

脳の性差・ジェンダー差とヘルスケア： 基礎医学研究における性差への配慮と バイオバンクの利活用

大隅典子

日本学術振興会理事
東北大学経営戦略本部アドバイザー
東北大学大学院医学系研究科教授

1985年：東京医科歯科大学歯学部卒

1989年：同大学歯学研究科博士課程修了、助手

1996年：国立精神・神経センター神経研究所室長

1998年-：東北大学大学院医学系研究科教授

2018-2024年度：東北大学副学長（広報・ダイバーシティ担当）、附属図書館長

2022年：科学技術分野の文部科学大臣表彰（理解増進部門）

2022年：JST女性研究者活躍推進賞（ジュニアシダ賞）東北大学として受賞

2023年-2025年：国立精神・神経医療研究センター理事（非常勤）

2025年-：東北大学経営戦略本部アドバイザー

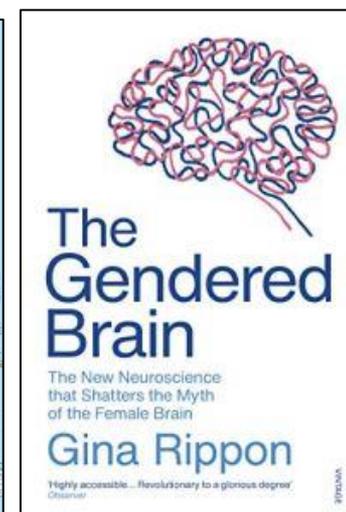
2025年-：日本学術振興会理事

専門：分子生物学、発生発達神経科学

各種委員等：

内閣府健康・医療戦略参与、同推進専門調査会委員、内閣府評価専門調査会委員、AMED脳統合PO、AMED科学技術調査員、日本学術会議会員（20-22期）・連携会員（23期-）、脳科学学会連合運営委員、日本神経科学学会理事、日本神経精神薬理学会理事、日本神経化学学会評議員、日本DOHaD学会評議員等

監訳本 4月刊行



性差医学・医療の重要性

Nature, 2013



Cell sex matters

Male and female cells can behave differently – it is time that researchers, journals and funders took this seriously, says Elizabeth Pollitzer.

- 2001年の調査では、市場から撤退した薬剤の8割で男性に比べ女性に対する有害事象発生率が有意に高い
- 2013年に細胞の機能における性差についてのNatureコメント
- 2015年にNIH勧告：生命科学医学実験における性差への配慮

- 性差への眼差しはイノベーションに繋がる（「ジェンダード・イノベーション」）
- 単なる「女性医療」ではないことに留意
- 研究力向上：今後ハイインパクトの論文を発表するには、性差分析が必須

ジェンダード・イノベーションとは

米スタンフォード大学のロンダ・シービンガー教授が2005年に提唱した概念。研究・開発のプロセスに、性差分析を組み込み、イノベーションにつなげる

本人提供



ジェンダード・イノベーションの例

課題

動物実験



性周期のあるメスはデータが変動するため、多くでオスが使われてきた

自動車の衝突試験



主に男性の人形が使われ女性の事故時のリスクが見過ごされてきた

顔認証



男性より女性、白人より肌の色が濃い人の方が精度が低い

性差考慮の取り組み

メスも実験に使ったことで、病気の理解が進み、痛みの回路に性差があることなどもわかった

女性やBMIが高い人、高齢者、子どもなどにモデルを拡張した

機械学習のデータセットを見直すことで精度を改善した

スタンフォード大学や欧州委員会などで作るプロジェクトのHPから

性差医学・医療のポリシー

性差を考慮した研究開発の推進



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

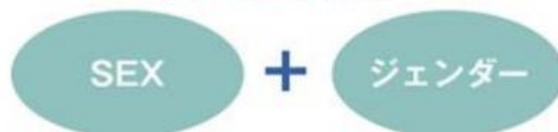
なぜ性差を考慮するのか？

- 1997年から2000年の間には、健康に有害と判定されて米国市場から撤退した10品目の医薬品のうち、抗ヒスタミン薬や糖尿病治療薬など8品目が、男性に比べ女性に対する有害事象発生率が有意に高いこと*など、様々な性別の違いによる効果・副作用の事例が報告されています。
- 社会実装の段階で不適切な影響が生じないように、性差が考慮されるべき研究や開発プロセスで性差分析を組み込むことが重要です。

*GAO-01-286R, United States General Accounting Office (2001)

SEXとジェンダー：基本的な考え方

SEXとジェンダーを区別し両視点を持つことが必須



・生物学的な性別(男・女)
・出生時に定められた性別(染色体、性ホルモン、身体的構造、臓器、生理的な違い等に基づき決定される)

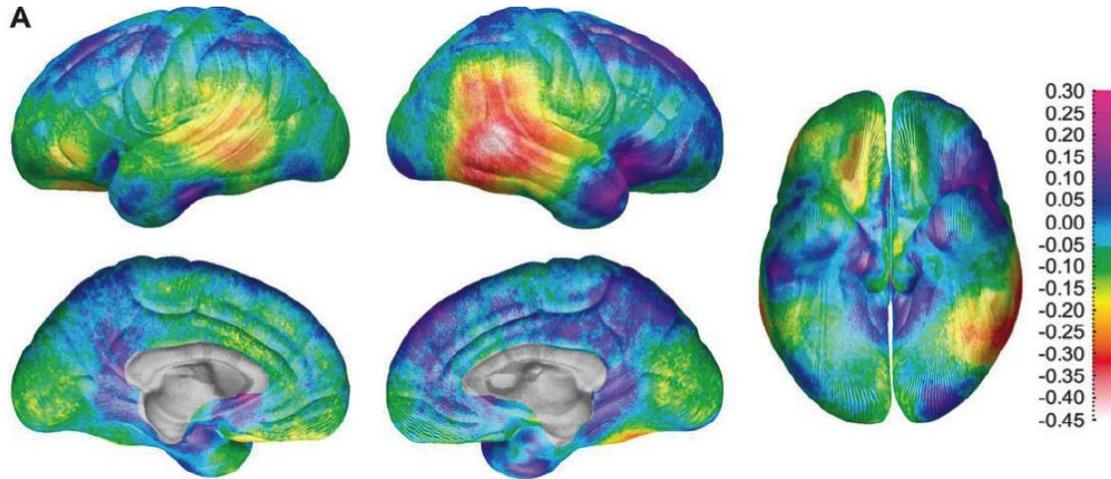
・社会・文化的な性
・自己で自認する性(トランスジェンダー等含む)

交差分析が重要

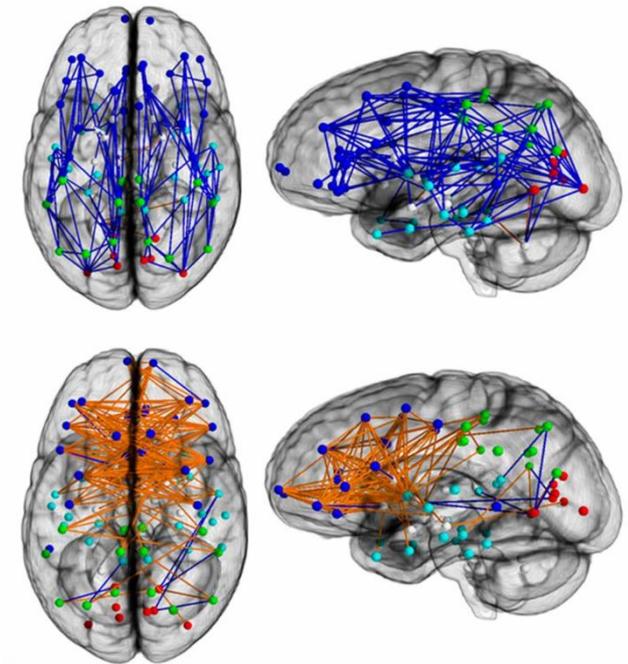


性差以外にも年齢や人種、さらには遺伝的背景や生活環境などの要因が、医薬品や治療法の効果や安全性に大きな影響を与える可能性があるため、複数の要因の相互作用にも考慮した交差分析が重要です。

脳の性差



Sowell et al., Cerebral Cortex, 2007



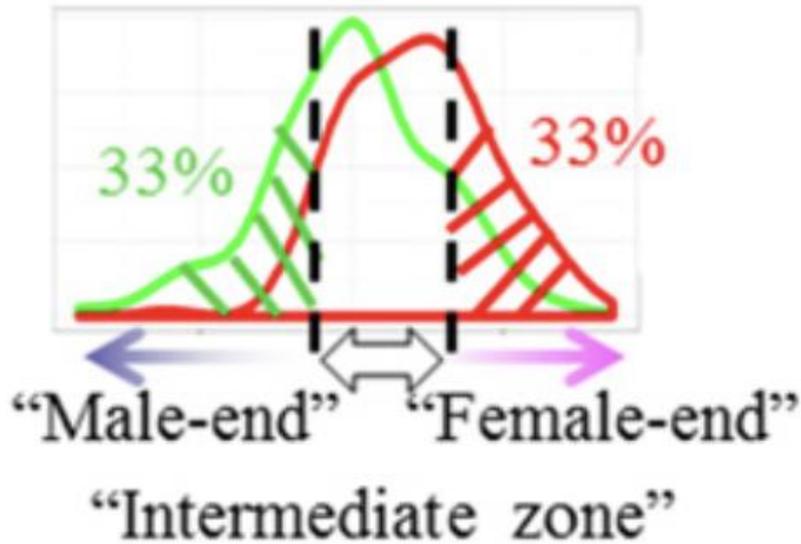
Ingahlhalikar et al., Proc Nat. Acad Sci USA, 2013

- そもそも脳のサイズは♂ > ♀
- 176名 (7~87歳、♂90例、♀86例)
- 灰白質、白質共に実体積・実皮質厚では♂ > ♀
- **男性：前頭頭頂部、側頭葉底部**
- **女性：側頭頭頂部、右下前頭回**

- 949名の青少年 (8~22歳、男性428名、女性521名) の脳のresting-state fMRIデータ
- 「**機能的結合**」を推測
- **男性は脳の前後の繋がりが多い**
- **女性は半球間の繋がりが多い**

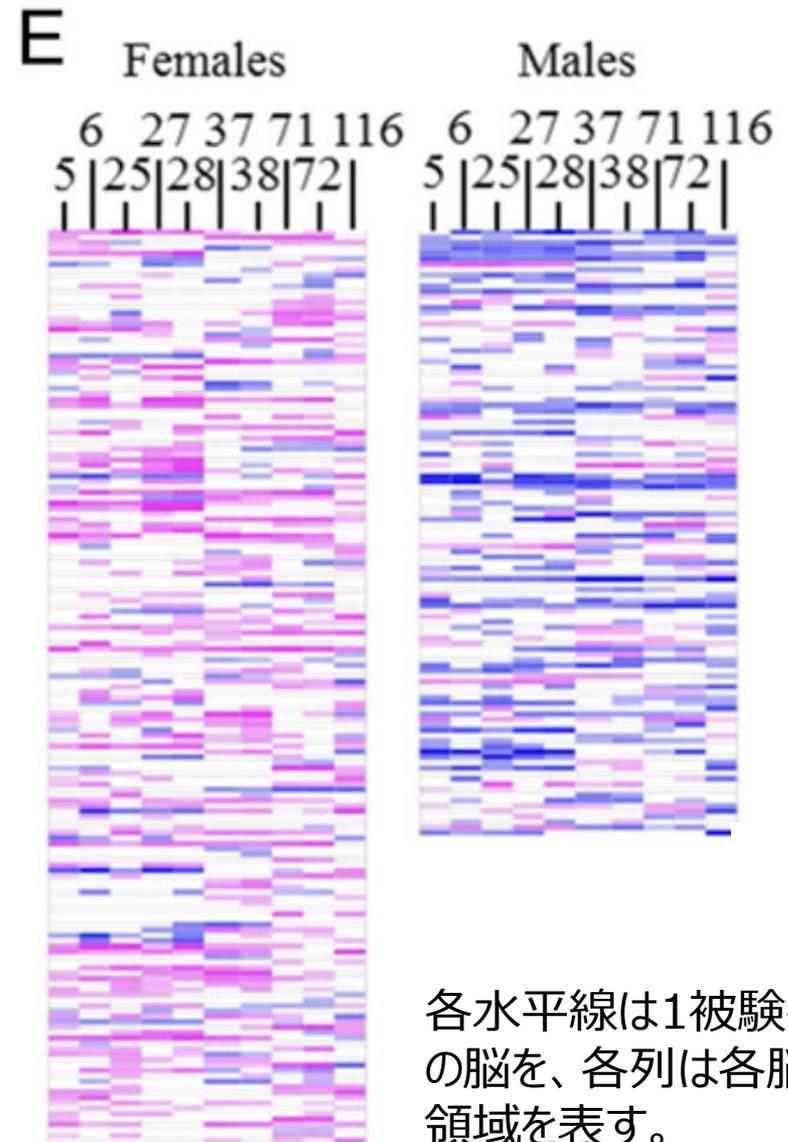
- ただし、機能との関係性については未知
- 「**モザイク脳**」というコンセプトが重要

脳は「モザイク的」である



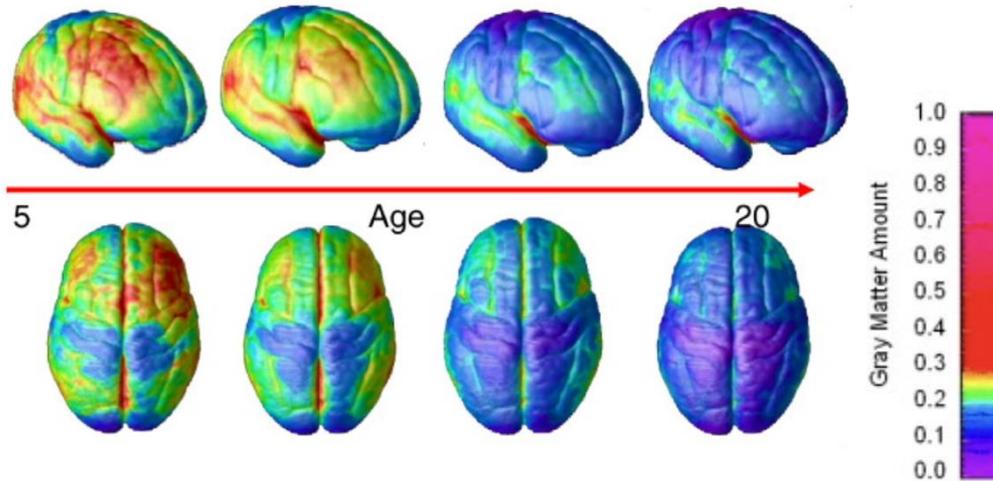
Joel et al., Proc Natl Acad Sci, 2015

- 男性の脳にも女性的領域あり
- 女性の脳にも男性的領域あり



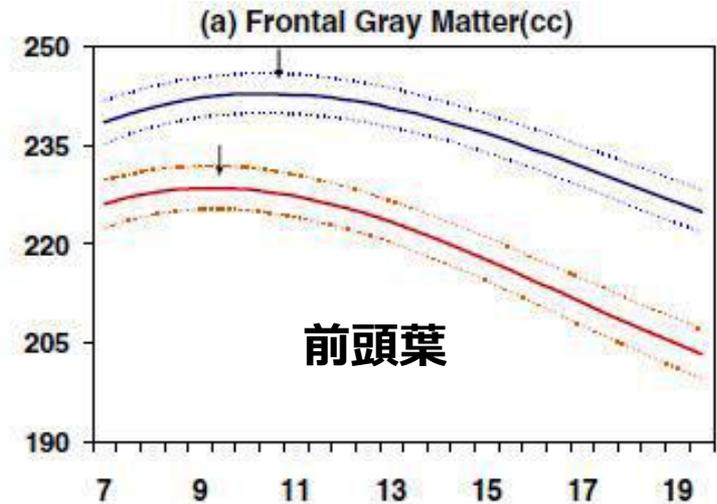
脳の発達の性差

男女を合わせたデータ



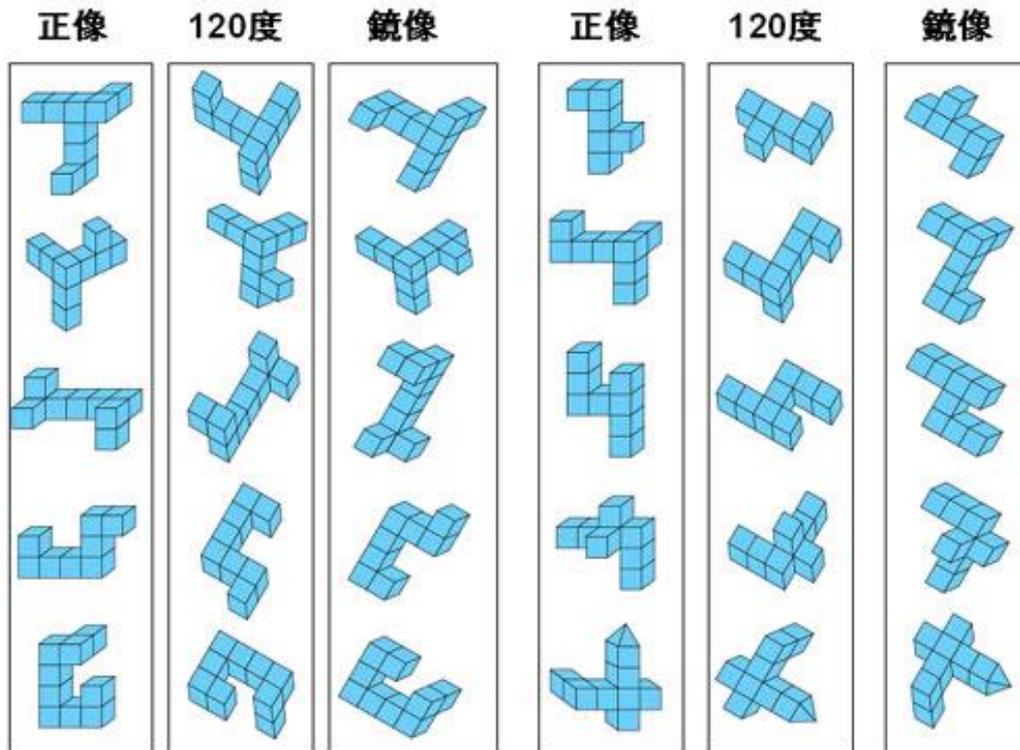
Gogtay et al., Brain & Cognition, 2010

男女別の発達過程



- 脳は20歳くらいまで変化していく
- 男女で脳の成熟の過程が異なる
- 女兒の方が成熟が早い
- 成熟度に合わせた教育の必要性？

脳の性差・ジェンダー差？



男児/男性の方が心的回転課題のスコアが高いことが多い

幼いときからの“刷り込み”によるジェンダー差



<https://www.youtube.com/watch?v=nWu44AqF0il>

Girl toys vs boy toys: The experiment - BBC Stories

女兒に男児の名前を付け、青い服を着せたとき、被検者の大人はどう振る舞うか？ その逆は？



Girl toys vs boy toys: The experiment - BBC Stories

- 生後すぐより周囲の大人は赤ちゃん・子どもの男女を意識して振る舞う
- どこまでが生得的なのかについては慎重に扱うべき

脳の病気（神経変性疾患）の性差

アルツハイマー病

Alzheimer's disease

Women have a higher incidence and prevalence of the disease and have a higher risk of getting Alzheimer's disease, with a stronger association with APOE4, but men with the disease may decline faster.

XX

前頭側頭型認知症

Frontotemporal dementia

Studies have not shown an obvious sex difference in prevalence, although women have been found to have a higher prevalence of *GRN*-related Frontotemporal dementia.



Kodama et al., Trends Mol Med, 2019

パーキンソン病

Parkinson's disease

Men have a higher incidence and prevalence of the disease, and men generally have worse non-motor symptoms (such as cognition and emotion recognition).

XY

ALS

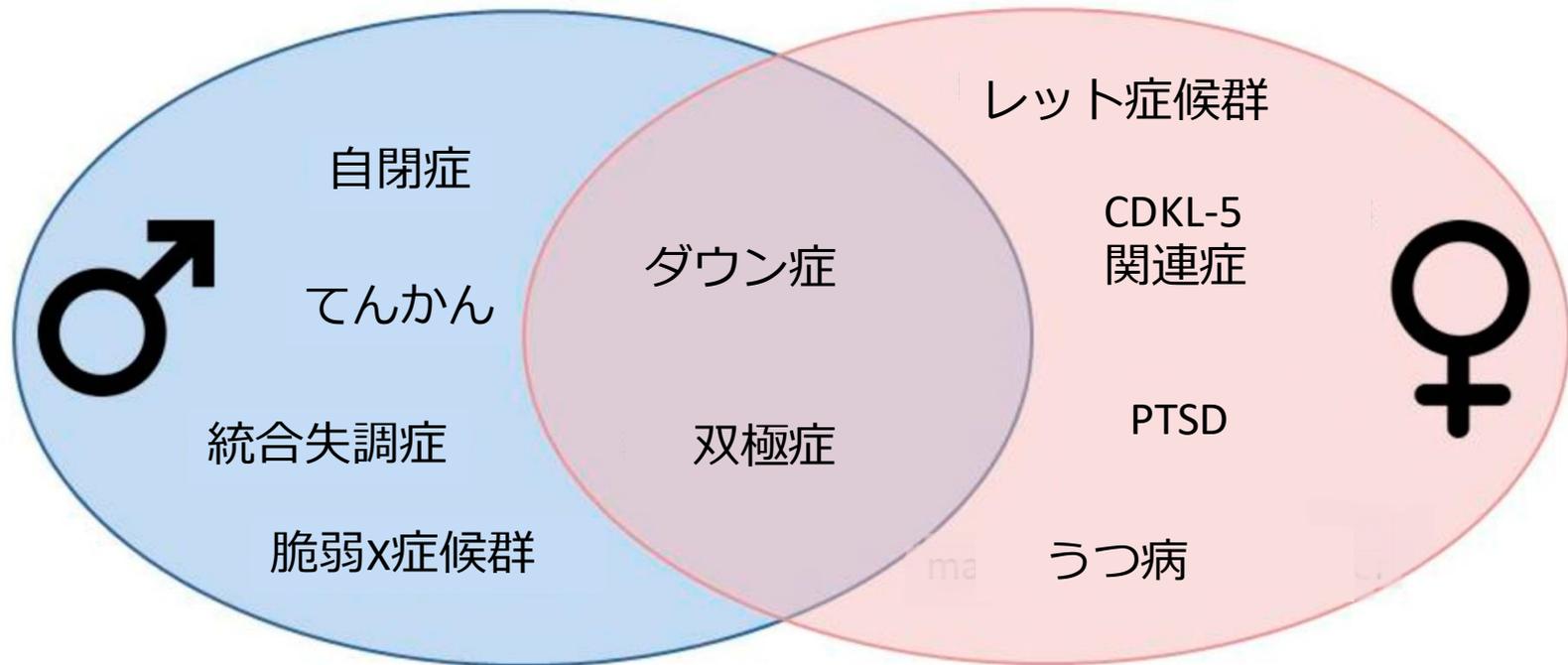
Amyotrophic lateral sclerosis

Men have a higher incidence and prevalence of the disease, but women are associated with poor survival. Women also have a higher prevalence of *C9orf72*-related Amyotrophic lateral sclerosis.

Trends in Molecular Medicine

- 年齢構成を考慮しても認知症は女性の方が多い
- 閉経後のエストロゲン保護作用の低下
- 男性ホルモンは保護作用
- 基礎研究では♂マウスが多く使われる

脳の病気（神経発達症）の性差

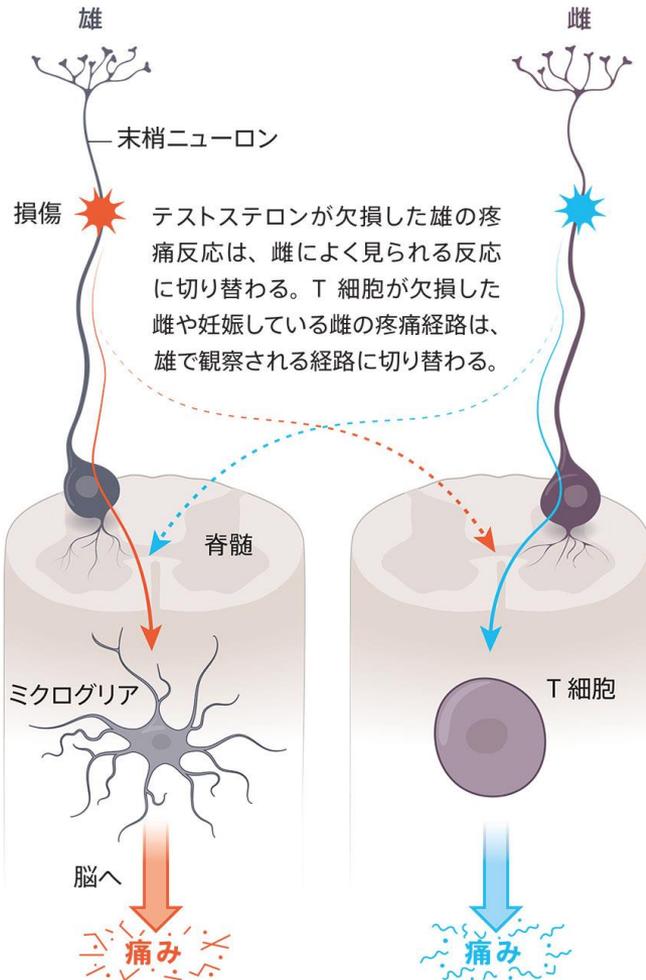


Ziemka-Naolecz et al., Int J Mol Sci, 2023を改変

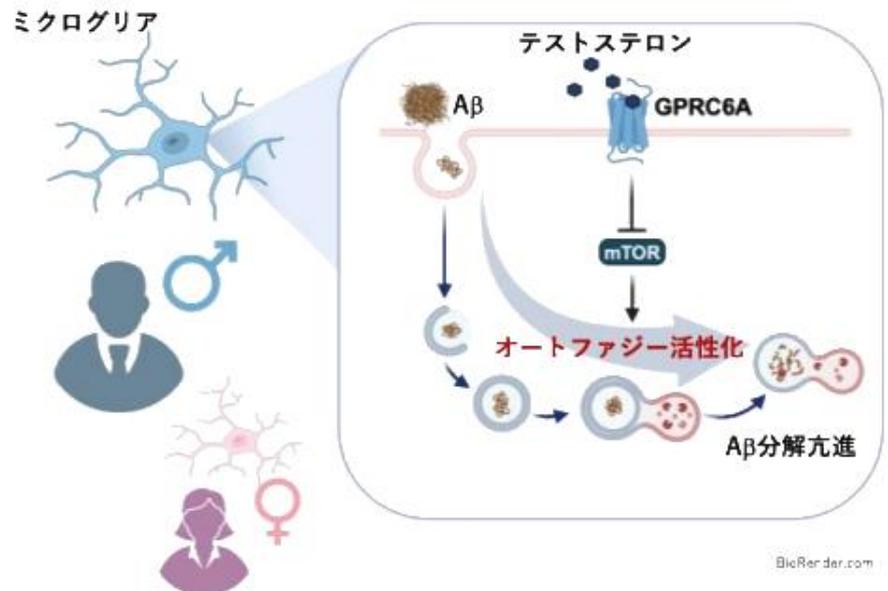
- 発症率や症状の性差
- 例えば自閉症は男児：女児 = 4：1 程度
- 結果として**女児の自閉症が未診断、介入の手が届かない**
- **基礎研究も♂のみ使われ、♀データ不足**

性差医学・医療の重要性 (最近の論文より)

● 痛みの経路の性差



- アルツハイマー病 (AD) の性差 (女性 > 男性)
- 男性ホルモンが、脳内の免疫細胞であるミクログリアに作用し、オートファジーを活性化することによってアミロイドβの蓄積を抑制
- 生物学的な性を考慮したADの予防・治療戦略の開発へ

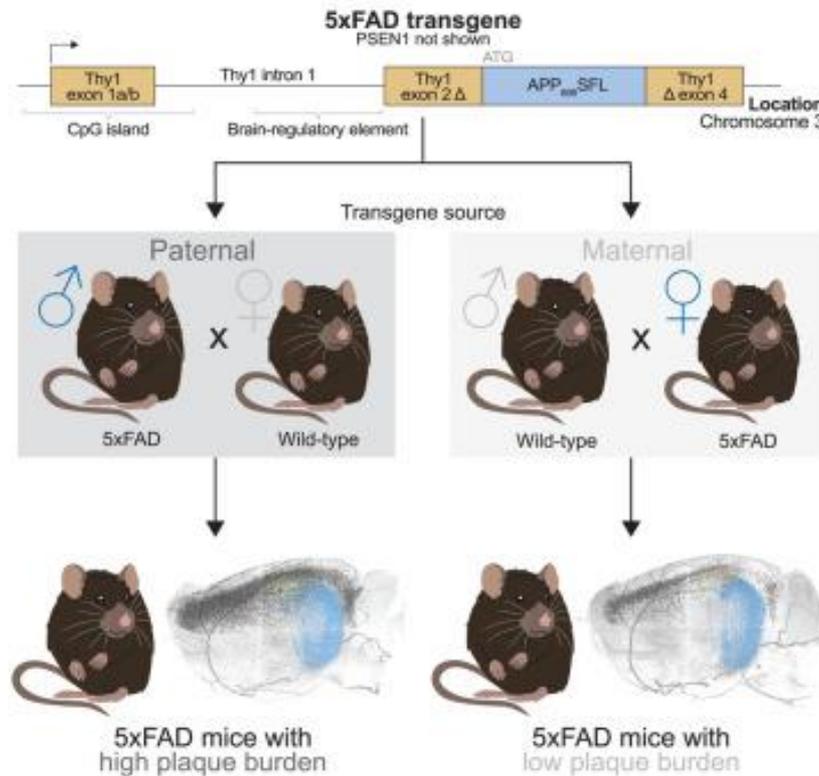


(図1) テストステロンによるオートファジー制御機構

Du, Mizokami, et al., *Adv Science*, 2025
九州大学溝上顕子准教授の成果

「継世代ライフコース」の重要性 (最近の論文より)

- 遺伝的ADモデルマウス (5xFAD) でアミロイドβの蓄積は♀ > ♂
- 変異遺伝子が父方由来の方が、アミロイドβの蓄積が多い



Sasmita et al., *Neuron*, 2025

- 環境ホルモン (ビスフェノールA) の子宮内暴露の影響の性差

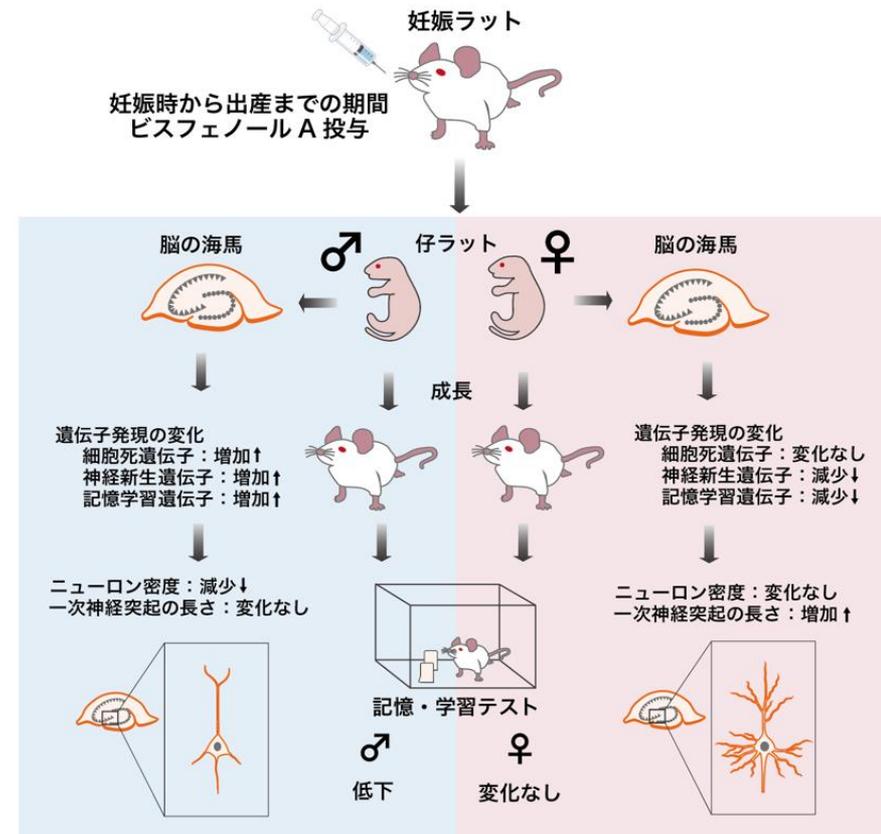
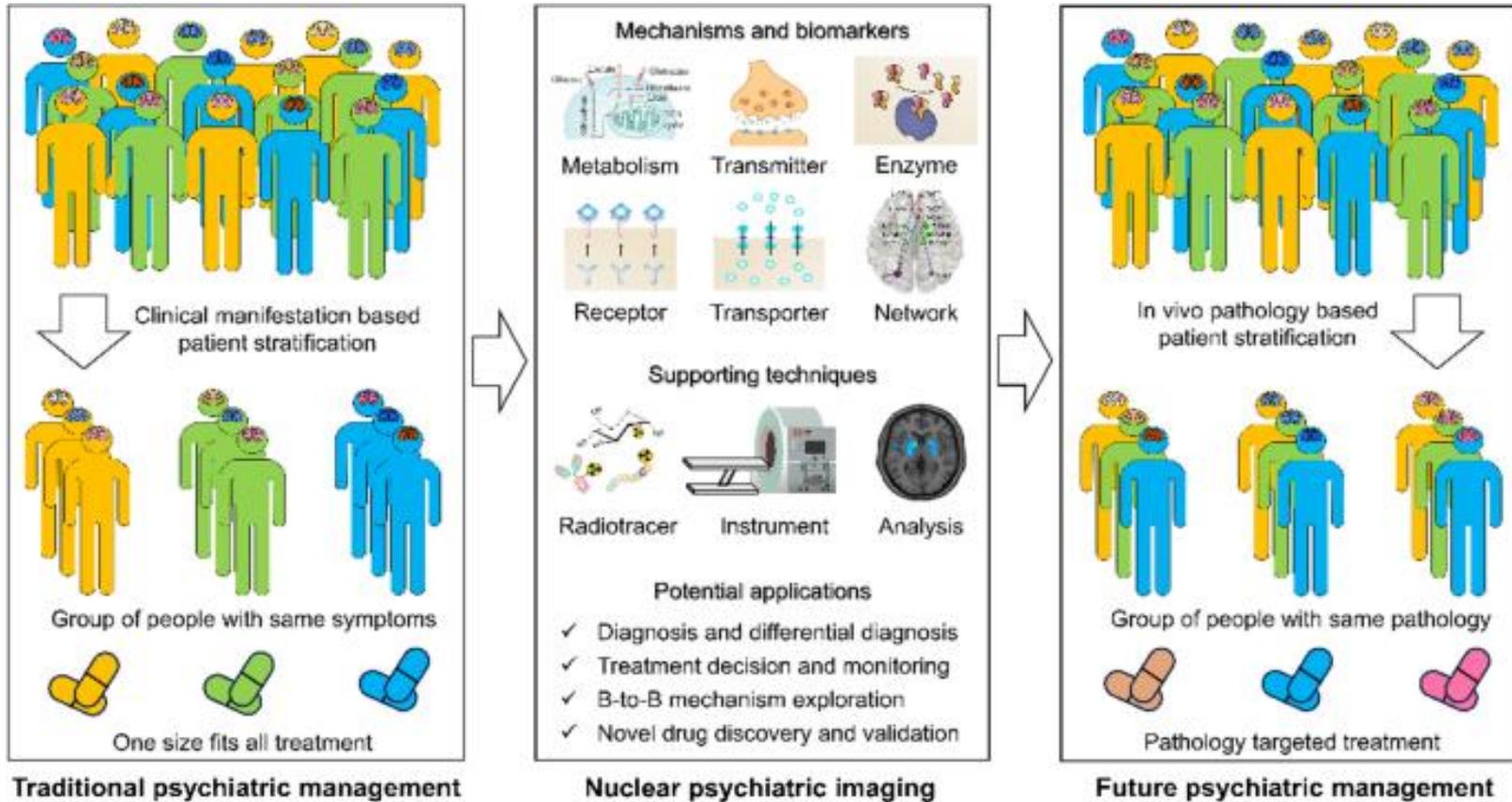


図 1. 妊娠期ビスフェノール A 投与による仔への影響には性差が生じる

Thongkorn et al., *Sci Rep*, 2021;
 Kanlayaprasit et al., *Int J Med Sci*, 2021;
 Kanlayaprasit et al., *Biol Sex Differ*, 2024
 Kasitipradit et al., *Sci Rep*, 2025

メカニズムに基づいた診断・治療戦略



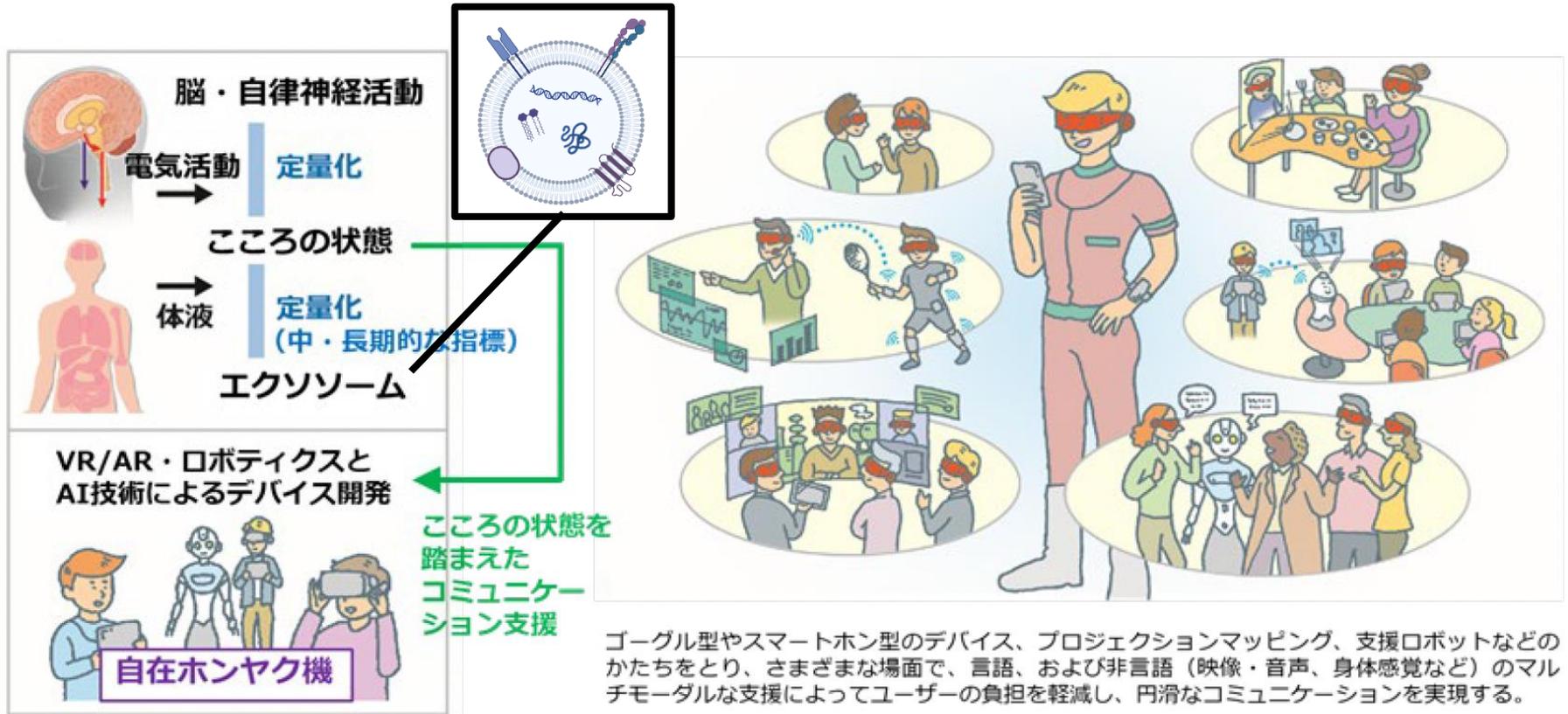
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-023-06519-3>

従来の創薬は症状別にシーズ探索



攻めの予防医療のためにはメカニズムに基づいたバイオマーカーや創薬シーズの探索が重要

神経発達症の層別化マーカーの探索のために



さまざまな場面でコミュニケーションを支援する「自在ホンヤク機」を開発し、多様な人々を包摂する社会をもたらすことを目指す。神経科学・分子生命科学と、VR/AR・ロボット工学の分野の研究者が協力して、こころの状態を定量化する技術を研究する（こころの機序解明）とともに、知覚・認知や運動機能への介入法を研究する（こころの状態遷移）。これらの成果を融合して開発する「自在ホンヤク機」は、個人、個人間、あるいは、数人から数十人程度の小グループを対象としてコミュニケーション支援する（社会実装）。

大規模コホート・バイオバンク事業の重要性

東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)

年	主な出来事
2012	プロジェクト開始
2013	地域住民コホート／出生三世代コホート開始（試料は血清、血漿、尿、DNA、母乳、唾液など）
2015	SNPパネル・1KJPN作成、バイオバンク利活用開始（25年現在総計500万本弱）
2016	地域コホート：80,000人、出生コホート：70,000人達成
2019～2021	JG1～3リリース、JG構築・全ゲノム配列拡張
2022～2023	長鎖ゲノム解析、38KJPN → 100KJPNへ拡大
現在	オミクス解析・予防医療研究に移行

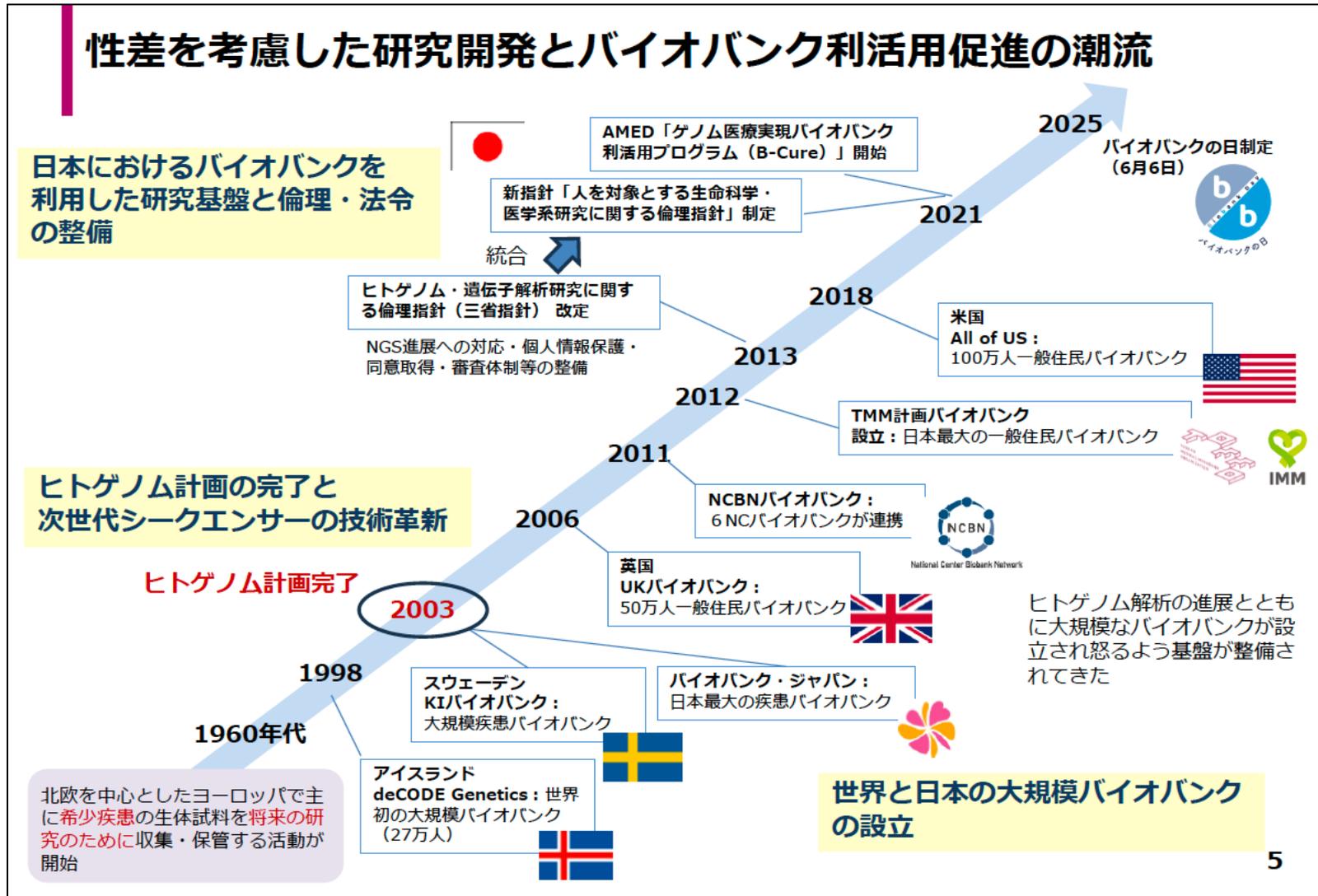
ようやく“収穫期”！

研究活用と将来展望

- 疾患リスク予測と社会実装（心血管、がん、神経疾患など）
- 環境・生活習慣とのG×E解析
- 出生・発達・世代間伝播におけるエピジェネティクス解析
- 神経発達症のバイオマーカー探索に向けた、血液・オミクス・行動データの統合研究
- 国立成育医療研究センター（NCCHD）との連携（2023年に包括連携覚書締結）



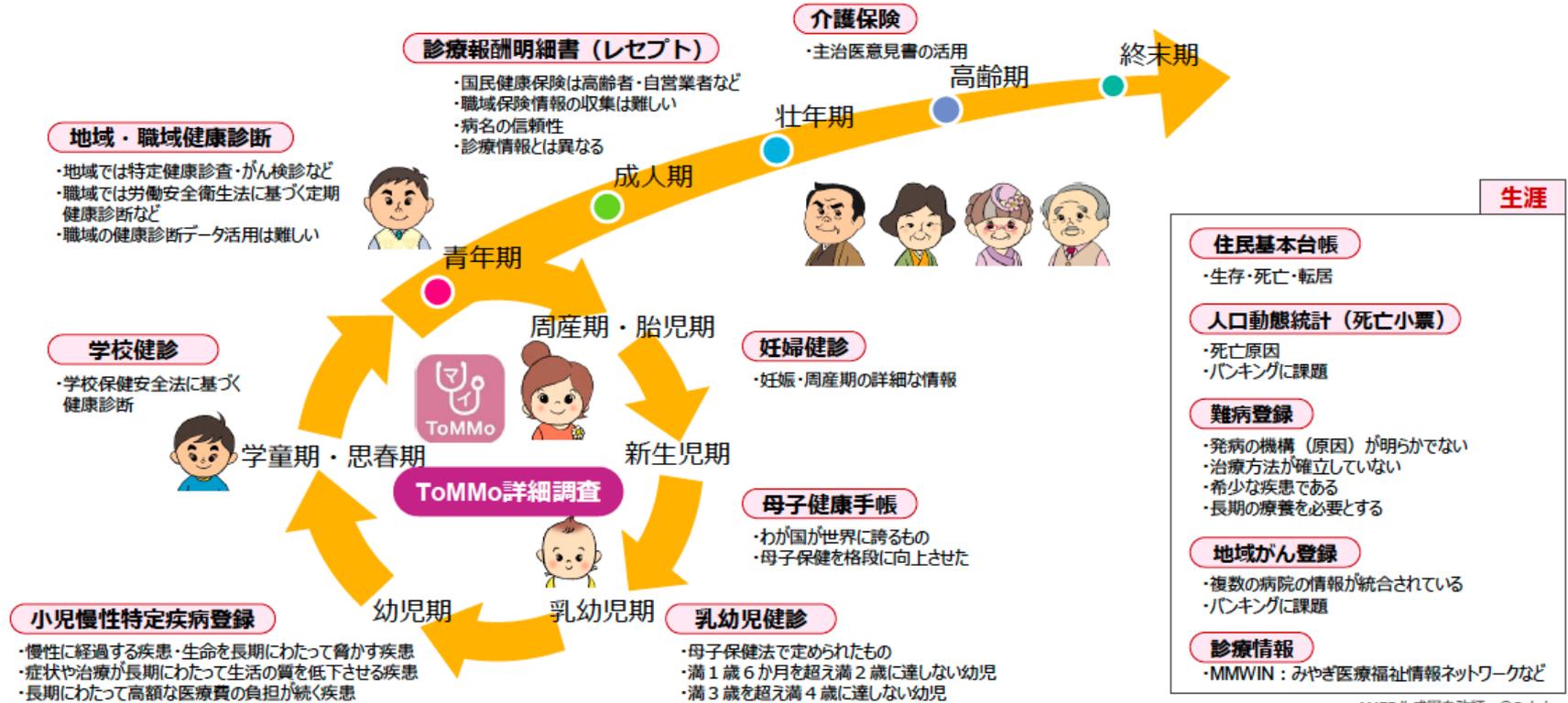
攻めの予防医療のための試料：バイオバンク



大根田絹子教授@ToMMoの第19回日本性差医学・医療学会学術集会ご発表資料を許可を得て掲載

データ活用・連携の重要性

ライフステージに応じた診療情報・公的情報の収集・蓄積
地道な交渉の積み重ねにより公的情報等のリンケージを実現、詳細な縦断的解析が可能に



村上慶子助教@ToMMoの第19回日本性差医学・医療学会学術集会ご発表資料を許可を得て掲載

攻めの予防医療の要は「啓発活動」

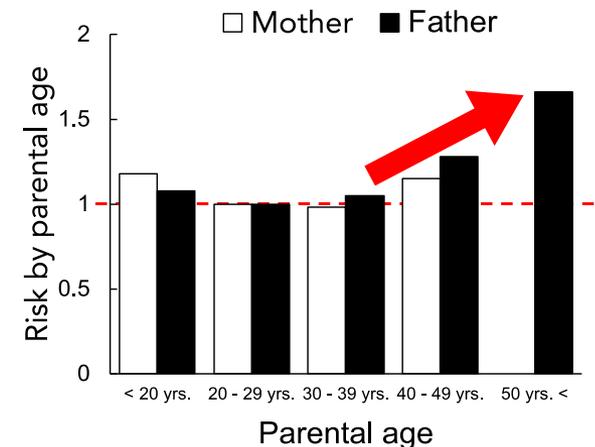
強い根拠	限定的／証拠増加	肯定・否定根拠混在
両親の加齢*	大気汚染	内分泌攪乱物質
早産	免疫的要因（母体感染）**	抗うつ薬（SSRI）
	母体栄養	抗喘息薬（ β アドレナリン受容体拮抗薬）
	農薬	重金属
	妊娠関連合併症	移民の母親
	母体の抗てんかん薬暴露	
	母体の肥満・糖尿病・高血圧	

国民への啓発重要！

<https://www.factor.niehs.nih.gov/2021/5/feature/1-feature-autism>より改変

*両親の加齢では**父親の加齢の影響の方が母親より強い**
 （Sandin et al., *Mol Psychiat*, 2016等、多数の報告あり）
 **子どものワクチン接種のリスクは、フェイク論文が元になったことによるもので否定されている

啓発という点では、そもそも**医学教育における性差医学・医療のカリキュラム化も重要**



攻めの予防医療を目指す性差医学・医療へ

- 雌雄差は「調べてみないとわからない」
 - 基礎研究において雌雄両方の動物を使うことは必須
 - 雄でも行動の個体差は大きい
- 胎仔の雌雄差についても考慮
- 親の雌雄差・次世代への影響の現れ方の雌雄差への考慮
- 脳のモザイク特性：個体差への配慮
- 細胞レベルでの性差：樹立培養細胞が雌・女性由来が多い
 - iPS細胞などを用いることができる場合には、両性の株を比較すべき

- 脳の生後発達や心理的発達に関する性差・ジェンダー差のデータを網羅的に得る必要性
- ゲノムデータ・バイオバンクの活用
- 研究者への啓発：国際誌の動向、「性差があるのではないか？」と疑う
- 医学教育における性差医学・医療のカリキュラム化
- スタートアップ等への波及：フェムテックだけではない
- 市民への啓発：統計的なデータの見方、「差がある≠悪い」ではない