

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18629

研究課題名（和文）エストロゲンによるNrf2活性化に着目した閉経後メタボリック症候群の治療戦略

研究課題名（英文）Treatment Strategies for Postmenopausal Metabolic Syndrome Focusing on Nrf2 Activation by Estrogen

研究代表者

成味 恵（Narumi, Megumi）

浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：50594321

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：今回の研究では、閉経後メタボリック症候群をテーマとした。用いたマウスモデルは今まで報告のある卵巣摘出によるものではなく、VCD投与によって徐々に卵巣機能の低下が起こる自然閉経に最も近いモデルであった。このモデルを活用して、閉経後にメタボリック症候群の基盤病態である内臓脂肪細胞の肥大化が起こる時期とその経時変化、またその経時的なエストロゲン濃度を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の新規性は、卵巣摘出によらない自然閉経に近い閉経モデルマウスを用いて、閉経後メタボリック症候群の研究に着手した点である。今までは卵巣摘出による閉経マウスモデルしかなく、自然閉経にある周期閉経を再現できるマウスモデルはなかった。本研究でVCDマウスモデルは閉経後の経時変化を脂肪細胞で検討できることを明らかにし、またその経時的変化と血中エストロゲン濃度は相関しないことも明らかにした。今後の閉経後メタボリック症候群についての研究の発展に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The theme of this study was postmenopausal metabolic syndrome. The mouse model used in this study was not the ovariectomized model that has been reported in the past, but a model that most closely resembles spontaneous menopause, in which VCD administration causes a gradual decline in ovarian function. By utilizing this model, we clarified the timing and temporal changes of visceral adipocyte hypertrophy, which is the basic pathology of the metabolic syndrome after menopause, as well as its temporal changes in estrogen levels.

研究分野：閉経とメタボリック症候群

キーワード：エストロゲン 閉経 メタボリック症候群 内臓脂肪

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

4-ビニルシクロヘキサンジエポキシド (VCD) は原子卵胞と一次卵胞に選択的に作用し、卵胞を閉鎖させることから徐々にエストロゲン値が低下するため、閉経移行期が存在する。このことから現時点で最も自然閉経に近いマウスモデルと言われる。また、従来の卵巣摘出モデルの多くは、閉経による脂肪組織への変化を卵巣摘出後 12 週で検討しているが、VCD モデルで脂肪細胞に着目した検討はない。

脂肪細胞肥大化因子には、エネルギー過多による肥満とエストロゲン欠落が知られる。エストロゲン欠落による具体的な要因としては、リポ蛋白リパーゼ活性の上昇や、内臓脂肪組織中のコルチゾール/コルチゾンの上昇がマウス脂肪細胞やヒト脂肪組織を用いた検討で指摘されている。

2. 研究の目的

今回の研究目的は、VCD 閉経マウスモデルを用いて閉経後の脂肪細胞肥大化を経時的に検討することとした。

3. 研究の方法

雌マウスへエストロゲンフリー餌を与え、VCD 群とコントロール群の 2 群にわけ、それぞれ閉経後 12 週、16 週、20 週の 3 群にわけた。VCD 群は VCD、コントロール群は sesame oil を 20 日間連日腹腔内投与し、腔細胞診で月経状態を確認した。血清 E2 値は質量分析法で測定し、病理切片で卵胞の有無を確認し、子宮周囲脂肪細胞面積を測定し、各群間で比較した。

4. 研究成果

マウスの体重も摂餌量も両群で差はなかった (図1)。血清E2値と卵胞の有無の検討では、3群とも2群間で差はなく、特にコントロール群のE2値は非常にばらつきがあり、血清E2値が閉経状態を反映しているとは言えなかった (図2)。卵胞の有無では、VCD群は想定通り全例で卵胞消失を確認、しかしコントロール群でも15例中2例に卵胞消失

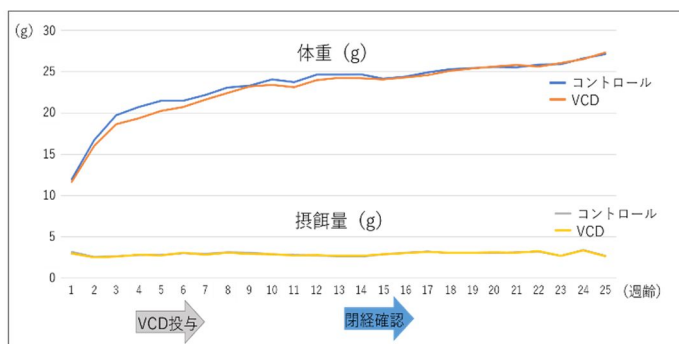


図1 マウス体重・摂餌量推移

は、3群とも2群間で差はなく、特にコントロール群のE2値は非常にばらつきがあり、血清E2値が閉経状態を反映しているとは言えなかった (図2)。卵胞の有無では、VCD群は想定通り全例で卵胞消失を確認、しかしコントロール群でも15例中2例に卵胞消失

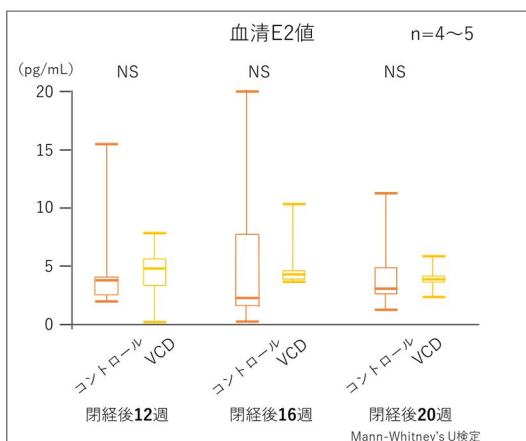


図2 血清エストロゲン値

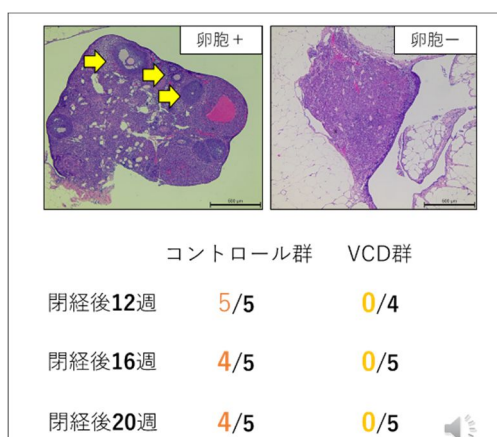


図3 卵胞の有無

を認めた (図3)。子宮周囲脂肪組織重量も脂肪細胞面積も閉経後12週では2群間に差はなかったが、閉経後16週以降は重量と細胞面積ともにVCD群で高い傾向がみられた (図4)。血清E2値と脂肪細胞面積との相関はなかったが、卵胞の有無別に脂肪細胞面積を比較すると、有意差はなかったが卵胞なしで脂肪細胞面積が大きい傾向であった (図5)。

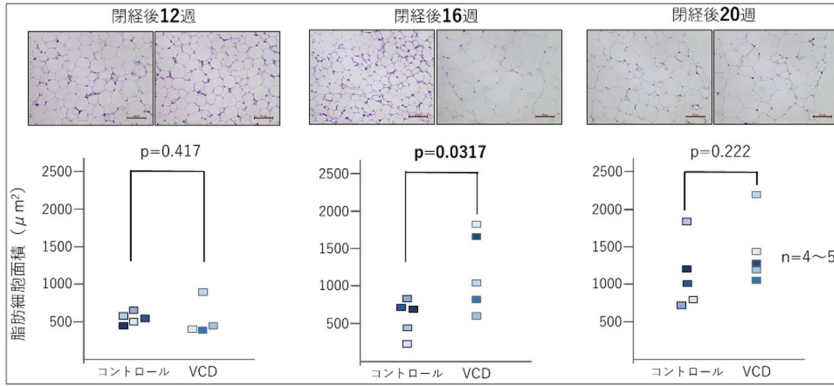


図4 子宮周囲脂肪細胞面積の2群間比較

間を要すると考えられた。そこから当モデルは、閉経による血中エストロゲン低下から脂肪細胞肥大化までの脂肪組織内で起きている経時的变化を検討し得る可能性があると考えた。血清E2値は卵胞±とも脂肪細胞面積とも相関はなく、脂肪細胞面積に影響を与えるエストロゲン欠落を、血清E2値だけで説明することは困難であると考えられた。

VCDモデルでは、エストロゲンの前駆物質であるアンドロステンジオンが残存しているため、血中エストロゲン値の低下が緩徐であり、卵巣摘出モデルより閉経による変化出現まで時

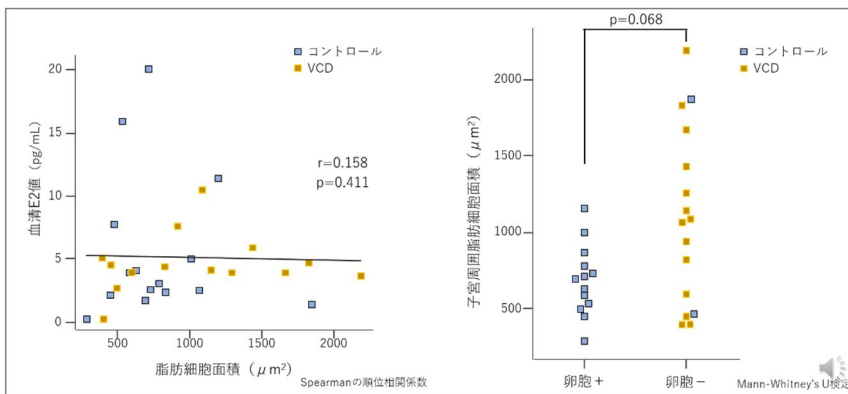


図5 脂肪細胞面積と血清エストロゲン値・卵胞の有無

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kitamoto Mei, Narumi Megumi, Oda Tomoaki, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Pregnancy complicated by neurofibromatosis type 1 in a patient with a history of massive spontaneous hemothorax: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research in Pregnancy	6. 最初と最後の頁 121 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14390/jsshp.HRP2022-006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Megumi, Tsuchiya Kenji J., Yaguchi Chizuko, Furuta-Isomura Naomi, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Suzuki Misako, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Itoh Toshiya, Matsuya Madoka, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Placental pathology predicts infantile neurodevelopment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06300-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jain Divyanu, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Furuta-Isomura Naomi, Yaguchi Chizuko, Uchida Toshiyuki, Suzuki Kazunao, Kanayama Naohiro, Itoh Hiroaki, Tamura Naoaki	4. 巻 53
2. 論文標題 Inhibitory effects of amniotic fluid on the activated protein C anticoagulation system in maternal plasma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 208 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11239-021-02513-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Misako, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Ueda Megumi, Furuta-Isomura Naomi, Matsumoto Masako, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Itoh Toshiya, Matsuya Madoka, Narumi Megumi, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Mochizuki Kazuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparative Analysis of Gene Expression Profiles in the Adipose Tissue of Obese Adult Mice With Rapid Infantile Growth After Undernourishment In Utero	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.818064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda Tomoaki, Tamura Naoaki, Ide Rui, Itoh Toshiya, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Furuta-Isomura Naomi, Yaguchi Chizuko, Uchida Toshiyuki, Suzuki Kazunao, Itoh Hiroaki, Kanayama Naohiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Consumptive Coagulopathy Involving Amniotic Fluid Embolism: The Importance of Earlier Assessments for Interventions in Critical Care	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e1251 ~ e1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000004665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimura Ryo, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Narumi Megumi, Furuta-Isomura Naomi, Oda Tomoaki, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Suzuki Kazunao, Sugimura Motoi, Kanayama Naohiro, Itoh Hiroaki	4. 巻 17
2. 論文標題 Comparison of three classification systems of Prepregnancy Body Mass Index with Perinatal Outcomes in Japanese Obese Pregnant Women: A retrospective study at a single center	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 2002 ~ 2012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.47076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 成味 恵, 高橋 一広, 山谷 日鶴, 清野 学, 山内 敬子, 太田 剛, 高橋 俊文, 倉智 博久, 永瀬 智	4. 巻 28
2. 論文標題 閉経後女性の内臓脂肪における脂肪細胞サイズと酸化ストレス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 242-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 平野 まどか, 渡邊 憲和, 成味 恵, 出井 麗, 深瀬 実加, 高橋 可菜子, 山内 敬子, 堤 誠司, 永瀬 智	4. 巻 39
2. 論文標題 エジンバラ産後うつ病評価票を用いた、合併症妊娠を含めた妊娠関連項目と周産期うつ病の関連の解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 山形医学	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 向 亜紀, 成味 恵, 中山 毅, 菊池 卓	4. 巻 11
2. 論文標題 術前に鑑別し得た骨盤腹膜子宮内膜症性嚢胞の1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 静岡産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 51-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 成味恵
2. 発表標題 VCD閉経マウスモデルを用いた子宮周囲脂肪細胞面積の検討
3. 学会等名 日本産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 友理, 成味 恵, 平野 まどか, 渡邊 憲和, 渡邊 真理子, 出井 麗, 山内 敬子, 永瀬 智
2. 発表標題 DVDを用いた受動的的心理教育がエジンバラ産後うつ病評価票スコアへ与える効果
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原 回海勇, 成味 恵, 堀越 義正, 田村 直顕, 川合 健太, 松本 雅子, 幸村 友季子, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
2. 発表標題 低置胎盤症例に対する分娩時出血量の検討
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北本 愛依, 成味 恵, 藤原 回海勇, 川合 健太, 松本 雅子, 幸村 友季子, 磯村 直美, 田村 直顕, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
2. 発表標題 血管脆弱性への管理を要した神経線維腫症1型合併妊娠の一例
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成味 恵, 上田 めぐみ, 井出 瑠衣, 山内 敬子, 松本 雅子, 松家 まどか, 柴田 俊章, 内田 季之, 谷口 千津子, 永瀬 智
2. 発表標題 子宮体がんサバイバーの内臓脂肪量変化の検討
3. 学会等名 日本女性医学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成味 恵, 山谷 日鶴, 永瀬 智
2. 発表標題 未分化胚細胞腫を発症したX染色体長腕欠失症候群の一例
3. 学会等名 日本女性医学学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平野 まどか, 成味 恵, 渡邊 憲和, 山谷 日鶴, 堤 誠司, 永瀬 智
2. 発表標題 エジンバラ産後うつ病評価票を用いた産後うつ病発症リスク因子の解析
3. 学会等名 東北連合産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Megumi Narumi, Kazuhiro Takahashi, Hizuru Yamatani
2. 発表標題 Oxidative stress in the visceral fat is elevated in postmenopausal women
3. 学会等名 北米閉経学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 成味恵、小田智昭、伊東宏晃	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 372
3. 書名 分娩・産褥期の正常と異常/周産期感染症	

1. 著者名 成味恵、伊東宏晃	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 722
3. 書名 【周産期の薬】産科編 疾患に対する薬剤の選び方・使い方・注意点	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------