

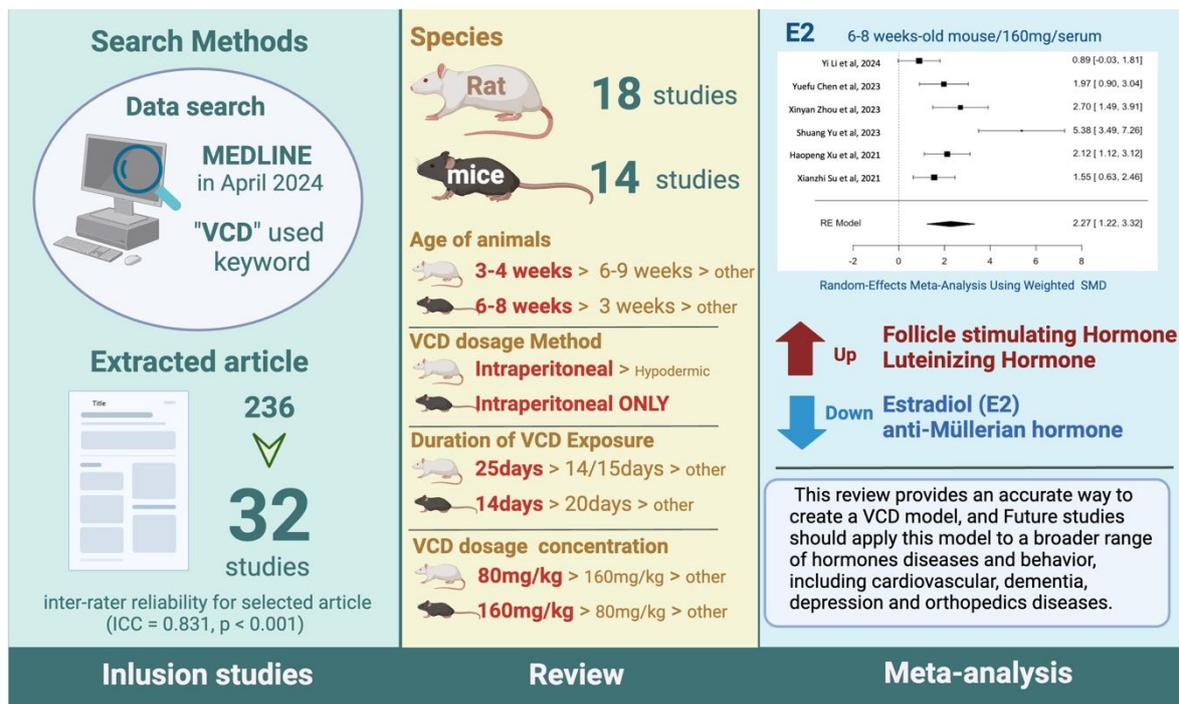
「閉経を再現する動物モデルの重要性」 女性の健康基盤確立へ向けた応用を目指して

【概要】

女性にとって重要なライフイベントである閉経。この時期に起きる体内の変化を科学的に理解することは、健康寿命の延伸や生活の質向上において大変重要です。閉経を再現するための動物実験モデルとして、従来から外科的な卵巣切除術が用いられてきました。しかし、外科的侵襲は卵巣がなくなるという変化から閉経や早期卵巣不全とは異なるモデルとなり、リアリティに欠けています。一方で、化学物質 VCD (4-ビニルシクロヘキサジオキッド) の使用によって、閉経に伴う緩慢なホルモンの減少を再現できることが理解されています。しかし、どの動物が使われているのか、どんな方法で投与されているのか、また体内のホルモンにどのような変化が起きるのか、詳しい情報はまだ十分に明らかになっていません。本研究では、これまでの実験データをまとめて分析し、この化学物質 VCD (4-ビニルシクロヘキサジオキッド) モデルの特性を整理し、女性の健康への応用できる可能性を示しました。

今回、埼玉県立大学大学院 博士前期課程の眞下葵さん、埼玉県立大学 理学療法学科の金村尚彦教授、村田健児准教授らは、北海道大学の岡優一郎助教と協力し、神経細胞の老化プロセスについて、In silico 解析から仮説を見出し、In vivo 研究での検証に成功しました。

本研究の流れと実験データの分析



【研究詳細】

◆研究の背景

閉経に伴うホルモン変動は健康リスクを高め、女性の45～55歳の間に身体的・心理的・代謝的变化を引き起こします。この期間のホルモン変化により、エストラジオール(E2)や抗ミュラー管ホルモン(AMH)が減少し、卵胞刺激ホルモン(FSH)や黄体形成ホルモン(LH)が増加します。こうしたホルモン変動と閉経が引き起こす疾患の関連を解明することは、女性の健康を守る上で重要です。この目的のために、閉経を再現する実験動物モデルが利用されています。

齧歯類は自然に閉経を経験しないため、卵巣摘出(OVX)や化学的誘導(VCD)といったモデルが利用されます。OVXモデルは広く使用されていますが、代謝応答の欠如や、自然な老化環境と異なる点が課題です。一方、VCDモデルは非侵襲的で、E2の減少を段階的に再現することができ、人間の閉経に近いメカニズムを持つとされています。そこで、本研究では、VCDモデルに使用される動物種、投与方法、ホルモン変動について体系的にレビューし、このモデルの特性を明らかにすることを目的としました。

◆方法

本研究では、VCDモデルに関する文献を体系的にレビューしました。2024年4月にMEDLINEを使用して「vinylcyclohexene dioxide」をキーワードとして、網羅的に文献検索を行い、動物実験でVCDを使用した研究を対象に32論文を詳細にレビューしました。この32論文には、ナラティブレビューやシステマティックレビュー論文や培養研究、査読のない論文は除外し、齧歯類を対象としたVCD投与後にホルモン測定を実施した研究を選定しました。

これらの論文から、著者、出版年、動物種、VCDの投与量や期間、ホルモン(エストラジオール[E2]、AMH、FSH、LH)の変動を収集しました。抽出データを基に、ラットとマウスのデータを分けて分析し、標準化平均差を計算しました。そして、投与週齢とE2の関係を解析するための相関解析を実施しました。

◆研究の成果

調査の結果、32論文の実験ではラット6割とマウス4割が使われており、マウスには主に160 mg/kgの量が、ラットには80mg/kgまたは160mg/kgが投与されていました。マウスの場合、15日間の投与が最も一般的で、ラットでは25日間が多い傾向がありました。また、VCDを使ったモデルは、女性ホルモンであるエストラジオール(E2)や卵胞刺激ホルモン(FSH)などの変化を再現することが分かりました。

◆今後の展開

この研究は、女性のライフイベントである閉経を科学的に理解するための重要な一歩であり、閉経期の症状やその予防策を探る医療や創薬の発展につながる可能性があります。また、閉経が女性の健康全体に与える影響を明らかにすることで、健康寿命の延伸や生活の質の向上にも寄与することが期待されています。さらなる研究によって、このモデルをより幅広い医療分野で活用する道が拓かれることが期待されます。

【発表雑誌】

Hormones and Behavior

【論文タイトル】

Hormonal fluctuations in rodent models using 4-vinylcyclohexene diepoxide: A systematic review and meta-analysis

【DOI】

<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2025.105680>

【著者】

眞下葵¹、押田竜河¹、岡優一郎²、川端空¹、高須千晴¹、二瓶孝太¹、小島拓真¹、金村尚彦³、村田健児³

【研究グループ】

1. 埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科
2. 北海道大学 大学院保健科学研究院 保健科学部門
3. 埼玉県立大学 保健医療福祉学部 理学療法学科

【問い合わせ先】

村田 健児

埼玉県立大学 保健医療福祉学部 理学療法学科

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科

TEL: 048-973-4734

E-mail: murata-kenji(アットマーク)spu.ac.jp

以上