

〈4〉更年期障害モデルマウスにおける認知症と骨代謝異常に關与する共通したリスク因子の探索

名古屋大学環境医学研究所近未来環境シミュレーションセンター 溝口 博之

女性は45歳ごろより卵巣機能が急激に低下し、やがて閉経を迎える。この閉経前後の10年間を更年期といい、女性ホルモンの欠乏により、自律神経失調症状、精神神経症状、泌尿生殖器症状などのいわゆる更年期障害が現れる。さらに、女性ホルモンの欠乏は、動脈硬化・高血圧などの循環器系疾患、骨粗鬆症、アルツハイマー病など様々な疾患の要因となっている。我々は、卵巣摘出/慢性拘束ストレス負荷マウスが更年期認知症モデルとして有用であることを報告し、さらに、本モデルマウスを用いて、認知症ならびに骨代謝障害に共通したリスク遺伝子・蛋白としてマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9) を同定した。本研究では、本モデルマウスを用いて更年期障害における MMP-9 の役割を明らかにし、MMP-9 阻害剤の認知症・骨代謝異常に対する治療薬候補としての有用性について検討した。

1. 卵巣摘出/慢性拘束ストレス負荷すると、学習障害および大腿骨の骨密度低下が観察され、さらには、海馬において MMP-9 の活性化が確認された。
2. MMP-9 遺伝子欠損 (MMP-9-KO) マウスに卵巣摘出/慢性拘束ストレス負荷をおこなうと、学習障害は減少する傾向が認められたが、有意なものではなかった。
3. MMP-9-KO マウスに卵巣摘出/慢性拘束ストレス負荷をおこなうと、骨密度低下は有意に抑制された。
4. MMP-9-KO マウスに卵巣摘出/慢性拘束ストレスを行い Nissl 染色法により神経細胞死を検討したところ、野生型マウスの海馬 CA3 領域では神経細胞の減少が確認されたが、MMP-9-KO マウスでは認められなかった。

以上の結果より、MMP-9 は卵巣摘出/慢性拘束ストレス負荷による学習障害および骨代謝異常に共通した因子であることが証明され、MMP 阻害剤が更年期障害の抑制剤として有用である可能性が考えられる。