

令和7年10月29日

報道機関 各位

前臨床アルツハイマー病モデルの長期記憶が卵巣摘出で改善： 卵巣機能とアルツハイマー型認知症の意外な関係

■ ポイント

- ・前臨床期アルツハイマー型認知症 (AD) モデル (App^{NL-G-F} マウス)^(※1)を用いて、卵巣機能がその病態に与える影響を明らかにしました。
- ・閉経モデルとされる卵巣摘出^(※2)により前臨床期 AD モデルマウスだけでなく野生型マウスでも記憶機能や病理像の一部に改善が認められました。
- ・これらの成果は、アルツハイマー病などの加齢に伴う性特異的な病態に対する新たな視点をもたらすものであり、それらの予防・治療戦略の開発に貢献することが期待されます。

■ 概要

富山大学学術研究部医学系の藤井一希助教と高雄啓三教授は、名古屋市立大学大学院医学研究科の齊藤貴志教授、理化学研究所脳神経科学研究センター 神経老化制御研究チームの西道隆臣チームリーダー(当時)と共に、アルツハイマー病の前臨床段階を再現するマウスに卵巣摘出を行うと、不安様行動の亢進や記憶機能の低下が改善されることを明らかにしました。さらに、野生型マウスでも病態軽減効果が認められ、卵巣摘出により加齢に伴う記憶機能の低下やアミロイド β ^(※3)の沈着が軽減することを見いだしました。本成果は、閉経や加齢に伴うアルツハイマー病を初めとする病態の性特異的なリスクを理解し、予防や治療戦略を考える上で重要な知見となることが期待されます。

本研究成果は、「Scientific Reports」に 2025 年 10 月 28 日(火)(日本時間)に掲載されました。

■ 研究の背景

アルツハイマー型認知症 (AD) は高齢化社会における最大の課題のひとつであり、特に女性は男性より発症のリスクが高いことが知られています。進行性の疾患である AD の早期治療・予防法の確立が急務ですが、発症の前段階とされる前臨床期の性特異的な病態に関しては多くのことが明らかになっていません。そのため、性特異的な AD の予防・治療法開発に必要な早期の性特異的な AD 病態を模倣するモデルが求められていました。

■ 研究の内容・成果

本研究では、前臨床期アルツハイマー型認知症モデル (App^{NL-G-F} マウス) と閉経モデルである卵巣摘出を組み合わせることで AD 前臨床期における卵巣機能の役割を解析しまし

た。卵巣摘出によって野生型マウスでは体重増加や協調運動性の低下、社会性行動の減少などが見られましたが、 App^{NL-G-F} マウスでは卵巣摘出によるこれらの変化は認められませんでした。また、卵巣摘出により App^{NL-G-F} マウスで亢進していた不安様行動の低下や、恐怖文脈条件付け試験^(※4)における記憶の低下が改善されることが明らかになりました(図 1)。さらに、驚くべきことに卵巣摘出は野生型マウスにおいても、長期記憶を増強し、加齢に伴うアミロイドβ沈着も軽減される傾向が確認されました(図 2)。卵巣摘出がどのようなメカニズムを介して認知機能やアミロイド病態に影響を与えるのかは今後更なる検討が求められますが、性特異的な AD 病態の理解に本モデルは新たな視点を与えるものであると考えられます。

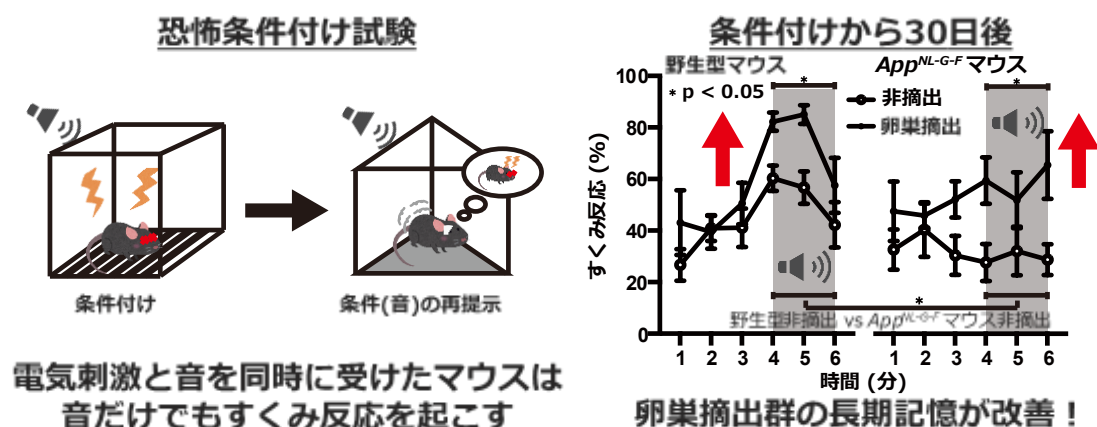
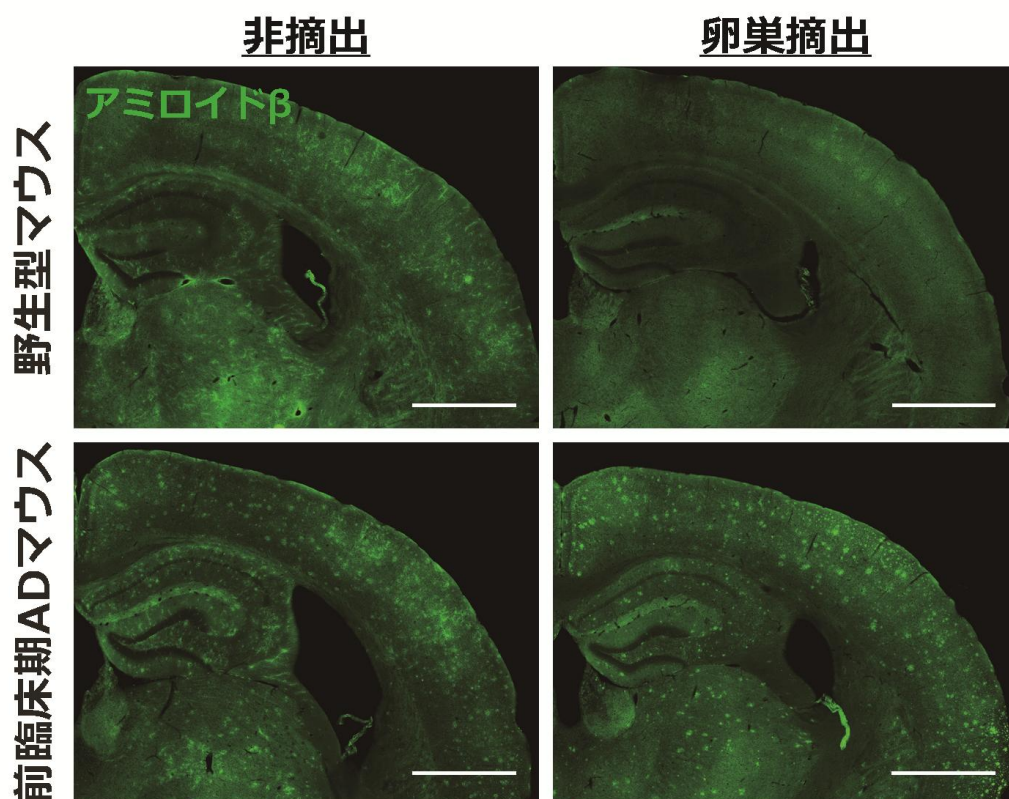


図 1 卵巣摘出により記憶機能の改善

卵巣摘出を実施すると、 App^{NL-G-F} マウスと野生型マウスともに、認知機能を評価する恐怖条件づけ試験において、約 1 ヶ月後のテストにおいて、長期記憶の増強が認められました。



加齢によるアミロイド沈着が卵巣摘出で軽減

図 2 卵巣摘出は加齢によるアミロイド β の沈着を低減する

卵巣摘出は App^{NL-G-F} マウスにおけるアミロイド β 沈着には影響を与えなかったが、野生型マウスの加齢に伴うアミロイド β 沈着には抑制的に作用しました。

■今後の展開

今回の研究は、一般的には AD リスクと考えられる閉経を模倣する卵巣摘出が、むしろ前臨床期 AD では保護的に働くことを示唆するものです。今回の結果は、進行性の疾患である AD と加齢に伴う卵巣機能の変化が複雑に影響し合う可能性を示唆するものであり、女性におけるアルツハイマー病の発症リスクと卵巣ホルモンの関係に新たな視点を与えるものです。今後、卵巣機能がどのようなメカニズムを通じて認知機能やアミロイド病態に影響を与えるのかを解明していくことが求められます。また、今回の成果は、閉経や加齢に伴う女性特有のアルツハイマー病の病態の理解に貢献するだけでなく、性別に関わらず特定の因子が前臨床期からの病態の移行に予防的に働く可能性を示唆しています。これらの知見はアルツハイマー病の予防や治療の新たな方策を検討する上で、重要な基盤となると期待されます。

【用語解説】

※1 前臨床期アルツハイマー型認知症 (AD) モデル (*App^{NL-G-F}* マウス)

ヒト化したアミロイド前駆体タンパク質遺伝子に遺伝性アルツハイマー病の遺伝子変異を導入した遺伝子組換えマウス。ヒトの前臨床期のアルツハイマー病に近いアミロイド β 蓄積を示すモデルとして用いられています。

※2 卵巣摘出

マウスの卵巣を外科手術で取り除く処置。卵巣から分泌される女性ホルモンが急激に減少するため、閉経後の女性の体内環境を模倣するモデルとされます。

※3 アミロイド β

アルツハイマー病患者の脳内に蓄積するたんぱく質。アルツハイマー型認知症発症の原因の1つだと考えられています。

※4 恐怖文脈条件付け試験

マウスに音、場所など、それ自体では恐怖反応を誘導しない条件刺激と、電気ショックなどの恐怖反応を誘導する非条件刺激を提示すると、両者の関連を学習し、非条件刺激のみで恐怖反応であるすくみ反応を示すようになります。この行動を利用して、記憶や学習といった認知機能を評価する試験。

【論文詳細】

論文名：

Ovariectomy attenuates phenotypes related to Alzheimer's disease in a preclinical mouse model and in C57BL/6J mice

(卵巣摘出は前臨床期アルツハイマー型認知症モデルと C57BL/6J 系統マウスのアルツハイマー様表現型を減弱する)

著者：

Kazuki Fujii, Yumie Koshidaka, Yuko Yanagibashi, Mayumi Adachi, Mina Matsuo, Kimihiro Kimura, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Keizo Takao* (* corresponding author)

(藤井一希、腰高由美恵、柳橋裕子、安達真由美、松尾美奈、木村公洋、齊藤貴志、西道隆臣、高雄啓三*) (* 責任著者)

掲載誌：Scientific Reports

DOI：10.1038/s41598-025-20006-9

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部医学系 行動生理学講座 教授 高雄啓三

TEL：076-434-7171(直通) Email：takao@cts.u-toyama.ac.jp