

脳における エストロゲンの見えざる作用 —エストロゲンとアルツハイマー病—

東京大学名誉教授
医療法人社団レニア会アルテミスウイメンズホスピタル理事長
武谷 雄二

はじめに

アルツハイマー病は代表的な進行性の神経変性疾患であり、認知症の主要原因として、その増加は先進各国で社会問題化している。アルツハイマー病の一部は早発性で遺伝性の関与が大きい。これにはアミロイドの前駆物質であるプレセニン(presenilin)の突然変異とか、アポリポ蛋白E(APOE)の異常、特にAPOE4アレルの増加などが指摘されている¹⁾。しかしアルツハイマー病の多くは原因不明であるが、加齢またはエストロゲン作用の低下が密接に関わっていることが多くの研究から明らかにされている。本稿ではエストロゲンとアルツハイマー病との関連について概説する。

エストロゲンの関与を示唆する臨床知見

アルツハイマー病は50歳までは発症率に男女差はないが、閉経を迎える50歳以降に急に女性に多くなり、男性の2～3倍の罹患率となる。また早発閉経を経験すると、アルツハイマー病の発症率が増加する²⁾。年齢とともにアルツハイマー病の罹患率は高まるが、男女の寿命の性差を考慮しても、女性におけるリスクは男性より大きい。ま

た閉経後のアルツハイマー病の女性では正常な女性に比べて血中のエストロゲン濃度が低下している³⁾。エストロゲンの低下は骨のミネラル含量(骨塩量)の減少と関係するが、閉経後のアルツハイマー病患者の骨塩量は同年齢の認知機能が保たれている女性よりも低いといわれている⁴⁾。

エストロゲンとアミロイドβ

アミロイドβは脳内で産生される蛋白質であり、アルツハイマー病の脳に増えてくる老人斑に蓄積している。アミロイドβの蓄積は神経細胞を死滅させ、脳の萎縮、認知症をもたらすと考えられている。低エストロゲン状態では、アルツハイマー病の脳内で蓄積しているアミロイドβがミトコンドリア内で増加し⁵⁾、逆にエストロゲンはアミロイドβを減少させることがマウスで確認されている⁶⁾。またエストロゲンをつくる酵素であるアロマターゼのノックアウトマウスでは脳内のアミロイドβが蓄積する⁷⁾。

ヒトとげっ歯類の研究から、脳内のアロマターゼ活性の低下、脳のエストロゲン含量、アミロイドβの蓄積の関連が示されている⁸⁾。また、アミロイドβを分解する酵素であるネプリライシン(neprilysin)量はアルツハイマー病の患者の海