

## 薬物治療に関する性差の解明

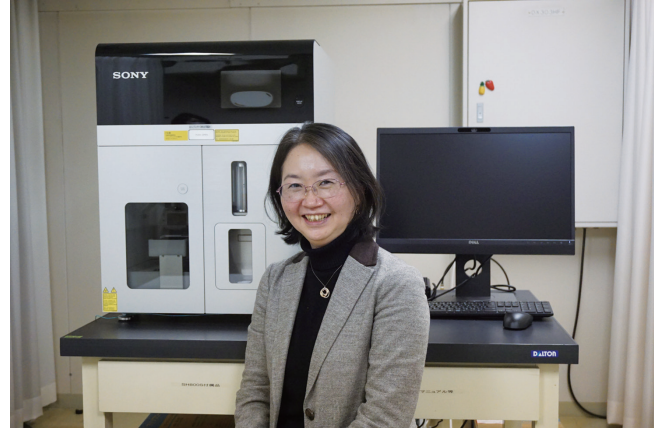
静岡県立大学 薬学部  
生体情報分子解析学分野  
黒川 洵子 教授

### 使用機種

セルソーター SH800S

### 使用用途

シングルセル解析



薬物の重篤な副作用の一つに、心血管系に及ぼす深刻な影響があります。心血管系に影響を及ぼす薬物は、心臓のリズムに影響を与える可能性があり、不整脈のリスクが高まる可能性があります。こうした薬物動態について、性差医学の観点からご研究されている黒川教授にお話を伺いました。

### ■ 先生のご研究内容について教えてください

私たちは、薬物治療や、薬剤投与による心毒性における性差医学に注目して研究を行っています。そのために二卵性双生児の男女から iPSC 細胞を樹立し、それらを対象に男女の違いを検出する方法や創薬へのスループット系を構築するための研究をしています。

### ■ とても興味深いご研究です。性差医学とは具体的にどのようなことですか？

たとえば要介護の期間や寿命は男女で異なりますよね。性差医学が社会的に始まったきっかけとなった研究を説明します。1980年代に米国ではコレステロールを下げて、心疾患による死亡率を下げようという健康政策が進められました。これにより男性の方は確かに死亡率が下がったのですが、女性は変わらなくて、それってまずいよねとなったのが、性差医学が社会的に広まったきっかけなんですよ。女性の心疾患のリスクが高まるには、もっと複雑な要因が絡み合うことがその後の研究で明らかになりました。2010年には、「循環器領域における性差医療に関するガイドライン」が日本循環器学会により発行されました。最近だと、COVID-19の感染に関する研究も数多くありますが、死亡率で見ると、いずれの国の統計でも男性が多く、免疫反応の男女差などが議論されています(図1)。薬においても男女による薬物動態の違いはたくさん報告が

あります。たとえば抗がん剤のシスプラチンは悪心(気持ち悪くなる状態)が副作用としてありますが、女性の方が報告としては多いです。実はこの機序についても私たちは説明ができそうな知見が得られていて、この副作用を抑えるために少し違う配合をしたらよりよくなるかもしれないなど、日々研究を深めています。私たちは薬学部ですから、こうした最新の知見を臨床現場、製薬会社、行政、そして世の中の皆さんに情報として提供することがミッションであると思っています。

男性	女性	COVID-19の性差要因の候補
↑	↓	死亡率：症例死亡率
↑	↓	併存疾患：虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、がん既往（5年以内）
↑	↓	ハイリスク行動：社会的孤立、喫煙・飲酒、職業上の曝露
↓	↑	自然免疫反応

図1 COVID-19の危険因子および死亡率における性差

JACC Case Rep. 2:1407-1410, 2020.引用改変  
doi: [10.1016/j.jaccas.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.027)

## ■ 双子のiPS細胞を研究対象とされたのは、どういった背景でしょうか？

私たちは特に心臓の性差に注目して研究を行っているため、iPS細胞を研究試料としていますが、その際に大きな障壁となるのが、研究試料であるiPS細胞自身にもあります。どうということかという、iPS細胞自身の株の中でも様々な変化があります。iPS細胞を作製したときに複数のコロニーができ、コロニー毎にクローンができますが、クローン間やその未分化性にも違いがあったりします。

さらに、男女の違いを見るといっても、そもそも男性、女性でも性差に限らず個人差があります。遺伝的背景が大きく異なるというのも理由としてありますね。

そうした背景から、生殖器の違いのみで研究試料を選択するのではなく、個人差の影響が限りなく少ないであろう二卵性双生児の方からiPS細胞を作製するという工夫をしました。

## ■ 双子の方々由来の細胞だとやはり似ていますか？

やはり遺伝的背景に近い点が良いですね。通常、産まれてくるときにはお母さんの胎内の中で遺伝子にメチル化など様々なエピゲノムの修飾がなされます。二卵性双生児は通常別々の袋に包まれて成長するので厳密には全く同じというわけではないですが、同じお母さんの胎内で同じ時期に胎児期を過ごしたということで、個人差が確かに少ないと予想されます。

たとえば白血球の値や血小板の値はそこまで男女差がなく、個人差の大きいパラメーターなのですが、双子の方はとても近い値でした。一方で、赤血球の数は男女で差があると知られているのですが、そういった値は男女でしっかりと差があります。さらに心電図に関しても男女差を反映したQT間隔(心室の収縮から再興奮までの時間)の違いが見られています。

この研究でご協力いただいた被験者の方は成人の方ですが、成人にもなると、食生活など生活習慣がそれぞれ異なるので、男女差以外の個人差も多少あるかと思っていましたので、意外でした。

## ■ 男女のQT間隔の違いはどのようなリスクがあるのですか？

図2で示すように、女性は男性と比べるとQT間隔が長いのです。

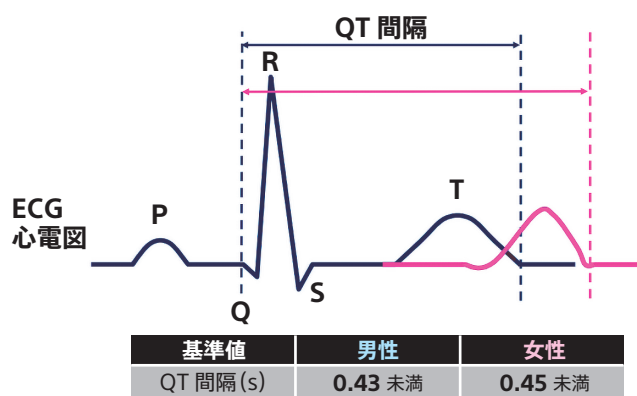
病的なQT間隔延長の原因の一つには、HERG遺伝子の存在があります。HERG遺伝子はカリウムチャネルをコードしており、この遺伝子異常(Loss-of-function)によりQT延長が起きてしまいます。QT間隔が延長してしまうと、次の波形に重なってしまい不整脈が起こります。様々な薬剤にHERGはくっつきやすい構造をしており、HERGが阻害されてしまうと、QT間隔の延長が起こってしまい、心臓が止まるなど重篤な事故につながります。

女性はもともと男性に比べてQT間隔が長いので、少し延びただけでも重篤なリスクになりやすいといえます。実は過去に不整脈が起こる副作用で市場から撤退した薬がいくつかありますが、そのうちほとんどで女性の方で重大事故が起こりやすいことが分かっています。そこで、まずQT間隔の男女差の分子メカニズムを集中的に調べ、心筋イオンチャネル調節が重要なことがわかってきました\*1。

私たちの次のモチベーションとしては、そういう心毒性試験を男性でこのくらいの危険性、女性でこのくらいの危険性、というのを定量的に示せるといいよねというところにあります。

どちらにせよ危険だったら意味がないのではという意見もありますが、結局治療法がなく、多少の危険があったとしてもどうしても使用しないといけない薬があったときに、そういう薬の使用に際して、性差によって解釈が異なることを科学的に示せるということには意味があるし、対処法も提案できるということに意義を感じています。

### 心電図波形の男女差



心室興奮時間(QT時間)は女性の方が長い

図2 心電図波形の男女差



### ■ 心臓の中でも、心房、心室で差はあるのですか？

臨床で言うと、どちらも性差があって、違うところに性差があるので同じ軸での比較はできません。心房と心室でかなり機能や構造で異なるところがあり、たとえば、心房は炎症や不整脈発症時の異常な電気刺激に反応して色々な物質を出します。そうすると、マクロファージが呼び寄せたりとかっていうのがありますけれども、心室はそれほど顕著ではありません。圧を感知してから放出される心臓ホルモンは、心房から ANP で心室からは BNP と違いがありますよね。たとえば心房には心房細動という不整脈がありますが、同年代で比べると圧倒的に男性の方が多いです。そして心房の大きさの違いがこの男女差に関わるとも言われていますが、メカニズムはよく分かっていません。

男女差については、私たちは性ホルモンの違いだけではなく、XX、XY 染色体も関係しているのではと考えています。もし性ホルモンだけで説明ができるのだとしたら、男性の中年以降に心房細動が発動することについて性ホルモンだけでは説明ができないのではとも思っています。その染色体レベルの違いも加味しながら考えると、もう少し測定対象がクリアな実験系である必要があり、そういう研究でも双子由来の iPS 細胞を使っていきたいと思っています。

### ■ 染色体の段階で男女差が生じるものなのですね

心房細動って炎症に対しての反応が重要になります。炎症に対する反応のところはかなり男女差が大きいです。性決定遺伝子をたくさん持つ Y 染色体とは異なり、X 染色体には免疫反応に関連する遺伝子を多く持ちます。女性は2つの X 染色体を持っていて、1本は不活性化されています。ただこの不活性化された1本の染色体は完全に休止している

わけではなく、X 染色体のエスケープ機構と言って、一部の遺伝子はこの不活性化から逃れて両方の X 染色体から翻訳されることがあります。こうした、染色体レベルでの男女差が結果的に発生段階での臓器の男女差に関わってきます。

このエスケープしている遺伝子が少しずつ病態にも反映されているのではないかとも思っているんです。元気な時にはあまり男女差はないのですが、病気になると差として出てくるのではないかなとも。

人間のもともと持っている複雑な仕組みがあって、その複雑な仕組みから何か少し外れてしまうとそこから病気になっていくと考えていて、大きな枠組みでは男女も同じなんですけど、微妙なゆらぎによって少しずつ分けられるようにも思います。だから、今まで病気になってからの治療法を男女で分けるのは難しかったのですが、予防するという観点では男女ごとに異なる最適なアプローチがあるのではないかと考えています。

こうした個々の細胞のバラつきを見るという過程で、シングルセルを回収してくることにこだわっていて、セルソーターが活躍しています。

### ■ なぜ性差医学に注目されたのですか？

東京医科歯科大学に所属していた2010年頃、文部科学省による「女性研究者支援モデル事業」というプロジェクトが始まり、私自身が女性研究者支援対策会議の委員になったことが起点にあります。当時は学内教員を見た時に、男性比率が確かに多かったのですが、そうした国のプロジェクトのおかげで職場にも女性比率がみるみる高まってきました。学内に保育園も作り、私自身が同じ時期に出産したタイミングでもあり自分の子供も保育園に入れたりなど、設立にも積極的に関わっていました。

様々なキャリアの人がより良い環境で働けるように、当時では珍しいリモートワークも導入しました。

その時期に私自身、薬学が専門だったこともあり、薬の副作用には男女差がどのくらい影響するのかという疑問から性差医学に興味を持ち、女性研究者支援対策室長 荒木葉子先生のご指導のもと、性差研究勉強会の開催を担当しました。その勉強会でお呼びした講師の先生方は、国内外のトップランナーの研究者で、様々なつながりもできて、そうした活動が今の研究につながっています。



## ■ この先どのような研究をされますか？

細胞だけでなく、オルガノイドなど、より高次のモデル臓器を作製し、より病態理解への応用を深めたいですね。たとえば病態モデルを作製し、男女の差が大きい疾患の遺伝子変異などを解明していきたいです。

私の研究室では、心臓のほか、骨格筋や腎臓を研究していますが、骨格筋は呼吸量などに男女差があったり、腎臓は毒物を排泄するところのトランスポーターに男女差があったりすることが分かっており、一部は研究成果として報告しています\*2。

一日あたり全身の血液の6割が腎臓を通ります。このように心臓と腎臓ってお互いに影響を受けていて、こうした関連臓器レベルで理解していきたいと思っています。

iPS細胞だけではまだそこまでの研究はできていませんが、将来的にロングランで見たときに、使っていけるような細胞にしていきたいと思っています。そういう意味でも、今から双子の男女という世代や環境が近いところからiPSを樹立することにこだわっています。

また、心不全は実際患者数がとても多いです。たとえばがんって診断されるとその方は、病気を自覚しやすいですが、心不全というのは、なんとなく不調と感じるぐらいの時間が多くて、本人があまりリスクを自覚しにくいんです。でも、ある日突然悪化して完全には元に戻らず、徐々に悪くなっていきます。心不全の薬には良い薬がまだないので、そういう背景もあって、新薬を開発できたらいいなと思っています。子供だと、体重によって薬の量を変えたりするのが普通ですが、大人でも実は必要なのではないかと、そういうところに入り込んでいければいいなと思っています。今って病気の症状を治すという薬が多いのですが、予防薬はQOLを下げてしまったら誰も飲まないのだから、心地よく薬を飲むためには、細かな調整も必要なのかもしれない。また、食品領域、たとえば、健康食品などに目を向けることも重要だと考えています。ただ、そういった薬物療法を一般に認めてもらうには、確固たる科学的根拠が必要なので、よいジャーナルに論文を出すことが私たちの社会的使命だと思っています。

## ■ これから研究を始める学生さんへ伝えたいことなどございますか？

やっぱり大学で行う研究って自分では思いもよらないところから、後から世の中の役に立つようなことがあるというのがすごく魅力ですね。自分が、「その実験ができるからやる」というように、局所的なところで自分ができることをやるというのではなく、自分が最初に思った疑問とか疑問を追求していくことを大事にしてもらいたいなということは学生さんにすごく伝えたいことですね。追求していくと、気づけば世の中が後から追いついてきてくれることもあります。

私の研究でも当時、一つの細胞の個々のバラバラのキャラクターを定量的に見るなんて、初期のころはできるわけない、という感じだったけれど、私が解明したい性差については、そのレベルまで解像度を上げないと解明することができないからそれを追求めていたら技術も追いついてきました。ただ見れる時代になってから取り組んでも、世界で戦うには遅いので、どちらかという疑問に思ったことファーストで、まだできないかもしれないと思っているときにやっていたから今があると思っています。そこが最先端の研究をやっていくところだと思うし、答えがなくても飛び込む勇気を学生さんには持ってもらって、楽しく取り組んでもらいたいと思っています。

## ■ 大変貴重なお話を有難うございました

### 参考文献

- \*1 Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE, Furukawa T. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacol Ther.* 168:23-28, 2016. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.004
- \*2 Nagamori S, Wiriyasermkul P, Guarch ME, Okuyama H, Nakagomi S, Tadagaki K, Nishinaka Y, Bodoy S, Takafuji K, Okuda S, Kurokawa J, Ohgaki R, Nunes V, Palacín M, Kanai Y. Novel cystine transporter in renal proximal tubule identified as a missing partner of cystinuria-related plasma membrane protein rBAT/SLC3A1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113:775-80, 2016. doi: 10.1073/pnas.1519959113.

### セルソーター SH800S

簡単セットアップ・小型化を実現した“日本発”セルソーター

- ・96/384シングルセルソート (SPモデル/384はオプション)
- ・目的に応じてオフィスサイズを選択できるディスプレイブルソーティングチップ
- ・直感に訴えるユーザーフレンドリーなソフトウェア



### 発行元

ソニー株式会社

ライフサイエンス&テクノロジー事業部 ライフサイエンス事業部

〒220-8750 神奈川県横浜市西区みなとみらい5-1-1 TEL: 0120-667-010

<http://www.sony.co.jp/L5>



Sony Corporation