化は、QOL(生活の質)を損なう大きな要因のひとつです。特に女性においては閉経前後に更年期が存在し、不定愁訴や女性ホルモン・エストロゲンの欠乏に由来すると考えられる疾患の発症が報告されています。一方、生殖可能な年代の女性でも、その老化機構が働く妊孕性(妊娠する力)が著しく低下することが分かっています。抗老化メカニズムの解明は、高齢者だけでなく若年成人の女性疾患治療法確立にとっても重要な鍵といえます。

平池先生は、抗老化メカニズムを解明していく過程で、特に女性ホルモン・エストロゲンとサーチュインの関係性を明らかにし、女性疾患治療への応用を目指して、現在、臨床現場の第一線で活躍されています。

一般的にエストロゲンには多種多様な生理作用が知られ、その変動によりヒトの生理機能も大きく変化することが報告されていますが、解説してください。

平池 男性の男性ホルモン(テストステロン)は生涯を通じて比較的分泌が継続され、年齢に応じて緩やかな低下傾向を示すのに対し、女性の女性ホルモン(エストロゲン)は、閉経時期を境として

その分泌が著しく低下します。そのため閉経時期の女性には、いわゆる更年期症状などが起こることが知られており、さらに女性のエストロゲンの分泌は60代、70代になつてくると男性のエストロゲンの分泌すら下回ってしまうという点も分かっています。

小林 女性におけるこのホルモン低下現象は、何かトリガー(きっかけ)があつて起るのでしょうか？

平池 女性のエストロゲン分泌の主な臓器として卵巣が知られていますが、閉経期にはこの卵巣機能が衰え、卵巣にある卵子が激減してエストロゲン分泌が枯渇します。このホルモンレベルの劇的な低下が、心身の不調をきたす主な原因であると考えられます。

古く時代には、ヒトは閉経期以降に長生きすることがあまりなかったのですが、現代は閉経後に生きる期間が長くなっています。いまは、この時期に生き生きと自分らしく生きたいと願う人が多いためですが、女性の場合は閉経期に女性ホルモンレベルが劇的に低下するために、自分らしく生きるどころか健康的に生きることも阻害されがちです。それが男性と異なる際立った特性といえるでしょう。

小林 女性には閉経期前後の長きに渡って更年期が存在します。更年期に起こりがちなさまざまな症状の多くは(表1)、エストロゲン減少に伴う自律神経の乱れにより生じるといわれますが解説をお願いします。

平池 更年期に発現する症状は非常に多彩で、数としては50くらいはあると言われております。代表的なものとしてホットフラッシュがありますし、不眠、イライラ、焦燥感などの精神系の症状、手指の痛みや腰痛など運動系の疾患などもさまざまなものが挙げられます。

### 症状は多様

基本的には、各国で調べた統計などをもとにする限りでは、日本人に特に多いという症状はないようです。ただ、更年期症状の、特にホットフラッシュに対して行われている臨床試験の途中経過での報告によると、欧米では有効とされている薬剤がアジアではまだ有効性が確認できていないなど、ある程度、人種差がある可能性は考えられます。また、更年期症状は生活・社会習慣などを背景として出ることにも指摘されているので、

女性ホルモンの欠乏というのは、ある一面のみをみていると思われず。女性における高血圧、脂質異常症など循環器系疾患は、閉経期以降にその増悪が知られています。これは50歳ごろまではエストロゲンにより守られていた効果がなくなるために、閉経期以降に一気に悪化すると考えられます。また、うつ、認知症や骨粗しょう症も同じです。性差がある疾患は他にも知られています。



表1 女性更年期に発現する症状

※青字は比較的多い症状

からだの部位	症状
脳・神経	頭痛 <b>めまい</b> <b>不眠</b> <b>不安</b> <b>イライラ感</b> <b>うつ</b>
血管運動神経	<b>ホットフラッシュ</b> <b>発汗</b> <b>動悸</b> <b>むくみ</b>
皮膚系・分泌系	喉の渇き <b>ドライアイ</b> <b>掻痒感</b>
消化器	下痢 <b>便秘</b> <b>吐き気</b> <b>胃もたれ</b> <b>胸やけ</b>
泌尿・生殖器	尿失禁 <b>月経異常</b> <b>性交痛</b>
運動器官・骨格筋系	<b>肩こり</b> <b>疲労感</b> 手指関節の腫れ・痛み・しびれ・変型 <b>腰痛</b>



# 適切使用で有用な

# ホルモン補充療法

**小林** そうした症状の改善を目的に、ホルモン補充療法(HRT)や選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)の開発が進められてきました。特にHRTは古くから行われてきたと思うのですが、残念ながら積極的に患者さんが行っていないように思われます。

**平池** HRTは基本的に、減少する女性ホルモン(エストロゲン)を補えば体調はよくなるだろうという仮説のもと

始まった治療で、90年代後半には特に米国であたかも万能薬のような使われ方をされていた感があります。ところが2002年に、米国のWHI(Women's Health Initiative)という大規模臨床試験でHRTの安全性が問われる結果が公表され、報道でも大きく取り上げられたことで、リスクのある治療というイメージができてしまったように思

います。しかしHRTは、2017年に周閉経期女性の診療などを取り扱う内外学術団体から、適切に使用すれば安全であるという基本方針が表明されています。HRT施術がためられているのは、元々、更年期症状が治療可能な症状であることの周知が不足しているせいだと考えられます。ですから、我々医療者が、こうした治療法の有用性とメリットを一般に分かりやすく伝えることが大切だろうと感じています。

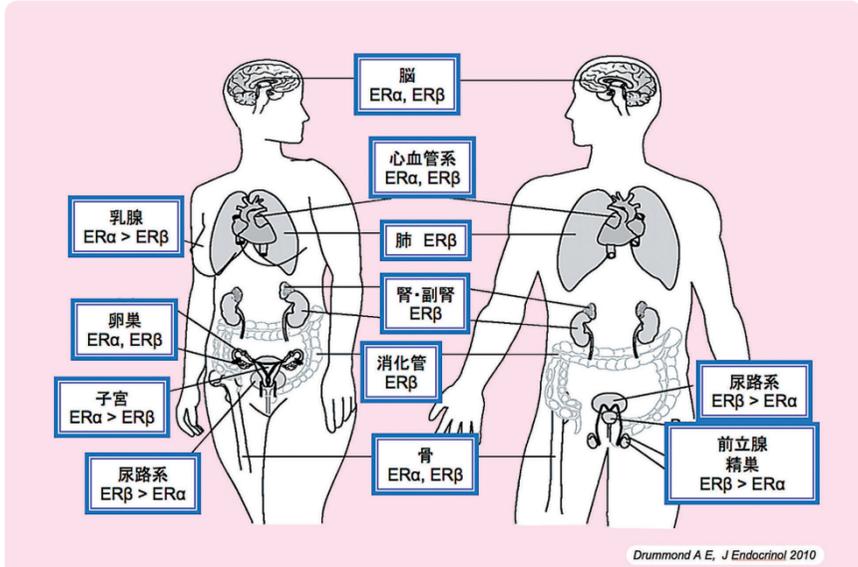


図1 エストロゲン受容体の全身分布

**小林** エストロゲン受容体(ER)の受容体サブタイプ解析とともに臓器特異性が見いだされつつあります。

**平池** ERにはERα、ERβという2つのサブタイプがあり、異なる遺伝子座に存在することから、全く独立した遺伝子と考えられていますが、似ている部分もあります。人間の各組織(臓器等)においては2つのERの分布が微妙に異なっているため、組織におけるエストロゲン効果の特異性が現れているものと推察できます(図1)。

## 老化機構を利用した 女性疾患治療法の開発



**小林** 平池先生は、ERβ刺激作用を有するレスベラトロール(赤ワインに含まれる抗酸化作用を持つポリフェノールの一種)が、産婦人科領域においても長寿遺伝子といわれるサーチュインファミリーのひとつであるSIRT1活性化にも関与することを見いだされましたね(図2)。

**平池** SIRT1というのは、いわゆる抗老化寿命延長の臨床試験が行われ注目されているのですが、このニコチナミドにより活性化される標的としてSIRT1が知られています。

SIRT1自体がER活性を調節するという報告がありますが、エストロゲンそのものが直接的にSIRT1の活性化をもたらす、というような分かりやすいメカニズムはありません。むしろ、サーチュインの活性化をもたらすもので、エストロゲン作用を持つものがある、と考えたほうが理解しやすいと思います。いろいろな遺伝子の活性化を複合的に起こすということです。

**小林** 近年、産褥期や更年期のうつに、ERβの関与が指摘されています。

**平池** ERβは気分や行動に重要な役割を担っていて、排卵の制御などを担う大切な組織である脳の視床下部におい

てニコチンとエストロゲンの相互作用があることから、産後うつ病とニコチン依存症には関係があることが示唆されています。また、お産をする近辺で分泌が高まる、いわゆる幸せホルモンとして有名なオキシトシン受容体とERβとの関連も示唆されています。私自身はこの領域の研究はしたことはないのですが、ERβの全身への影響が本能的には身体保護的になるので、納得の作用かと思

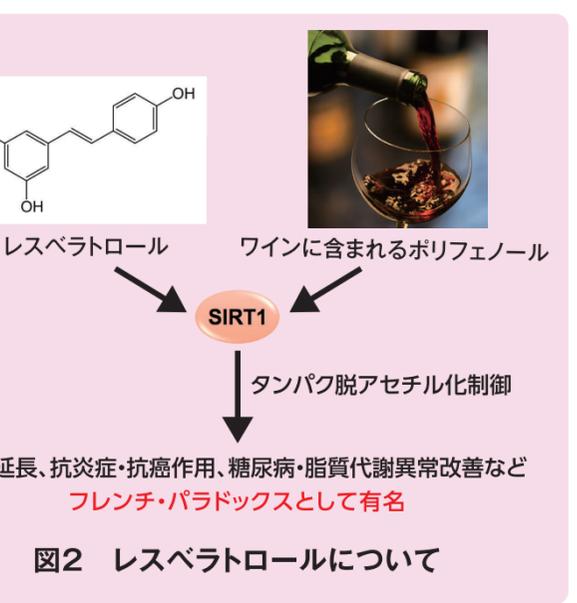


図2 レスベラトロールについて

**小林** サプリメントでもよく知られるエクオールにもERβ刺激作用があり、レスベラトロールとの相乗効果が報告されています。この効力をさらに強力にしたレスベラトロール様物質は、新たなHRT治療薬になりうるのでしょうか？

**平池** レスベラトロールそのものが適切な量で摂取されることが前提になりますが、HRTと同様に血管機能を改善したり糖尿病を改善したりするなど、HRTに取って代わりうる性質をもっていることが示唆されています。

## 卵巣機能低下に 長寿遺伝子が関与

**小林** 少し話題を変えますが、閉経前の生殖可能な女性も加齢に伴って、その妊孕性はますます低下するといわれています。その大きな原因のひとつとして、卵子の質低下や卵子数減少など卵巣機能の低下が報告されていますが、この卵巣の老化現象や腫瘍化現象に、サーチュインファミリーの作用メカニズムが深く関与しているようですね。

**平池** 細胞の死滅する現象と、死滅を促進する現象、例えば酸化ストレスなどですが、そのようなものが加齢によって活性化されていることが考えられています。

卵子は基本的に加齢とともに死に絶えてしまうのですが、人によってはそれが年齢に見合わず加速している人もいます(早発卵巣不全)。そういう方に対して老化に抵抗

できる遺伝子の機能が活性化されたなら、妊娠する能力を長期間温存することができるので素晴らしいことだと思います。

**小林** サーチンファミリーのメカニズムを利用して、どのような治療法や治療薬開発が想定できますか？

**平池** 若い女性に対し、卵子を温存できる酸化ストレスを軽減できる一など、細胞が死滅するメカニズムに対して抵抗できる治療方法が、サプリメントでできると素晴らしいことと考えます。

# 女性がいつまでも健康に 生き生きと自分らしく生きるために



## すべての人に知ってほしい 女性の体と心の健康を守る正しい情報

小林 少子高齢化の進展が我が国の喫緊の課題であることは、行政のみならず誰もが感じていることであり、そこには女性の生き方も大きく関係しています。昨今、女性の生活スタイルは絶えず変化している。「あるべき姿」というものは無いに等しいと感じます。そうした中で必要とされるのは、女性が子どもを授かりたいと望んだときに妊娠を可能にするための支援、社会貢献したいと思う時に元気に活躍できるような健康支援、そういった医療提供なのではないかと思つたのです。

平池 少子高齢化は日本社会全体の収縮につながる大きな問題です。医学的な課題もありますが、社会的な課題も多岐にわたります。医療面からの少子化対策を後押しし、日本における最も深刻な課題の一つである少子・高齢化問題に対し、女性の健康保持、増進を図るための産科および婦人科医療の分野における医療面からの貢献を目的に平成9(1997)年6月に設立されました。以来、周産期および高・老年期の女性に発現する各種疾患に関する成因、予防、診断、治療に関する研究の奨励事業を行っています。

小林 啓発活動が重要とのことでありますが、女性医学の関連学会や行政などでは、どのような取り組みが行われているのでしょうか？

平池 私が所属している日本女性医学学会では、更年期女性向けに動画配信サイトの「チューブチャンネル」を開設し、更年期の症状や治療のあり方などの情報を提供しています。また、多職種が参画して女性の健康に関する情報を無料で提供する「女性の健康推進室ヘルスケアラボ(厚生労働科学研究班並監修)」というサイトの運営にも関わっています。こちらは今年2月の首相答弁でも引用されたのですが、本日取り上げた成

人期・更年期だけでなく、小児期・思春期・老年期を含めた、ライフステージごとの女性の健康維持に関するさまざまな情報を掲載しています。ぜひ日常的に活用していただきたいサイトです。

近年、「生理の貧困」が国会に取り上げられたり、更年期女性の健康支援が明確に打ち出されたりするなど、女性の健康維持について積極的に取り組もうという機運が社会的に高まっていて、女性医療界には大いに追い風が吹いていると実感しています。

小林 素晴らしい取り組みですね。読者の皆さまの中で、受診をするほどではないけれども不安がある、あるいは気になることがあるといった方には、「ヘルスケアラボ」のWebサイトへのアクセスをお勧めします。

多くの女性が子どもを産んだ後も就労を通じて社会経済活動に貢献するなど、近年、女性のライフスタイルは大きく変化し、価値観も多様化しています。深刻さを増す少子化問題を解決するためには、女性がどのライフステージにおいても健康を維持でき、出産後も更年期以降も生き生きと自分らしい生き方ができる社会を構築することが重要であることは明白です。その実現のためには、男性側の理解と協力が重要であることはいうまでもありませんが、医学会では、治療薬や治療法の研究開発と同時に、当事者である女性に正しい知識や情報を広く発信し、啓発していくことが重要と考え活動されているというところが、平池先生のお話からよく分かりました。

今後ますます、女性がより良い生活を送るための社会基盤が構築されていくことに期待したいですね。

### 医療面からの少子化対策を後押し

神澤医学研究振興財団は、日本における最も深刻な課題の一つである少子・高齢化問題に対し、女性の健康保持、増進を図るための産科および婦人科医療の分野における医療面からの貢献を目的に平成9(1997)年6月に設立されました。以来、周産期および高・老年期の女性に発現する各種疾患に関する成因、予防、診断、治療に関する研究の奨励事業を行っています。

財団の概要	
名称	公益財団法人 神澤医学研究振興財団
所在地	〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号
行政庁	内閣府
設立	平成9年6月27日
公益財団移行	平成22年7月1日
出捐者	故・神澤邦雄、キッセイ薬品工業株式会社
設立経緯	当時のキッセイ薬品工業株式会社代表取締役会長神澤邦雄からの私財の提供、およびキッセイ薬品工業株式会社からの創業50周年を記念しての資金提供により設立
基本財産	1,771,990,000円
設立目的	周産期を中心とするリプロダクティブエイジ(出産適齢期)および高・老年期の女性に発現する各種疾患に関する成因、予防、診断、治療等の多角的な研究(以下、対象研究)の奨励等を行うことにより、医療・医学の発展を図り、もって国民の健康と福祉の向上に寄与することを目的とする
事業内容	目的達成のため以下の事業を行う (1)対象研究に関する優れた研究成果に対する褒賞(神澤医学賞) (2)対象研究に関する研究助成 (3)対象研究に関する海外留学助成 (4)対象研究に関する講演会の開催
研究褒賞・助成計画	神澤医学賞(研究褒賞) 1件300万円 1件 研究助成 1件200万円 10件 海外留学助成 1件50万円 4件



## 女性の健康推進室 ヘルスケアラボ

女性は思春期、成熟期、更年期、老年期と、その時々ホルモン状態や、結婚・出産・育児などのライフステージによって男性とは異なった心身の変化を経験します。特に性ホルモンの急激な変動は大きな影響を与え、不調を感じる女性は少なくありません。

「女性の健康推進室ヘルスケアラボ」は、すべての女性の健康を支援するために厚生労働省の研究班が作成したWebサイトです。女性のからだところの特性、月経トラブル、思春期の性と健康、妊娠・出産のこと、不妊について、女性特有の病気についてなど、人には話づらい女性特有の多くの悩みに応える情報を掲載。記事内容は、各領域の専門医が監修しています。

ヘルスケアラボ  <https://w-health.jp/>

