ISSN 0912-8921

Official Journal of
The Japan Society
for Biomedical Gerontology

50
No.3
2026

BIOMEDICAL GERONTOLOGY
基礎老化研究

特集企画「老化と性差」

特集企画　**老化と性差**

総　説
- **関節恒常性破綻と性差：老化制御機構の再考**
  山本　瀬菜、原　麻里絵、飯島　弘貴
- **生殖細胞が脊椎動物の寿命・老化の性差生み出す**
  阿部　耕太、石谷　太
- **性ホルモンが関与する痛みの性差形成機構**
  木口　倫一、久保田　桃
- **テストステロンを介したミクログリアオートファジー制御とアルツハイマー病の性差**
  溝上　顕子

学生優秀発表賞受賞記念文
- **第49回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞を受賞して**
  小熊　亮佑

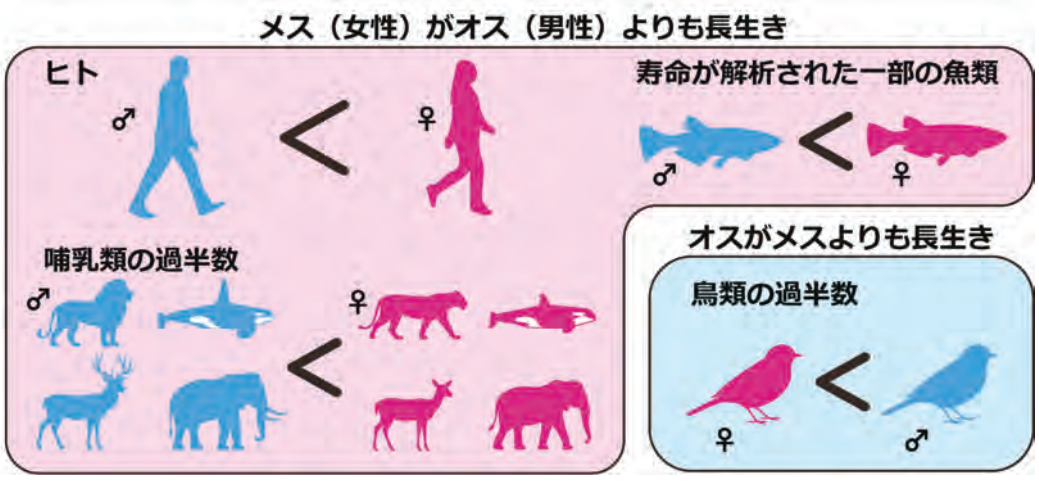
学生優秀発表賞受賞記念文
- **海馬血流のニコチン性コリン作動性調節：雌雄ラットの比較**
  黒川　巴那、鍵谷　方子、内田　さえ

学生優秀発表賞受賞記念文
- **第49回日本基礎老化学会　寄稿文**
  辻　諒介

学生優秀発表賞受賞記念文
- **第49回日本基礎老化学会大会学生優秀発表賞を受賞して**
  戸松　莉子

シンポジウム抄録
- **第47回日本基礎老化学会シンポジウム**

大会報告
- **第49回日本基礎老化学会大会開催報告**
  町田　修一



様々な動物における寿命の性差

日本基礎老化学会 ・ Japan Society for Biomedical Gerontology

基礎老化研究

50 巻　第3号 (2026 年)

日本基礎老化学会会誌

編集委員会委員長：　木村　展之　岡山理科大学　獣医学部　獣医保健看護学科
〒 794-8555　愛媛県今治市いこいの丘 1 － 3

編集委員会委員：　赤木　一考　富山大学　和漢医薬学総合研究所　未病分野
〒 930-0194　富山県富山市杉谷 2630

石井　恭正　東海大学　医学部　分子生命科学
〒 259-1193　神奈川県伊勢原市下糟屋 143

板倉　陽子　東京都健康長寿医療センター研究所　加齢変容研究チーム
〒 173-0015　東京都板橋区栄町 35 － 2

伊藤　孝　理化学研究所　環境資源科学研究センター
〒 351-0198　埼玉県和光市広沢 2 番 1 号

澁谷　修一　山陽小野田市立山口東京理科大学　薬学部　薬学科　再生医療学分野
〒 756-0884　山口県山陽小野田市大学通 1 － 1 － 1

多田　敬典　至学館大学　健康科学部　栄養科学科
〒 474-8651　愛知県大府市横根町名高山 55

橋本　理尋　旭川医科大学　学長付
〒 078-8510　北海道旭川市緑が丘東2条1丁目 1 番 1 号

藤田　泰典　東京都健康長寿医療センター研究所　老化制御研究チーム
〒 173-0015　東京都板橋区栄町 35 － 2

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

vol. 50 No.3 2026

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

Editor-in Chief:　Nobuyuki Kimura　Department of Veterinary Associated Science, Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science 1-3 Ikoinooka, Imabari, Ehime 794-8555, JAPAN

Editors:　Kazutaka Akagi　Institute of Natural Medicine, University of Toyama 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-0194, Japan

Takamasa Ishii　Department of Molecular Life Science Tokai University School of Medicine 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, JAPAN

Yoko Itakura　Research team for Aging Science, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

Takashi Ito　RIKEN Center for Sustainable Resource Science 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, JAPAN

Shuichi Shibuya	Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City University, Sanyo Onoda, Yamaguchi 1-1-1 Daigakudori, Sanyo Onoda, Yamaguchi 756-0884, Japan
Hirobumi Tada	Department of Nutrition, Faculty of Wellness, Shigakkan University 55 Nakoyama, Yokonemachi, Obu, Aichi 474-8651, JAPAN
Michihiro Hashimoto	Office of the President, Asahikawa Medical University 1-1-1 Midorigaoka Higashi-2-jyo, Asahikawa, Hokkaido 078-8510, JAPAN
Yasunori Fujita	Research Team for Functional Biogerontology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-0015, JAPAN

【日本基礎老化学会賛助会員一覧】

下記の諸団体が賛助会員として本学会を支えています。

賛助会員は随時募集しております。事務局にお問い合わせください。

あなたの会社も老化研究を支えてみませんか？入会をお待ちしています。

賛助会員

ココロカ株式会社

東洋レヂン株式会社

株式会社ニッスイ

(株)ファンケル総合研究所

不二製油株式会社

マルサンアイ株式会社

（50 音順）

広告掲載のご案内

平素より、賛助会員として本学会の活動を支えていただき、心から感謝申し上げます。

さて、当学会では、学会運営の活性化を図るべく、会誌「基礎老化研究」の充実を進めております。

つきましては、賛助会員の皆様の広告掲載を積極的に行っていきたいと考えております。ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

広告掲載の要領は以下の通りとなります。

『基礎老化研究』（年３回）発行（全号掲載可）

広告原稿は doc. pdf. ppt. jpg. tif. 等のファイルで
下記の事務局までメールまたは CD-R 等の媒体でお送り下さいますようお願い申し上げます。

〒 100-0003
東京都千代田区一ツ橋　1-1-1　パレスサイドビル 9F
（株）毎日学術フォーラム内（委託）
日本基礎老化学会事務局
TEL：03-6267-4550
FAX：03-6267-4555
E-mail：secretariat@jsbmg.jp

また、何かご質問等ございましたら、
メールにてご連絡いただけますよう重ねてお願い申し上げます。

今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

日本基礎老化学会事務局

高電位の威力

電圧のみをかける「交流高圧電界」で、身体全体を包み込むようにして治療を。

1/fゆらぎの可能性

1/fゆらぎの原理を電位治療に応用（特許取得:特許番号4179625号）。

カラダだけでなく、ココロにもやすらぎと癒しを。

「レガシス プラス」は、厚生労働省により
登録された認証機関から管理医療機器
クラスⅡの医療機器として認証を得ています。
医療機器認証番号：218AGBZX00077000



LEGACIS 低周波・電位・温熱組合せ家庭用医療機器

ココロカ株式会社はアスリートの健康管理をサポートします。

COCOROCA

ココロカ株式会社 http://www.cocoroca.co.jp/

〒140-0001　東京都品川区北品川4-7-35 御殿山トラストタワー11F

お客様センター：03-6711-9305 FAX:03-6711-9325　受付時間：月～金 9:30～18:00（土・日・祝日・弊社特別休業日を除く）

SOMANIKS®
Catch The Voice Of SKIN



施術の続きは、ご自宅でも続きます。

Microcone Care Service

マイクロコーンケア・サービス

マイクロコーンケアとは、微細突起状のマイクロコーンを皮膚に貼ることで刺激が発生し、筋肉や関節の痛みの緩和・改善を目的に作られた治療法です。

予後用

SOMACEPT® myo





1箱10個入り　　ソマセプトミオ マイクロコーン拡大写真

医療機器製造販売届出番号　22B3X10002000001
特許　第4829166号　接触針／ドイツ特許 Patents
Nr.10 2008 014 503 Akupunkturnadel（接触針）
27.07.2017 ／アメリカ特許 Application No.12053151
ACUPUNCTURE NEEDLE（接触針）

予防用

SOMARESON® hem





1箱10個入り　　ソマレゾンヘム マイクロコーン拡大写真

医療機器製造販売届出番号　22B3X10002000002
特許　第4829166号　接触針／ドイツ特許 Patents
Nr.10 2008 014 503 Akupunkturnadel（接触針）
27.07.2017 ／アメリカ特許 Application No.12053151
ACUPUNCTURE NEEDLE（接触針）

この雑誌について(投稿される方へ)

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology)は日本基礎老化学会の会誌で、基礎老化研究の振興、ならびに知識創造・統合を目的として、さらに社会一般へのアウトリーチ活動の一環として、年3回:1月(1号)、5月(2号・大会号)、9月(3号)に発行される。内容は、本学会員より投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説(老化理論を含む)、トピックス、原著論文、随筆、書評、その他で構成される。但し、3号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。会員は簡易冊子体の配布を受け、かつ無料でオンライン版が学会 HP で閲覧できる。

なお、「学会員に幅広く多くの投稿を促したい」との意向を踏まえ、「自由投稿(総説・トピックス・原著論文・学会報告・海外便り・書評・ニュースコメント等)」欄を設ける。

投 稿 規 定

1. 全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説、トピックス、および原著論文については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員による査読を行う。
2. 著者による校正は、初校時に1回行う。その際に投稿内容の大幅な追加や変更は認めないものとする。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自身の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説の要旨、およびトピックスの題目は日本基礎老化学会のホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、トピックス等はインターネット上に無料で公開される。
5. 総説、トピックス、および原著論文の著者には、該当 PDF ファイルを無料で進呈する。別刷り希望の場合は有料(実費)となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際して、本誌の執筆要領に従うこと。

執 筆 要 領

原稿は全てワードプロセッサーを使用し、横書きで作成する(原稿はデジタルファイルで提出する)。1)第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文と英文で、また、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2)第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3)本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。原稿はテキストファイルまたは MS ワードファイル等で作成したデジタルファイルで提出する(欧語・数字は半角を用いる)。同時に提出する図・表および写真は、PDF、PPT、TIFF、JPEG 形式等のデジタルファイルで提出する。オンライン版はカラー図も受け付ける。冊子体への印刷は原則、白黒またはグレースケールで行うが、カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位は本文中に示す。尚、本誌1ページは約 1,600 字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿(デジタルファイル)は E-mail に添付して送付するか、USB 記憶媒体等で送ることができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 巻頭言(展望)　刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは 1,500 字以内(タイトルと氏名を除く)。
2. 総説　一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレヴュー。
   1) 本文の長さ:図、表も含めて刷り上がりで6ページ(9,600 字)程度を基本とする。
   2) 題名:40 字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
   3) 要約およびキーワード:要約およびキーワード(5個以内の英語)を必ず付す。要約は日本語(400 字以内)、およびその英訳(200 words 以内)とする。
   4) 用語:本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
      専門術語:それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
      略語:初出箇所にフルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。 文体:「である」調とする。
      数字・単位:数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
   5) 引用文献:原稿中で引用された文献は、引用文献 と見出しをつけて、論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に[　]で括って上付き表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合

には[1,5,7] または[2-6] のように記述する。著者名を引用する場合で３名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。雑誌名は、略称(ISO 4)をもちいる。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当する位置に[ ] で括って表示する。

１．Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, *et al*. The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. Aging Cell 14：707-709, 2015.

２．Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In:Biological Effects of Dietary Restriction, edited by Fishbein L. Berlin：Wiley, 1991, p. 193-204.

３．仲村賢一 , 下村－泉山七生貴 , 田久保海誉 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮 . 基礎老化研究 24:72-76, 2000.

６）図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る(手書きのものは受け付けない)。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと(許可証のコピーを原稿と共に提出すること)。白黒またはグレースケールが原則だが、オンライン版はカラー図も受け付ける。

７）図、写真にはタイトルと説明文を付ける。

３．トピックス　最近の話題性のある研究(または雑誌記事)の紹介。長さは刷り上がり 4 頁以内(1,600 - 6,400 字)。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。

４．原著論文　基礎老化研究に関連するオリジナル性の高い研究論文。他誌で公表された内容は受け付けない。内容は、要約、目的、方法、結果、考察、引用文献、図表、およびその説明文からなる。その他は総説に準じる。

５．学会報告、海外便り　国内外の学術集会の紹介記事。長さは 1,600 字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。

６．書評　最近出版された書籍の紹介。1,600 字以内。

７．原稿の送付およびその他の問い合わせ、下記宛てに E-mail で。

編集委員会：editor@jsbmg.jp

目　　次

特集企画「老化と性差」…… 1

総説
　関節恒常性破綻と性差：老化制御機構の再考
　山本　瀬菜、原　麻里絵、飯島　弘貴 …… 3-8
総説
　生殖細胞が脊椎動物の寿命・老化の性差生み出す
　阿部　耕太、石谷　太 …… 9-16
総説
　性ホルモンが関与する痛みの性差形成機構
　木口　倫一、久保田　桃 …… 17-24
総説
　テストステロンを介したミクログリアオートファジー制御とアルツハイマー病の性差
　溝上　顕子 …… 25-30

第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文
　第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞を受賞して
　小熊　亮佑 …… 31
第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文
　海馬血流のニコチン性コリン作動性調節：雌雄ラットの比較
　黒川　巴那、鍵谷　方子、内田　さえ …… 33-34
第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文
　第 49 回　日本基礎老化学会　寄稿文
　辻　諒介 …… 35
第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文
　第 49 回日本基礎老化学会大会学生優秀発表賞を受賞して
　戸松　莉子 …… 37

シンポジウム抄録
　第 47 回日本基礎老化学会シンポジウム抄録集 …… 39-46

大会報告
　第 49 回日本基礎老化学会大会開催報告
　町田　修一 …… 47-48

表表紙：基礎老化学会パネルディスカッション

裏表紙：学会ロゴマーク

【特集企画】

基礎老化学会誌　企画書
「老化と性差」

寿命や加齢に伴う生体機能低下や疾患発症には明確な性差が存在することが示されている。近年、基礎・臨床研究の双方において、性別を生物学的変数として研究設計に組み込む重要性が強く求められており、老化研究においてもその視点の導入が不可欠となっている。認知症、運動器疾患、慢性疼痛など多くの老年期病態や健康寿命延伸の背景には、生殖細胞や性ホルモンを起点とした様々なシグナルネットワークが複合的に関与すると考えられる。これらの性差を分子・細胞レベルで理解することは、老化機構の本質的理解と個別化医療の基盤構築につながる重要な課題である。

本特集では、老化過程における性差形成メカニズムを多角的に捉えることを目的とし、本分野で先導的研究を進める４名の先生に総説をご執筆いただく。

溝上顕子先生（九州大学）には神経炎症とミクログリア機能の性差について、飯島弘貴先生（Harvard Medical School）には閉経後のホルモン環境変化と運動器老化について、木口倫一先生（和歌山県立医科大学）にはアンドロゲンによる疼痛制御の性差について、石谷太先生（大阪大学）には生殖関連シグナルと寿命制御の関係について概説いただいた。

本特集が、老化研究における性差の理解を深化させ、基礎から臨床へと展開する新たな視点を提供する契機となることを期待する。

特集企画担当編集委員
赤木　一考
多田　敬典

基礎老化研究 50（3）；3－8, 2026

【総説】

関節恒常性破綻と性差：老化制御機構の再考

山本　瀬菜[1, 2, 3]、原　麻里絵[1, 3, 4]、飯島　弘貴[1, 2, 3]

[1] Discovery Center for Musculoskeletal Recovery, Schoen Adams Research Institute at Spaulding, Charlestown, MA

[2] Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, MA

[3] Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Charlestown, MA

[4] Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical University, Shinjuku, Tokyo

要約

変形性膝関節症は代表的な加齢性疾患の一つであると同時に顕著な性差を示し、特に閉経後女性で有病率が増加することから、内分泌変化の関与が示唆されている。しかし、従来広く用いられてきた卵巣摘出モデルは性ホルモンが急激に変化するため、自然閉経に伴う緩徐な内分泌変化を再現できないという限界を有する。本稿では、筆者らの研究チームが確立した自然閉経モデルを用いた研究成果を概説し、加齢に伴う内分泌系の再編成が関節恒常性の破綻に至る機序について論じる。また、本稿では性差を静的な生物学的属性ではなく、内分泌状態に依存して変化する動的生物学的変数として捉える新たな概念的枠組みを提案する。さらに、閉経のみならず妊娠・出産・授乳を含む女性ライフコース全体を考慮した加齢性疾患研究の重要性について論じる。

キーワード：性差、変形性関節症、性ホルモン、自然閉経モデル、分子機構

はじめに

変形性膝関節症は加齢に伴い発症率が高まる代表的な運動器疾患である。しかし、その疫学的分布には性差が存在し、多くの疫学研究において、高齢女性では男性と比較して、変形性関節症の有病率や重症度が高く、また、日常生活機能障害も男性よりも高いことが示されている[1, 2]。こうした性差には、骨格形態や膝関節への機械的負荷、関節周囲の骨格筋の萎縮や変性など、複数の解剖学的・生物学的・代謝的要因が複合的に関与すると考えられている[3-5]。重要な点は、この男女差は単なる加齢現象として、直線的に拡大するのではなく、40 代から顕在化し、閉経期を境に急速に拡大する点である。この時間依存的変化は、閉経に伴う内分泌環境の変化が関節の恒常性に影響を与え、女性特有の病態形成に関与している可能性を示唆している。しかし、自然閉経による内分泌変化が関節の微小環境をどのように再構築し、最終的に変形性関節症発症へ結びつくのか、その分子レベルの理解は依然として十分ではない。その背景の一つとして、これまでの閉経研究の多くが卵巣摘出（Ovariectomy：OVX）モデルを用いて行われてきたことが挙げられる。OVX モデルはホルモン欠乏状態を再現する実験的操作として有用である一方、ヒトにおける中年以降の女性に見られる段階的ホルモン変動や卵巣老化過程を反映していない。そこで、本稿では自然発症型の変形性膝関節症モデルおよび自然閉経モデルを使用した筆者らの研究成果を概説し、加齢や内分泌変化が関節恒常性の破綻を引き起こす分子機構について、考察するとともに今後の課題について議論する。

連絡先：飯島 弘貴
149 13th Street, Room 5.106, Charlestown, MA 02129
E-mail：hiijima1@mgh.harvard.edu

老齢マウスモデルにおける変形性関節症の表現型と性差

変形性膝関節症は緩徐進行性の関節軟骨変性を特徴とするが、ヒトの軟骨組織を同一個体から経時的に採取するのは倫理的・技術的に困難であることから、変形性膝関節症モデル動物の使用が病態機序の解析において当該研究領域の定石となっている。現在までに多数の動物種を用いた様々な動物モデルが用いられているが、変形性膝関節症の病態や進行速度は、使用する動物モデルに大きく依存する[6]。中でも、若齢動物の関節構成体に損傷を与えることで、変形性膝関節症を実験的に誘導する外傷性モデルは、その高い簡便性から、病態解析からリハビ

リテーション研究領域まで広く用いられている[7, 8]。この外傷性モデルは外傷後に急速に関節破壊が進行するが、ヒトにおいて、明らかな外傷に起因する変形性膝関節症は全症例の約12% に過ぎず、加齢を背景として発症する大多数の症例とは病態機序が本質的に異なる[9, 10]。加えて、軟骨組織の生物学的応答は年齢依存的であることから、若齢個体を用いた外傷モデルのみでは加齢に伴う変形性膝関節症を十分に再現できない可能性が指摘されている[9, 10]。このことから、人為的操作を伴わず、加齢とともに自然に発症・進行する老齢マウスを用いた基礎研究は、変形性膝関節症の本質的理解や治療法開発において、より臨床的意義の高い情報を提供すると考える。

近年、性別を重要な生物学的変数として研究設計に組み込む必要性が国際的に強調されている。2015 年に米国国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）が提示したガイドラインでは、前臨床研究において性差解析を標準的要件として導入することが求められるようになった[11]。これを受けて我々は、人為的操作を伴わず加齢とともに変形性関節症を自然に発症・進行する老齢マウスモデルを用い、雄と雌の性別を変数とした層別化解析を行った。驚くことに、雌マウスは雄マウスに比べて加齢による疾患重症度が低いことが明らかになった[12]。この結果は、女性の方が重症化しやすいとする従来の疫学的知見と相反するものであった。

上記の乖離の一因として、多くの雌マウスがヒト女性と異なり自然閉経を迎えないという違いが挙げられる[13, 14]。ヒトでは、卵胞枯渇に伴い規則的月経周期から不規則周期を経て無月経へと移行し、エストロゲンの持続的低下を特徴とする閉経が成立する。げっ歯類においても加齢に伴う卵胞減少や発情周期の不規則化など、生殖老化の初期過程自体はヒトと共通する特徴を示すが、多くの老齢げっ歯類（約60–70%）は、最終的に多卵胞性無排卵状態（polyfollicular anovulatory state）へ移行し、排卵は消失するにもかかわらず機能的卵胞が残存するため、血中エストロゲン濃度が比較的高値に維持されるという内分泌環境を呈する[14]。この状態ではエストロゲンが保たれるため、ヒト閉経後にみられるエストロゲン欠乏状態とは本質的に異なる。実際に我々の研究チームの解析でも、雌マウスの血中エストロゲン濃度は月齢に関わらず同程度の値を示した[12]。これらの結果は、性差を単なる層別因子として考慮するだけではヒトの加齢性疾患の本質的理解には不十分であり、変形性関節症をはじめとする高齢女性に多い加齢性疾患の研究において、閉経の影響を考慮したモデルを用いる必要がある。この認識が、以下に示す自然閉経過程を再現可能な動物モデルの開発へと我々を導く契機となった。

自然閉経モデルマウスの確立と変形性関節症の病態解析

こうした構造的限界を克服するための第一歩として、我々の研究チームは変形性関節症をはじめとする加齢性疾患研究において、従来用いられてきた雌マウスモデルが本質的にヒトの内分泌老化過程を十分に再現できていない可能性を指摘し、学術論文やアウトリーチ活動を通じてその問題提議を行ってきた。加齢性疾患の多くは性ホルモン環境の変化と密接に関連しているにもかかわらず、閉経を含む生理的移行過程を組み込んだ前臨床研究は極めて限られており、その割合は全体の１% 未満にとどまることを報告した[15]。すなわち本質的な課題は、女性の加齢を特徴づける内分泌老化の時間構造がモデル化されていない点にある。この視点は、従来の雌モデルが性別という静的変数を保持する一方で、閉経という時間依存的生理転換を再現できていないという構造的限界を明確に示している。さらに、閉経・妊娠・授乳といった生殖履歴が加齢性疾患研究から体系的に除外されていることが、性差を伴う病態理解のギャップを拡大していることを我々は指摘してきた[15]。

このような課題は特定の実験系に限定されるものではなく、現在広く用いられている閉経研究モデル全体に内在する設計上の制約として捉える必要がある。その代表例が、OVX モデルである。OVX モデルは外科的に卵巣を切除し、急激な卵巣機能消失により低エストロゲン状態を再現するが、ヒト閉経が示す特徴、すなわち数年単位で進行する卵巣機能低下およびその間に生じる閉経移行期（perimenopausal transition）を欠落させている[14]。閉経移行期は、単なるエストロゲン低下の前段階ではなく、卵胞予備能の低下に伴う卵胞刺激ホルモン上昇とエストロゲン分泌の大きな変動を特徴とする内分泌再編成期であり、排卵・無排卵周期が混在する不安定なホルモン環境を特徴とする[16]。すなわち、閉経は急激なホルモン欠乏ではなく、長期にわたるホルモン変動を伴う生理学的移行過程として理解されるべき現象である。さらに、変形性関節症研究では OVX がしばしば若齢動物（ヒトの約 20〜30 歳に相当）に適用されることが多く、加齢に伴う組織応答性の変容を十分に反映できないという問題も存在する[17]。以上より、OVX モデルは閉経後のホルモン欠乏状態を検討する上では有用である一方、閉経という段階的な生理的移行そのものを再現するモデルとしては本質的限界を有している。

上記の課題解決のために、我々の研究チームはヒトにおける閉経移行期に相当する中年期個体（ヒトの約 40〜50 歳に相当）を対象として、4-ビニルシクロヘキセンジオキシド（VCD）を用いて閉経を誘導する自然閉経モデルマウスを開発した（図１）[18]。VCD は卵巣内の卵母細胞に発現する受容体型チロシンキナーゼである KIT の自己リン酸化を直接阻害することで卵胞消失を誘導することが報告されている[19]。KIT は KIT リガンドとの結合により受容体二量体化とチロシン残基の自己リン酸化を引き起こし、PI3K-AKT 経路などの下流シグナルを活性化することで、原始卵胞や一次卵胞の生存・活性化を維持する中心的役割を担う[19]。実際に、KIT シグナルの阻害は原始卵胞や一次卵胞の発育障害およびアポトーシスを誘導することが示されている[20]。VCD 曝露によりこの KIT のリン酸化が選択的に低下することは、卵胞消失が単なる非特異的毒性ではなく、卵胞生存シグナル経路の破綻を介した分子機構に基づく現象であることを示唆している。OVX モデルと異なり、VCD

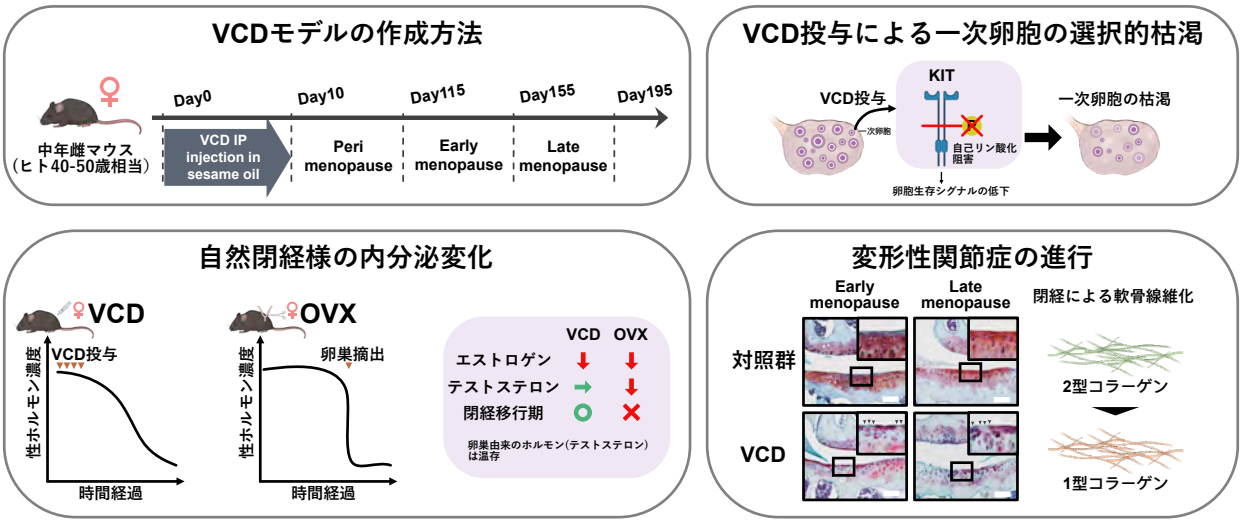


図１　VCD 誘導自然閉経モデルの概要と変形性関節症の病態解析
VCD は中年雌マウス（ヒトの約40-50 歳に相当）に 10日間腹腔内投与することで、原始卵胞および一次卵胞に発現する受容体型チロシンキナーゼ KIT の自己リン酸化を抑制し、下流の生存シグナルを低下させることで、卵胞消失を誘導する。卵巣組織を温存したまま卵胞閉鎖を段階的に誘導することで、閉経移行期（perimenopause）から閉経後に至る自然閉経過程に類似した内分泌環境を再現する。VCD モデルでは性ホルモン濃度が時間依存的に緩徐に低下するのに対し、OVX モデルでは卵巣摘出により急激なホルモン低下が生じ、両モデルは異なる閉経様内分泌ダイナミクスを示す。閉経移行期以降、関節軟骨では基質減少および構造破綻が出現し、時間経過（早期閉経後→晩期閉経後）に伴って軟骨線維化の進行が観察される（膝関節 Safranin O/Fast Green 染色）。スケールバー：50μm。

モデルでは卵巣自体を温存されるため、卵巣由来の他のホルモンや器質的構造を保持しつつ、自然閉経後のホルモン状態を模倣できる[21]。VCD モデルでは、エストラジオールおよびプロゲステロンの低下に伴い、関節軟骨の細胞外マトリックス分解や細胞老化マーカーである p16 および p21 の遺伝子発現増大、さらに炎症性滑膜の増殖が認められる[18]。これらの変化は単なる組織破壊ではなく、関節微小環境全体の再構築を伴うものであり、閉経に伴う内分泌環境の変化が関節恒常性維持機構に影響を与えることを示している。

この VCD モデルの関節軟骨を対象に質量分析プロテオミクスにより解析を行なったところ、細胞外マトリックス再構築に関与するタンパク質群の変動が顕著に認められ、とりわけⅡ型コラーゲンの減少とⅠ型コラーゲンの増加を特徴とするコラーゲンリモデリングや線維化に関連するシグナル経路の有意な亢進が観察された[18]。これらの結果から、VCDモデルでは単なる炎症反応の惹起ではなく、組織構造そのものが線維化方向へと再編成される分子基盤が形成されている可能性が示された[18]。この所見はヒト変形性関節症患者の関節軟骨においても報告されており、Ⅰ型コラーゲンの増加を特徴とする線維化シフトが早期の病期から生じている[22]。さらに重要な点として、内分泌環境の変化はこの病態表現型の一部を可逆的に修飾しうることが示唆された。すなわち、VCDにより卵胞枯渇が進行し、ホルモン変動が始まる閉経移行期段階においてエストロゲンおよびプロゲステロンを投与したところ、特に併用投与群では未投与群と比較して関節組織の構造的破綻が部分的に抑制された[18]。これらの結果は、自然閉経に伴う線維化優位の組織リモデリングが完全に不可逆な過程ではなく、内分泌環境の調整により少なくとも部分的には予防または軽減可能であることを示唆している。

その後、こうした知見を背景として、2026 年に公表された Orthopaedic Research Society コンセンサス声明では、前臨床試験における性差および性ホルモン環境の考慮が明確に推奨された。特に動物モデル研究においては、雌雄差の解析や内分泌状態を含めた実験設計の重要性が強調されており、変形性膝関節症研究は性差を明示的に組み込む実験体系へと移行しつつあることが示された。この議論の形成過程には我々の研究チームの研究者がリエゾンとして関与している。このように、我々の先行する動物モデル研究で示された問題提起は、その後の国際的コンセンサス形成にも反映され、学術分野全体として性差を単なる層別因子ではなく、生物学的変数として扱う方向へと発展している。したがって今後の前臨床研究においては、性差を単なる比較因子として扱うのではなく、内分泌状態を含む動的な生理変数として組み込むことが重要であり、これにより加齢・性別・内分泌環境を統合したより実態に即した変形性関節症、ひいては幅広い加齢性疾患の病態理解につながると考えられる。

おわりに

本稿で扱った閉経は、女性の加齢における重要な転換点の一つである。しかし、女性のライフコースを考えると、内分泌環境が大きく変化する局面は閉経に限られない。思春期、月経、妊娠、出産、授乳、閉経移行期、閉経後という複数の生理的段階が存在し、それぞれが組織

恒常性や疾患感受性に影響しうる。したがって、変形性関節症を含む加齢性疾患の性差を理解するためには、暦年齢や性別に加えて、内分泌状態や妊娠・出産・授乳といった生殖イベントを含む生物学的時間軸を考慮する必要がある。とりわけ妊娠・出産・授乳は、短期間に全身の循環動態、免疫応答、エネルギー代謝、骨・筋・結合組織代謝を大きく変化させる生理的イベントであり、その影響は妊娠期間中に限られない可能性がある。実際、近年のヒト研究では、妊娠回数や出産後の状態がDNAメチル化年齢などの生物学的老化指標と関連する可能性が報告されており[23, 24]、妊娠・出産歴とテロメア長との関連についても系統的に検討されている[25]。また、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、早産などの妊娠関連事象は、その後の心血管・代謝疾患リスクに影響する因子として位置づけられつつある[26, 27]。このことは、女性の加齢性疾患を理解するうえで、年齢や閉経状態のみならず、妊娠・出産・授乳を含むライフコース全体を実験設計および臨床研究の変数として組み込む必要性を示している。従来の前臨床研究では、雌動物を用いる場合であっても、妊娠・出産・授乳経験は実験条件として十分に扱われないことが多い。

このため、女性のライフコースに伴う生理的変化が加齢性疾患に及ぼす影響は、前臨床モデルでは十分に検討されてこなかった。しかし、妊娠・出産・授乳といった生殖イベントを単なる背景因子として扱うだけでは、女性に特有の加齢過程を構成する重要な生物学的情報を見落とす可能性がある。今後は、性別を固定的な変数として扱うのではなく、内分泌状態、生殖老化、ライフコース上の生理的転換を、加齢性疾患の病態を規定する時間依存的な要因として捉える必要がある。

この視点に立てば、ヒトの閉経過程を反映したVCDモデルを用いることは、閉経研究にとどまらず、女性の加齢をライフコース全体から捉え直すための出発点となる。変形性関節症を含む加齢性疾患研究では、閉経だけでなく、妊娠、出産、授乳といった生理的転換も、組織恒常性や疾患感受性に影響する可能性がある。こうした要因を研究設計に組み込むことで、性差を単なる男女差としてではなく、時間とともに変化する生物学的過程として理解することが可能になる。

引用文献

1. Xu H, Xiao W, Ding C, *et al*. Global burden of osteoarthritis among postmenopausal women in 204 countries and territories：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. BMJ Glob Health 10, e017198, 2025.
2. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, *et al*. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 13：769-781, 2005.
3. Hoki A, Iwasaki T, Matsuda Y, *et al* . Sexual Dimorphism in Clinical Manifestations of Knee Osteoarthritis. Med Sci Sports Exerc 58：1159-1171, 2026.
4. Yamagata M, Kimura T, Chang AH, *et al*. Sex Differences in Ambulatory Biomechanics：A Meta-Analysis Providing a Mechanistic Insight into Knee Osteoarthritis. Med Sci Sports Exerc 57：144-153, 2025.
5. Hernandez PA, Bradford JC, Brahmachary P, *et al*. Unraveling sex-specific risks of knee osteoarthritis before menopause：Do sex differences start early in life? Osteoarthritis Cartilage 32：1032-1044, 2024.
6. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, *et al*. Models of osteoarthritis：the good, the bad and the promising. Osteoarthritis Cartilage 27：230-239, 2019.
7. Iijima H, Ito A, Nagai M, *et al*. Physiological exercise loading suppresses post-traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. Osteoarthritis Cartilage 25：964-975, 2017.
8. Iijima H, Aoyama T, Ito A, *et al*. Destabilization of the medial meniscus leads to subchondral bone defects and site-specific cartilage degeneration in an experimental rat model. Osteoarthritis Cartilage 22：1036-1043, 2014.
9. Iijima H, Gilmer G, Wang K, *et al*. Meta-analysis Integrated With Multi-omics Data Analysis to Elucidate Pathogenic Mechanisms of Age-Related Knee Osteoarthritis in Mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 77：1321-1334, 2022.
10. Iijima H, Zhang F, Ambrosio F, *et al*. Network-based cytokine inference implicates Oncostatin M as a driver of an inflammation phenotype in knee osteoarthritis. Aging Cell 23：e14043, 2023.
11. Clayton JA and Collins FS. Policy：NIH to balance sex in cell and animal studies. Nature 509：282-283, 2014.
12. Iijima H, Gilmer G, Wang K, *et al*. Age-related matrix stiffening epigenetically regulates α-Klotho expression and compromises chondrocyte integrity. Nat Commun 14：18, 2023.
13. Finch CE, Felicio LS, Mobbs CV, *et al*. Ovarian and steroidal influences on neuroendocrine aging processes in female rodents. Endocr Rev 5：467-497, 1984.
14. Diaz Brinton R. Minireview：translational animal models of human menopause：challenges and emerging opportunities. Endocrinology 153：3571-3578, 2012.
15. Gilmer G, Hettinger ZR, Tuakli-Wosornu Y, *et al*. Female aging：when translational models don't translate. Nat Aging 3：1500-1508, 2023.
16. Santoro N. Perimenopause：From Research to Practice. J Womens Health (Larchmt) 25：332-339,

2016.
17. Gilmer G, Bean AC, Iijima H, *et al*. Uncovering the "riddle of femininity" in osteoarthritis：a systematic review and meta-analysis of menopausal animal models and mathematical modeling of estrogen treatment. Osteoarthritis Cartilage 31：447-457, 2023.
18. Gilmer G, Iijima H, Hettinger ZR, *et al*. Menopause-induced 17β-estradiol and progesterone loss increases senescence markers, matrix disassembly and degeneration in mouse cartilage. Nat Aging 5：65-86, 2025.
19. Mark-Kappeler CJ, Sen N, Lukefahr A, *et al*. Inhibition of ovarian KIT phosphorylation by the ovotoxicant 4-vinylcyclohexene diepoxide in rats. Biol Reprod 85：755-762, 2011.
20. Springer LN, McAsey ME, Flaws JA, *et al*. Involvement of apoptosis in 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced ovotoxicity in rats. Toxicol Appl Pharmacol 139：394-401, 1996.
21. Brooks HL, Pollow DP and Hoyer PB. The VCD Mouse Model of Menopause and Perimenopause for the Study of Sex Differences in Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome. Physiology (Bethesda) 31：250-257, 2016.
22. Tschaikowsky M, Brander S, Barth V, *et al*. The articular cartilage surface is impaired by a loss of thick collagen fibers and formation of type I collagen in early osteoarthritis. Acta Biomater 146：274-283, 2022.
23. Ryan CP, Lee NR, Carba DB, *et al*. Pregnancy is linked to faster epigenetic aging in young women. Proc Natl Acad Sci U S A 121：e2317290121, 2024.
24. Pham H, Thompson-Felix T, Czamara D, *et al*. The effects of pregnancy, its progression, and its cessation on human (maternal) biological aging. Cell Metab 36：877-878, 2024.
25. Houminer-Klepar N, Bord S, Epel E, *et al*. Are pregnancy and parity associated with telomere length? A systematic review. BMC Pregnancy Childbirth 23：733, 2023.
26. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, *et al*. Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. Circ Res 130：652-672, 2022.
27. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, *et al*. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life：umbrella review. BMJ 371：m3502, 2020.

Sex differences in joint homeostasis：a new perspective on aging mechanisms

Sena Yamamoto [1, 2, 3], Marie Hara [1, 3, 4], Hirotaka Iijima [1, 2, 3]

[1] Discovery Center for Musculoskeletal Recovery, Schoen Adams Research Institute at Spaulding, Charlestown, MA

[2] Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, MA

[3] Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Charlestown, MA

[4] Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical University, Shinjuku, Tokyo

Abstract

Knee osteoarthritis is an age-related disease that also exhibits sex differences, with a substantial increase in prevalence among postmenopausal women, suggesting an important role for endocrine changes in disease pathogenesis. However, the ovariectomy model, which has been widely used to study menopause-associated knee osteoarthritis, induces an abrupt loss of ovarian hormones and therefore fails to recapitulate the gradual endocrine transition that occurs during natural menopause. In this review, we summarize findings from studies using a natural menopause model established by our research team and discuss the mechanisms by which age-related endocrine remodeling contributes to the disruption of joint homeostasis. Furthermore, we propose a conceptual framework that views sex differences not as static biological attributes, but as dynamic biological variables that change according to endocrine status. Finally, we highlight the importance of investigating age-related diseases within the broader context of the female life course, encompassing not only menopause but also pregnancy, childbirth, and lactation.

Keywords：Sex differences, Osteoarthritis, Sex hormones, Natural menopause model, Molecular mechanisms

基礎老化研究 50（3）；9－16, 2026

【総説】

生殖細胞が脊椎動物の寿命・老化の性差生み出す

阿部　耕太、石谷　太

大阪大学 微生物病研究所 環境応答研究部門 生体統御分野

要約

メスがオスよりも長生きであるという寿命や老化の性差は、ヒトにとどまらず多くの動物種においても広く見られる特徴である。しかし、この性差を生み出す生物学的要因はいまだに謎に包まれている。我々は、超短命モデル脊椎動物ターコイズキリフィッシュを用いた解析から、生殖細胞が寿命や老化の性差を生み出す重要因子であることを明らかにした。生殖細胞除去実験の結果、オスは寿命が伸び、メスでは逆に寿命が短縮し、寿命が同程度となった。さらに、生殖細胞による寿命･老化制御において、オスではテストステロンやビタミン D、メスではエストロゲンや IGF-1 というように、雌雄で異なる内分泌シグナルの制御が重要であることがわかった。本稿では、生殖細胞を起点とした性特異的な全身老化制御システムの分子機構とその普遍性について論じる。

キーワード：メスの長寿優位性、生殖細胞、ターコイズキリフィッシュ、内分泌ホルモン

多くの動物種で見られるメスの長寿優位性

厚生労働省の令和 6（2024）年簡易生命表によると、日本における男性の平均寿命は 81.09 年、女性の平均寿命は 87.13 年と、女性は男性よりも明確に長生きである。これは全世界的な傾向であり、UNFPA（国連人口基金）による世界の平均寿命も、女性が男性よりも約 5 年長生きである。この女性の長寿優位性は、人口統計がとられ始めた 18 世紀ごろから一貫した傾向である[1]。女性の方が男性よりも長生きするということは一般的にもよく知られているが、実はヒト以外でも多くの動物種においてメスはオスよりも長生きであることが報告されている（図 1）。特に哺乳類において顕著に見られる特徴であり、101 種の野生の哺乳類を対象とした解析ではメスの中央値寿命がオスよりも平均 18.6% 長いことが示され[2]、さらに、528 種の飼育下の動物を対象とした解析でもその 72% がメスの方が長生きであった[3]。哺乳類以外の動物種では解析が限定的であるが、一部の魚類はメスがオスよりも長生きであり[4, 5]、一方、鳥類はオスの方がメスよりも長生きであることが報告されている[3]。以上のように、ある程度の多様性はありつつも、メスの長寿優位性は脊椎動物で広く見られる特徴であり、その背後には何らかの生物学的な要因が存在すると考えられるが、寿命・老化に性差を生み出すメカニズムは未だ謎に包まれている。

連絡先：阿部　耕太、石谷　太
〒 565-0871　大阪府吹田市山田丘 3 番 1 号
TEL：06-6879-8358

従来提唱されてきた、メスの長寿優位性に関する有名な仮説の一つが、異型性染色体仮説（heterogametic sex hypothesis）である[6]。これは、特に哺乳類のメスは 2 本の X 染色体を持つため、片方の X 染色体に生存に不利な変異が生じても、もう片方が機能を補えるが、オスは X 染色体を 1 本しか持たないため有害な変異の影響を受けやすく、これがメスの長寿優位性につながるという仮説である。もう一つ有名な仮説として、ミトコンドリア DNA は母親からのみ子供に遺伝するため、オスにとって有害な変異が排除されにくいという、ミトコンドリア母性遺伝仮説（mitochondrial maternal inheritance hypothesis）が知られる[6]。しかし、これらは遺伝学上の仮説であり、メスの長寿優位性を生み出す生理学的なメカニズムの理解は未だに不十分である。

超短命モデル脊椎動物ターコイズキリフィッシュ

寿命や老化の性差を生み出す生理学的なメカニズムの理解が遅れる大きな要因として、解析に適したモデル動物の不在が挙げられる（図 2）。これまで老化研究には、線虫やショウジョウバエといった、寿命が数週間～2 ヶ月程度と非常に短命な無脊椎動物モデルが多く用いられてきた。しかし、線虫は雌雄同体であるため性差を解析することができない。また、ショウジョウバエは性ホルモンを持たないため、ヒトまで保存された性差メカニズムの解明には不十分である。一方、最も一般的な脊椎動物モデルであるマウスは、これまでにも多くの老化

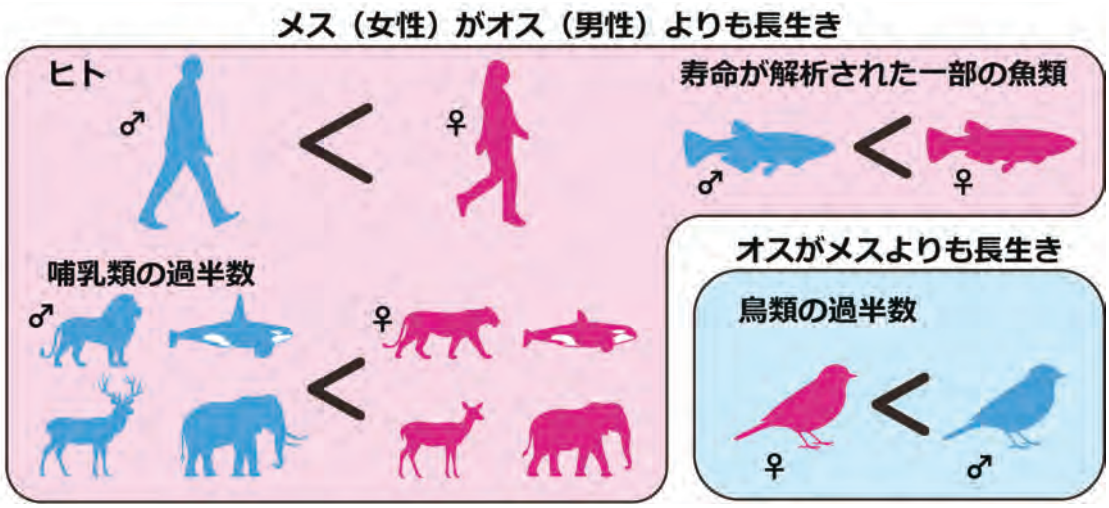


図１　様々な動物における寿命の性差



図２　寿命・老化の性差機構解析の優れたモデル動物ターコイズキリフィッシュ

の性差研究で用いられてきたものの、いくつかの問題点がある。まず、マウスは寿命が２～３年と長いため、寿命や老化研究に膨大な時間を要するという実験のスループット上の問題がある。さらに、マウスは寿命・老化の性差メカニズムを解析する上での問題点も指摘されている。従来よく用いられてきたC57BL/6J等の近交系マウスは、研究ごとにオスの方が長生きであったり、メスの方が長生きであったり、差がなかったりというように、そもそも一貫した寿命の性差を示さないことがわかっている[6]。その原因として、系統特異的な疾患の感受性の高さが性差よりも影響が強く出てしまう可能性や、近交系の環境要因に対する脆弱性ゆえに飼育条件に寿命が左右されやすい可能性が考えられている[6, 7]。そこで近年、これらの問題点を克服するために、４系統の交雑で作製されたUM-HET3マウスが使われ始めている[7]。UM-HET3マウスは一貫してメスがオスよりも長生きすることが示され、寿命・老化介入効果の性差を解析する上で非常に有用であると考えられている[7, 8]。しかしながら、UM-HET3マウスは遺伝的にヘテロな集団であるため、個体間で表現型のばらつきが大きい、性差を生み出す原因遺伝子の特定が困難、といった、性差メカニズムを解析する上での制限が存在する[9]。以上のように、マウスもまた寿命・老化の性差メカニズムを解析する上で必ずしも最適なモデルとは言えない（図２）。

そこで我々は、新たな老化モデルとして近年注目されるターコイズキリフィッシュ（通称キリフィッシュ）を用いて研究を行っている。キリフィッシュは寿命がわずか３～４ヶ月と非常に短く、現時点でモデル脊椎動物中最短と目されている。さらに、この短期間にがんリスクの上昇や神経変性などの、ヒトとも共通する多数の典型的な老化形質を示す画期的な老化モデルである[10]。重要なことに、キリフィッシュは明確なメスの長寿優位性を示し、メスはオスよりも20% 以上も長生きである[11, 12]。老化速度の性差に関する知見はまだ限定的であるが、少なくとも心機能の加齢低下は、ヒトと同様にキリフィッシュでもメスの方がオスよりも遅いことが報告されている[13]。このように、超短命モデルキリフィッシュは寿命・老化の性差研究のゲームチェンジャーとなりうる優れたモデル動物である。

生殖細胞は脊椎動物の寿命・老化の性差を生み出す重要因子

生殖細胞と個体寿命の関係は最初、線虫を用いた解析によって明らかにされた（図３）。レーザーアブレーションまたは遺伝学的手法で生殖細胞を除去すると線虫の寿命が大幅に延びた[14]。興味深いことに、生殖細胞を特異的に除去した場合には寿命が延伸する一方、生殖腺を丸ごと除去した場合には寿命は変化しなかった。このことから、線虫の生殖細胞は生殖腺体細胞との間の相互作用によって生じる何らかのシグナルを介して全身老化を制御することが示唆された[15]。その後、ショウジョウバエにおいても生殖細胞除去により、オス、メスともに

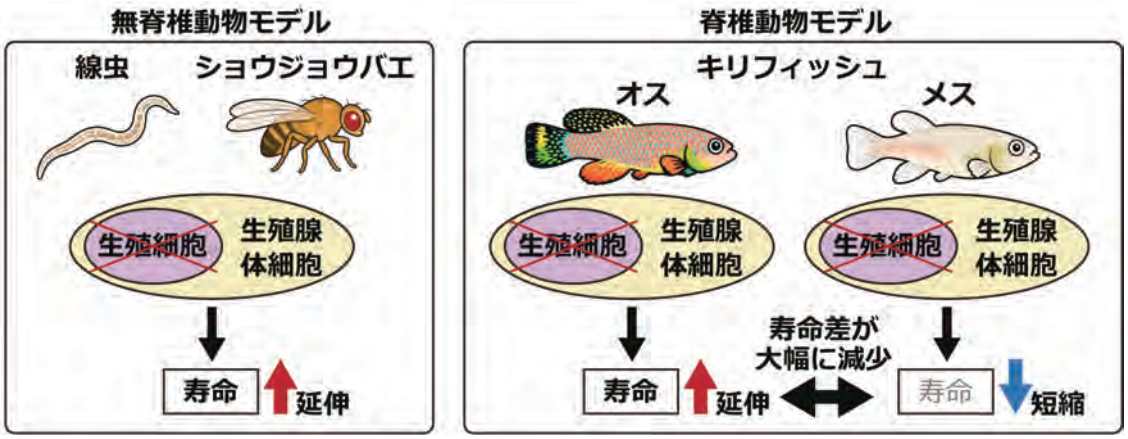


図３　生殖細胞除去により脊椎動物の寿命の性差が減少する

寿命が延伸することが報告された[16]（図３）。これらの結果から、生殖細胞は次世代を生み出すという役割に加え、その親の個体寿命や全身老化速度を制御するという役割も担う細胞であると考えられてきた。しかし、無脊椎動物とは体の構造やホルモンの働きが大きく異なる脊椎動物における生殖細胞と寿命・老化の関係は長年解明されてこなかった。

そこで我々は、キリフィッシュを用いてその解明に挑んだ[12]。モルフォリノアンチセンスオリゴを用い、生殖細胞の生存、維持に必要な遺伝子 *dnd1* をノックダウンすることで、キリフィッシュの生殖細胞を胚発生期から完全に除去することに成功した。生殖細胞を除去したキリフィッシュの寿命を解析した結果、興味深いことに、オスでは寿命が延伸した一方、メスでは逆に寿命が短縮し、その結果オスとメスの寿命が同程度となった（図３）。この結果から、生殖細胞と全身老化制御の関係は無脊椎動物と脊椎動物の間で異なっており、脊椎動物では生殖細胞の存在がメスの長寿優位性の一因であることが示唆された。

脊椎動物の生殖細胞は内分泌シグナルを介して全身老化を性特異的に制御する

生殖細胞を除去した結果、以下詳述するように、オスとメスで異なる内分泌シグナルが変動し、雌雄で逆方向の寿命・老化の変化が生じることがわかった[12]（図４）。

①オスの生殖細胞除去はビタミンＤシグナルの上昇やテストステロンの低下を伴い寿命を延ばす

生殖細胞除去で寿命が延びたキリフィッシュのオスでは、筋肉、皮膚、骨の健康状態が改善した。筋再生に関わる筋肉の幹細胞数が増加しており、皮膚では真皮層のコラーゲンが増加し、さらに、骨量の増加が見られた。これら全身にわたる健康状態改善の要因を探るべく、全身の栄養・代謝制御の中心器官である肝臓に着目し、トランスクリプトーム解析を実施した。その結果、生殖細胞を除去したオスの肝臓では、ビタミンD活性化酵素 *cyp2r1* の発現量が増加していることがわかった。ビタミンDは体内でも合成、活性化が可能な内分泌ホルモンの一種であり、カルシウムの吸収を促進することで骨を強くする作用が有名である。しかし近年、ビタミンDはそれ以外にも体のさまざまな組織に作用して健康状態を改善するという、多様な役割を持つことがわかってきている。例えば、ビタミンDが哺乳類モデルにおいて筋肉幹細胞を増加させることや[17]、ヒト皮膚由来線維芽細胞のコラーゲン産生を促進することなどが報告されており[18]、これらは生殖細胞を除去したキリフィッシュのオスで見られた表現型とも一致する。実際に、生殖細胞を除去したキリフィッシュオスの筋肉や皮膚において、ビタミンDシグナル応答遺伝子の発現増加が確認された。以上から、キリフィッシュオスで見られた、生殖細胞除去による健康状態の改善はビタミンDシグナルの活性化に起因することが示唆された。ビタミンDシグナルの活性化は、生殖細胞除去に伴って生じる、生殖腺体細胞からの何らかの分泌シグナルによって引き起こされると考えられるが、その実体は現在のところ不明である（図４）。

重要なことに、我々は、ビタミンDをキリフィッシュに投与する実験を行い、ビタミンDが脊椎動物の寿命を制御しうることを初めて実験的に示した。ヒトでは、ビタミンDと長寿あるいは死亡リスクの関係について、多数の観察的コホート研究やランダム化比較試験が行われてきたが、その結果は一貫していない。一部の研究では寿命延長効果が報告されている一方で、そのような効果を認めない研究もあり、ビタミンDの可能性は有望であるものの結論はまだ確定的ではない[19, 20]。このような文脈において、モデル動物は因果関係を直接検証し、その背後にあるメカニズムを解明するための強力なプラットフォームを提供する。したがって、キリフィッシュ等を用いてビタミンDの寿命延伸メカニズムを明らかにしていくことは、より有効な抗老化戦略へと橋渡しする上で極めて重要である。

加えてオスでは、ビタミンDの変化だけでなく、男性ホルモンであるテストステロンの変化も重要であると考えられる。生殖細胞を除去したキリフィッシュのオスではテストステロンの量が減少していた。従来、主に精巣除去実験の結果から、テストステロンは寿命を負に制御するのではないかと考えられてきた[21, 22]。しかし実際には、その因果関係や作用の方向性は複雑であり、これ

までのいくつかの観察研究では低いテストステロン値が死亡率の上昇と関連することも報告されている[23, 24]。生殖細胞を除去したキリフィッシュのオスでは、若齢期にのみテストステロン値の低下が認められたことを考えると、若い時期におけるテストステロン値のある程度の低下が老化を抑制する可能性がある。テストステロンが老化に及ぼす影響を解明するためには、テストステロン値を実験的に操作するさらなる研究が必要である。また、生殖細胞の除去がどのような機構でテストステロン値を低下させるのかは依然として不明である。したがって、生殖細胞とホルモン産生を担うライディッヒ細胞との相互作用を探ることは、今後の興味深い課題である。

②メスの生殖細胞除去はエストロゲンの減少やIGF-1の増加を伴い寿命を短縮する

オスとは対照的に、生殖細胞を除去したキリフィッシュのメスは寿命が短縮した。生殖細胞除去後のメスで認められる顕著な変化は、女性ホルモンであるエストロゲン量が生涯にわたって低下したことである。これは、卵細胞に依存して発達してエストロゲン産生を担う顆粒膜細胞が減少することに起因すると考えられる[25]。生殖細胞を除去したメスでは、エストロゲンの低下を特徴とするヒト女性の閉経時に見られる変化と類似した、血液凝固因子の増加や脂質代謝不全といった生理機能の低下が見られた[26, 27]。加えて、エストロゲンが抗酸化作用、抗炎症作用、血管保護作用など多様な抗老化作用を有することも踏まえると[6, 28, 29]、エストロゲンは、生殖細胞が全身老化を負に制御する際の重要な作用因子であると考えられる。

さらに、タンパク質合成や細胞増殖を促進する成長ホルモンであるインスリン様成長因子1（IGF-1）の増加も、生殖細胞を除去したメスの寿命短縮に寄与する可能性がある。生殖細胞を除去したメスでは、体内のIGF-1の主要な供給源である肝臓において*igf-1*の発現が上昇し、実際に、骨格筋におけるIGF-1シグナルの下流遺伝子の発現もこれと一貫した変化を示した。IGF-1シグナル活性の低下は、酸化ストレスの低減などを介して老化を抑制する[30]。したがって、生殖細胞除去によって誘導されるメス特異的なIGF-1シグナルの上昇もまた、寿命短縮の一因である可能性がある。しかし、生殖細胞除去がどのようにメスにおいてIGF-1シグナルの増加を引き起こすのかは不明である。ヒトでは、経口エストロゲン投与によりIGF-1濃度が低下する[31, 32]。したがって、生殖細胞を除去したメスにおけるIGF-1濃度の上昇は、エストロゲンの低下に起因することが考えられる。

我々と同時期に、Mosesらもまた、キリフィッシュにおいてCRISPR-Cas9法を用いて*dnd1*をノックアウトすることにより、脊椎動物の生殖細胞が性依存的に全身老化を制御することを示した[33]。興味深いことに、彼らの研究においても生殖細胞除去によってオスの寿命が延伸した一方で、メスの寿命は変化しなかった。しかし、彼らの実験でも成熟顆粒膜細胞の消失が示されていることから、エストロゲンシグナルには同様の変化が生じていると考えられる。注目すべきことに、我々のデータでは生殖細胞を持つ通常のメスがオスよりも有意に長寿であるのに対し、Mosesらは通常時の寿命に性差を認めていない。従って、Mosesらの実験では飼育条件の違いなどによりメスの長寿優位が存在しなかった可能性があり、我々の結果では、本来存在するメスの長寿優位が生殖細胞除去によって消失したことで、メスの寿命が短縮したのではないかと推測される。

脊椎動物における「生殖細胞」除去と「生殖腺」除去の違い

生殖細胞の特異的な除去と類似した介入として、生殖腺の除去（いわゆる去勢）がある。寿命および老化制御における生殖細胞の役割をさらに理解するためには、両介入の結果の共通点と相違点を明確にすることが重要である。脊椎動物では、生殖腺除去が寿命および老化速度に影響することが示されているが[28]、生殖細胞特異的除去と生殖腺除去の間にはいくつかの違いが存在する。まず、オスにおける知見を紹介する。キリフィッシュにおける生殖細胞除去と同様に、生殖腺除去は、モデル動物であるラットおよびマウス[34-36]、家畜またはペットであるネコ、イヌ、ヒツジ[37-40]、動物園および水族館で飼育されている100種以上の動物[28]、さらにはヒト[41, 42]を含む脊椎動物において、オスの寿命の延長および老化速度の低下と関連することが知られる。しかし、そのメカニズムは、ほとんどわかっていない。古典的には、生殖腺を除去したオスにおける寿命延長の主要な要因として、テストステロンレベルの低下が考えられてきた[21, 22]。しかし、生殖腺除去はオスの健康に悪影響を及ぼすことも知られている。これは骨の健康において特に顕著であり、生殖腺除去はラット、サル、ヒトにおいて骨密度を低下させる[43-45]。これに対し、キリフィッシュのオスにおける生殖細胞の特異的除去は、骨量および骨密度の増加を引き起こした[12]。この相違は、生殖腺除去がテストステロンをほぼ消失させるのに対し[46]、生殖細胞除去ではその低下が比較的軽度であること（若齢期ではコントロールの約半分となり、老齢期ではコントロールと変化なし）が一因であると考えられる。さらに、生殖細胞を除去したオスでは、テストステロンレベルが低下しているにもかかわらず骨の健康が改善されることを踏まえると、ビタミンDを含む他の健康促進性の内分泌シグナルの活性化も、生殖腺除去と生殖細胞特異的除去との間の違いに関係している可能性がある。したがって、今後、性ホルモン、ビタミンD、およびその他のホルモン経路を含む、より広範な内分泌シグナルを対象として、これら二つの介入の間で内分泌因子のプロファイルを比較解析することは、生殖細胞依存的なオスの寿命制御機構を解明する上で重要である。また、以上の知見は、オスにおける生殖細胞特異的な除去が、生殖腺除去よりも高い健康促進効果を持つ可能性を示すものである。したがって、生殖細胞除去は、生殖期を終えた男性における健康寿命延伸の潜在的な戦略となり得る。しかし、ヒトへの適用可能性については依然として推測の域を出ず、

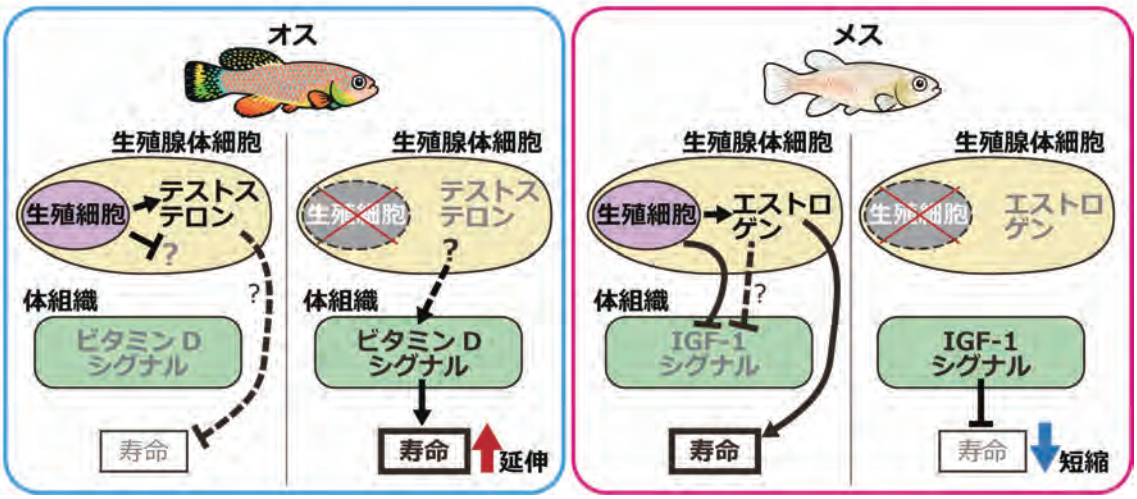


図４　生殖細胞による性特異的な寿命・老化制御モデル

さらなる検討が必要である。

一方、メスの寿命に対する生殖腺除去の影響は、オスの場合よりも複雑である。生殖腺除去は一貫してメスの健康状態を損なわせる一方で、寿命に関しては短縮を示す研究と[47-50]、延伸を示す研究が存在する[28, 38, 39, 51]。生殖腺除去によるメスの健康低下は、主にエストロゲンの減少によるものと考えられている。では、なぜ場合によっては生殖腺除去がメスの寿命延長を引き起こすのだろうか。現在、メスの寿命に対する生殖腺除去のプラスの効果としては、乳腺腫瘍リスクの低下[52]、および生殖コストの低下が挙げられている[28]。これらの正と負の効果の文脈依存的なバランスの変化が、生殖腺除去による寿命延長または短縮という相反する結果につながるのではないかと考えられる。エストロゲンの減少という点で、メスにおける生殖腺除去と生殖細胞特異的な除去は類似しているが、相違点も認められる。マウスでは、思春期前の生殖腺除去は寿命を延長するが[51]、IGF-1は増加することも報告されている[53]。一方、思春期後の生殖腺除去は寿命を短縮するが[49]、IGF-1 のレベルには影響しなかった[54]。これらに対し、キリフィッシュの生殖細胞特異的除去では、IGF-1シグナルの上昇を伴う寿命短縮が見られた[12]。これらの知見は、IGF-1の上昇にはエストロゲンの低下以外の要因も関与し、それが少なくとも生殖細胞特異的除去時に存在することを示唆する。生殖細胞を除去した卵巣では、未成熟な顆粒膜細胞が残存することを踏まえると[33]、これらの細胞に由来するシグナル分子群、例えば抗ミュラー管ホルモン（AMH）、インヒビン、アクチビンなどが老化の促進に関与する可能性がある。これらの因子と老化を直接結びつける証拠は現時点では限られているものの、これらが幅広い非生殖組織に作用し得ることを示す知見は蓄積しつつある。例えば、AMHは概日リズムの恒常性に関与することが示唆されており[55]、インヒビンは腫瘍抑制的性質を示し[56]、アクチビンは炎症、線維化、腫瘍形成に関与する[57]。今後、生殖細胞除去後の卵巣に残された体細胞の生理的役割について、さらなる解析が求められる。

このように、機構の詳細は未解明であるが、脊椎動物の雌雄双方で生殖細胞特異的除去と生殖腺除去との間には重要な違いが存在する。今後、両者の詳細な比較解析から、生殖細胞が全身老化を制御する機構についてさらなる知見が得られると期待される。

寿命・老化の性差の起点としての生殖細胞の機能解明と今後の展望

以上見てきたように我々は、生殖細胞が、主に生殖腺体細胞との相互作用を介して、性ホルモン、ビタミンD、IGF-1、およびその他の内分泌因子を協調的に統御し、それによって寿命・老化の性差を生み出す起点となっているという仮説を提唱する（図４）。これまでにも、性ホルモンの作用、特にエストロゲンの様々な保護作用が寿命・老化の性差に寄与する重要な要因であると考えられてきた[6]。我々の仮説は、生殖細胞を、多様な内分泌因子による生理学的プロセスを統御する上流因子として位置づけることにより、このコンセプトを拡張するものである。ただし、寿命の性差は、生活史戦略、生殖様式、生態学的背景を含む多数の要因によって形成されるものであり、生殖細胞依存的なメカニズムの寄与度は動物種間で異なると考えられる。脊椎動物の寿命・老化制御における生殖細胞の機能の保存性を明らかにするためには、今後さらに多様な脊椎動物モデルにおいて生殖細胞特異的除去と寿命・老化の性差の関係を明らかにしていく必要がある。そして、我々の理解に大きな空白が残されている「生殖細胞による内分泌シグナル制御メカニズム」や、依然として理解が不十分である「様々な内分泌シグナルが全身老化を制御する細胞・分子機構」も、キリフィッシュやその他モデル動物を用いて解明していくことが重要である。体を構成する様々な細胞の中でも、極めて明確な細胞レベルの性差を有する生殖細胞を中心に据えて解析を進めることで、なぜ寿命・老化に性差があるのかという生物学上の重要問題の包括的な理解が加速し、ひいては、性差医療や抗老化医療に接続する新規メカニズムの解明につながることに期待したい。

参考文献

1. Thorslund M, Wastesson JW, Agahi N, *et al*. The rise and fall of women's advantage：a comparison of national trends in life expectancy at age 65 years. *Eur J Ageing* 10：271-277, 2013.
2. Lemaître J-F, Ronget V, Tidière M, *et al*. Sex differences in adult lifespan and aging rates of mortality across wild mammals. *PNAS* 117：8546-8553, 2020.
3. Staerk J, Conde DA, Tidière M, *et al*. Sexual selection drives sex difference in adult life expectancy across mammals and birds. *Sci Adv* 11, eady8433, 2025.
4. Gopalakrishnan S, Cheung NK, Yip BW, *et al*. Medaka fish exhibits longevity gender gap, a natural drop in estrogen and telomere shortening during aging：a unique model for studying sex-dependent longevity. *Front Zool* 10：78, 2013.
5. Reichard M, Blažek R, Žák J, Cellerino A, *et al*. The sources of sex differences in aging in annual fishes. *J Anim Ecol* 91：540-550, 2022.
6. Austad SN, Fischer KE. Sex Differences in Lifespan. *Cell Metab* 23：1022-1033, 2016.
7. Cheng CJ, Gelfond JAL, Strong R, *et al*. Genetically heterogeneous mice exhibit a female survival advantage that is age- and site-specific：Results from a large multi-site study. *Aging Cell* 18：e12905, 2019.
8. Harrison DE, Strong R, Allison DB, *et al*. Acarbose, 17-α-estradiol, and nordihydroguaiaretic acid extend mouse lifespan preferentially in males. *Aging Cell* 13：273-82, 2014.
9. Poudel SB, Ruff RR, Yildirim G, *et al*. Development of primary osteoarthritis during aging in genetically diverse UM-HET3 mice. *Arthritis Res Ther* 26：118, 2024.
10. Kim Y, Nam HG, Valenzano DR. The short-lived African turquoise killifish：an emerging experimental model for ageing. *Dis Model Mech* 9：115-129, 2016.
11. Teefy BB, Adler A, Xu A, Hsu K, *et al*. Dynamic regulation of gonadal transposon control across the lifespan of the naturally short-lived African turquoise killifish. *Genome Res* 33：141-153, 2023.
12. Abe K, Ino H, Niwa T, *et al*. Sex-dependent regulation of vertebrate somatic growth and aging by germ cells. *Sci Adv* 10, eadi1621, 2024.
13. Ma X, Ding Y, Mondaca-Ruff D, *et al*. Nothobranchius furzeri：a vertebrate model for studying cardiac aging and cellular senescence. *npj Aging* 11：63, 2025.
14. Hsin H, Kenyon C. Signals from the reproductive system regulate the lifespan of C. elegans. *Nature* 399：362-366, 1999.
15. Arantes-Oliveira N, Apfeld J, Dillin A, *et al*. Regulation of Life-Span by Germ-Line Stem Cells in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 295：502-505, 2002.
16. Flatt T, Min K-J, D'Alterio C, *et al*. *Drosophila* germ-line modulation of insulin signaling and lifespan. *PNAS* 105：6368-6373, 2008.
17. Alfaqih M, Tarawan V, Sylviana N, *et al*. Effects of Vitamin D on Satellite Cells：A Systematic Review of In Vivo Studies. *Nutrients* 14：4558, 2022.
18. Dobak J, Grzybowski J, Liu F-T, *et al*. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 8：18-24, 1994.
19. Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, Turégano-Yedro M, *et al*. Vitamin D Supplementation and Its Impact on Mortality and Cardiovascular Outcomes：Systematic Review and Meta-Analysis of 80 Randomized Clinical Trials. *Nutrients* 15：1810, 2023.
20. Cao M, He C, Gong M, *et al*. The effects of vitamin D on all-cause mortality in different diseases：an evidence-map and umbrella review of 116 randomized controlled trials. *Front Nutr* 10, 2023.
21. Jewell PA. Survival and behaviour of castrated Soay sheep（*Ovis aries*） in a feral island population on Hirta, St. Kilda, Scotland. *J Zool* 243：623-636, 1997.
22. Carnes BA, Olshansky SJ. A biologically motivated partitioning of mortality. *Exp Gerontol* 32：615-631, 1997.
23. Haring R, Volzke H, Steveling A, *et al*. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 31：1494-1501, 2010.
24. Muehlenbein MP, Gassen J, Shattuck EC, *et al*. Lower testosterone levels are associated with higher risk of death in men. *Evol Med Public Health* 11：30-41, 2023.
25. Su Y-Q, Sugiura K, Eppig J. Mouse Oocyte Control of Granulosa Cell Development and Function：Paracrine Regulation of Cumulus Cell Metabolism. *Semin Reprod Med* 27：032-042, 2009.
26. Bucciarelli P, Mannucci PM. The hemostatic system through aging and menopause. *Climacteric* 12：47-51, 2009.
27. Ko S-H, Kim H-S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients* 12：202, 2020.
28. Garratt M, Lagisz M, Staerk J, *et al*. Sterilization and contraception increase lifespan across vertebrates. *Nature* 649：1264-1272, 2026.

29. Regan JC, Partridge L. Gender and longevity: Why do men die earlier than women? Comparative and experimental evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27: 467-479, 2013.
30. van Heemst D. Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging Dis* 1: 147-57, 2010.
31. Weissberger AJ, Ho KKY, Lazarus L. Contrasting Effects of Oral and Transdermal Routes of Estrogen Replacement Therapy on 24-Hour Growth Hormone (GH) Secretion, Insulin-Like Growth Factor I, and GH-Binding Protein in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 374-381, 1991.
32. Sonnet E, Lacut K, Roudaut N, *et al*. Effects of the route of oestrogen administration on IGF-1 and IGFBP-3 in healthy postmenopausal women: results from a randomized placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 626-631, 2007.
33. Moses E, Atlan T, Sun X, *et al*. The killifish germline regulates longevity and somatic repair in a sex-specific manner. *Nat Aging* 4: 791-813, 2024.
34. Asdell SA, Doornenbal H, Joshi SR, *et al*. The effects of sex steroid hormones upon longevity in rats. *Reproduction* 14: 113-120, 1967.
35. Garratt M, Try H, Brooks RC. Access to females and early life castration individually extend maximal but not median lifespan in male mice. *Geroscience* 43: 1437-1446, 2021.
36. Jiang N, Cheng CJ, Gelfond J, *et al*. Prepubertal castration eliminates sex differences in lifespan and growth trajectories in genetically heterogeneous mice. *Aging Cell* 22, e13891, 2023.
37. Hamilton JB. Relationship of Castration, Spaying, and Sex to Survival and Duration of Life in Domestic Cats. *J Gerontol* 20: 96-104, 1965.
38. Hoffman JM, Creevy KE, Promislow DEL. Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs. *PLoS One* 8: e61082, 2013.
39. Yang I, Yoo D-S, Min K-D. Life expectancy and survival analysis for companion dogs and cats in Seoul, South Korea. *Front Vet Sci* 12, 2025.
40. Sugrue VJ, Zoller JA, Narayan P, *et al*. Castration delays epigenetic aging and feminizes DNA methylation at androgen-regulated loci. *Elife* 10, e64932, 2021.
41. Hamilton JB, Mestler GE. Mortality and Survival: Comparison of Eunuchs with Intact Men and Women in a Mentally Retarded Population. *J Gerontol* 24: 395-411, 1969.
42. Min K-J, Lee C-K, Park H-N. The lifespan of Korean eunuchs. *Current Biology* 22: R792-R793, 2012.
43. Ryu SJ, Ryu DS, Kim JY, *et al*. Bone Mineral Density Changes after Orchiectomy using a Scrotal Approach in Rats. *Korean J Spine* 12: 55-59, 2015.
44. Kessler MJ, Wang Q, Cerroni AM, *et al*. Long-term effects of castration on the skeleton of male rhesus monkeys (Macaca mulatta). *Am J Primatol* 78: 152-66, 2016.
45. Stěpán JJ, Lachman M, Zvěrina J, *et al*. Castrated Men Exhibit Bone Loss: Effect of Calcitonin Treatment on Biochemical Indices of Bone Remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 523-527, 1989.
46. Ozyigit G, Hurmuz P, Yuce D, *et al*. Prognostic significance of castrate testosterone levels for patients with intermediate and high risk prostate cancer. *World J Clin Oncol* 10: 283-292, 2019.
47. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, *et al*. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 16: 15-23, 2009.
48. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, *et al*. Long-Term Mortality Associated With Oophorectomy Compared With Ovarian Conservation in the Nurses' Health Study. *Obstetrics & Gynecology* 121: 709-716, 2013.
49. Benedusi V, Martini E, Kallikourdis M, *et al*. Ovariectomy shortens the life span of female mice. *Oncotarget* 6: 10801-10811, 2015.
50. Cusimano MC, Chiu M, Ferguson SE, *et al*. Association of bilateral salpingo-oophorectomy with all cause and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ* 375: e067528, 2021.
51. Arriola Apelo SI, Lin A, Brinkman JA, *et al*. Ovariectomy uncouples lifespan from metabolic health and reveals a sex-hormone-dependent role of hepatic mTORC2 in aging. *Elife* 9, e56177, 2020.
52. Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, *et al*. Association between Ovarihysterectomy and Feline Mammary Carcinoma. *J Vet Intern Med* 19: 560-563, 2005.
53. Govoni KE, Wergedal JE, Chadwick RB, *et al*. Prepubertal OVX increases IGF-I expression and bone accretion in C57BL/6J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E1172-80, 2008.
54. Fritton JC, Emerton KB, Sun H, *et al*. Growth hormone protects against ovariectomy-induced bone loss in states of low circulating insulin-like growth factor (IGF-1). *Journal of Bone and Mineral Research* 25: 235-246, 2010.
55. Lin Q, Du X, Ren F, *et al*. Anti-Müllerian hormone signalling sustains circadian homeostasis in zebrafish. *Nat Commun* 16: 4359, 2025.

56. Stenvers KL, Findlay JK. Inhibins:from reproductive hormones to tumor suppressors. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21:174-180, 2010.

57. Wijayarathna R, de Kretser DM. Activins in reproductive biology and beyond. *Hum Reprod Update* 22:342-357, 2016.

Sex differences in vertebrate lifespan and aging driven by germ cells

Kota Abe, Tohru Ishitani

Department of homeostatic regulation, Division of cellular and molecular biology, Research institute for microbial diseases, The University of Osaka

Abstract

Sex differences in lifespan and aging, that is, the longer lifespan of females than males, are widely observed not only in humans but also across many animal species. However, the biological factors underlying these sex differences remain largely unknown. Using an extremely short-lived vertebrate model, African turquoise killifish, we found that germ cells are key determinants of sex differences in lifespan and aging. Germ cell ablation extended lifespan in males but, conversely, shortened lifespan in females, thereby equalizing lifespan between the sexes. We further found that sex-specific regulation of distinct endocrine signals is critical for germ cell-mediated control of lifespan and aging: testosterone and vitamin D in males, and estrogen and IGF-1 in females. In this article, we discuss the molecular mechanisms underlying a germ cell-centered, sex-specific system that regulates systemic aging, as well as the evolutionary conservation of this system.

Keywords : Females' longevity advantage, Germ cells, African turquoise killifish, Endocrine hormones

基礎老化研究 50（3）；17－24, 2026

【総説】

性ホルモンが関与する痛みの性差形成機構

木口　倫一、久保田　桃

和歌山県立医科大学薬学部　生体機能解析学研究室

要約

慢性疼痛疾患の有病率や病態には顕著な男女差が認められ、痛みにおける性差の重要性が注目されている。痛みの性差形成には、エストロゲンやアンドロゲンなどの性ホルモンが重要な役割を果たすと考えられる。著者らは最近、アンドロゲンが一次感覚神経に発現するアンドロゲン受容体（AR）を介して痛覚閾値を調節するメカニズムを明らかにした。また、AR は神経ペプチド CGRP を含む一次感覚神経に高い割合で発現しており、これらの神経集団がアンドロゲンの作用標的である可能性が示唆された。さらに、性ホルモンレベルは加齢に伴って変化し、神経細胞や免疫細胞の機能調節を介して慢性疼痛の発症や増悪に影響を及ぼすことが知られている。性ホルモンがこれらの細胞に及ぼす作用機序を明らかにすることは、痛みの性差や個人差の理解を深めるだけでなく、個別化疼痛医療の実現にもつながると期待される。

キーワード：疼痛、アンドロゲン、エストロゲン、一次感覚神経、脊髄

1．はじめに

近年、生命科学分野において「性差」を考慮する重要性が高まっている。従来の基礎研究では、実験動物や細胞として雄のみが用いられることが多く、生命現象の性差は十分に検討されてこなかった。このような背景を踏まえ、米国国立衛生研究所（NIH）は生物学的な性（sex）と社会的な性（gender）を考慮した研究を推進しており、特に基礎研究においては Sex as a Biological Variable の考え方に基づき、生物学的な性を研究デザインや解析に組み込むことを求めている[1]。我が国においても、近年は性差を考慮した研究の重要性が強調されるようになった。医学・薬学分野では性差医療の推進が掲げられており、性差に基づいた予防・診断・治療法の開発が必要とされている。

このような性差解析は、単に男女（雌雄）の比較を目的としたものではなく、性差を考慮することで研究の再現性や一般化の可能性を高めるとともに、個別化医療の発展につなげることを目指している。実際に、循環器疾患や神経疾患をはじめとする多様な疾患において、罹患率や病態が性によって異なることや[2]、その背景にある神経系・免疫系を含む様々な生理機能に性差が存在することが明らかとなっており、性差研究は急速に発展している[3]。生命現象の性差を念頭に置いた研究の推進は、複雑な疾患の背景をより正確に理解し、次世代の医療を実現するための重要な基盤となる。

連絡先：木口　倫一
〒640-8156　和歌山市七番町25-1
TEL：073-488-2581
E-mail：kiguchi@wakayama-med.ac.jp

2．痛みの性差とその構成要素

痛みは身体に生じた異常を察知し、危険を回避するための重要な警告システムである。痛み情報は一次感覚神経によって受容され、脊髄後角を経由して脳へ伝達される[4]。この基本的な神経回路は動物種や雌雄に共通して存在するが、近年の基礎・臨床研究から、痛みには顕著な性差が存在することが明らかになってきた[5]。痛みを引き起こす侵害刺激や感覚の種類によって性差の程度が異なることが、ヒトおよび実験動物を用いた研究から示されている。また、線維筋痛症や片頭痛をはじめとする多くの慢性疼痛疾患では女性の有病率が高いことも知られている[3, 6]。さらに近年の疫学研究や臨床研究により、痛みの強度、治療反応性、慢性化リスクに対する性差の関与が示されており、性差を考慮した疼痛緩和医療の重要性が国際的にも強調されている[2]。しかしながら、痛みの性差の分子基盤については、依然として不明な点が多く残されている。

生体の構造や機能にみられる生物学的な性差は、性染色体に由来する先天的要因と、性ホルモンによる後天的要因との複雑な相互作用によって形成される[3, 7]。これ

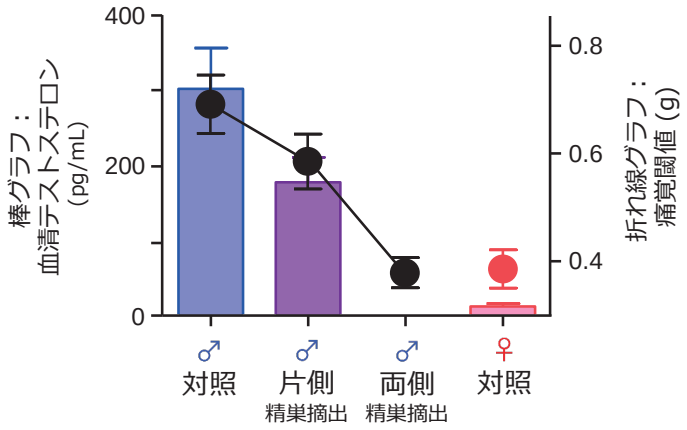


図1　マウスの血清テストステロンレベルと痛覚閾値
雄マウス、精巣切除（GDX）雄マウス、雌マウスの血清テストステロンレベルと痛覚閾値をそれぞれ測定した。雄マウスと比較して、GDX 雄マウスや雌マウスではテストステロンレベルが低く、痛覚閾値もまた同様に GDX 雄マウスや雌マウスでは低値であることが示された。

までの動物実験やヒトゲノム解析研究から、性染色体上の遺伝子発現や機能に雌雄差が存在することや、慢性疼痛と関連する遺伝的要因が男女間で異なる可能性が示されている[8, 9]。一方、性ステロイドホルモンが痛みに直接的または間接的な影響を及ぼすことは以前から知られている。アンドロゲンやエストロゲンは、痛みを受容・伝達する神経細胞のみならず、免疫細胞やグリア細胞にも作用してその機能を調節するため、多様な機序を介して痛みを制御すると考えられている[10, 11]。したがって、痛みの性差の全容を理解するためには、性染色体、性ホルモン、およびそれらが作用する神経系・免疫系の相互作用を個別に検証し、その寄与を明らかにすることが重要である。

3．エストロゲンが痛みに及ぼす影響

エストロゲンは、女性の生理機能に及ぼす作用に加えて、中枢神経系および末梢神経系にも幅広く作用し、痛みの感受性や慢性化に関与すると考えられている[12]。近年の基礎・臨床研究の進展により、エストロゲンが神経細胞や免疫細胞に作用して痛覚伝達を調節する様々な機構が明らかになってきた[10, 11]。前述のように、多くの慢性疼痛疾患は女性に高頻度に認められている[2, 3]。また、月経周期、妊娠、閉経など、エストロゲンレベルが大きく変動する時期に痛みの程度が変化することも報告されている[13]。特に片頭痛では、エストロゲンレベルの急激な低下が発作の誘発に関与することが知られており、エストロゲンが病態形成に重要な役割を果たすことが示唆されている[14]。

動物実験においても、卵巣摘出によるエストロゲン欠乏が侵害刺激に対する感受性や神経障害性疼痛を増悪させることが報告されている[12, 15]。一方で、エストロゲン投与が炎症性疼痛や内臓痛を増強するとの報告もあり、その作用は疼痛モデルや曝露条件によって異なる可能性がある[16]。こうした多様な作用の背景には、ERα、ERβ、および GPR30 といった複数のエストロゲン受容体サブタイプの存在や、それらの発現分布および細胞内シグナル伝達機構の違いが関与すると考えられる[17]。エストロゲン受容体は一次感覚神経、脊髄後角、および脳内の痛み関連領域に発現しており[16, 18]、TRP チャネルなどの疼痛関連分子の発現や機能調節に関与することが知られている[19]。また近年では、ミクログリアやマクロファージなどの免疫細胞に作用して神経炎症を修飾することも報告されており[16, 20]、エストロゲンは神経系と免疫系の双方を介して痛みを調節する可能性が示唆されている。

4．アンドロゲンが痛みに及ぼす影響

アンドロゲンは、男性の生理機能に重要な役割を果たすだけでなく、近年では神経系や免疫系に作用して疼痛制御に関与することが明らかになってきた[5, 21]。特にテストステロンは、痛みの感受性や慢性疼痛の発症リスクに影響を及ぼす因子として注目されており、基礎・臨床研究の結果から、疼痛に対する保護的および抑制的な作用を有すると考えられている[6]。これまでヒトにおいては、加齢や内分泌異常に伴うテストステロンレベルの低下や、前立腺癌治療などに伴うアンドロゲン除去療法が、慢性疼痛や筋骨格系疼痛と関連する可能性が検討されてきた。また、線維筋痛症患者に対するテストステロン補充療法が、筋痛や疲労などの症状を改善することが報告されており[22]、アンドロゲンが痛みの調節に重要な役割を果たすことを裏付けている。

動物実験においても、精巣摘出によるアンドロゲン欠乏が炎症性疼痛を増悪させることが報告されている[23]。また、テストステロンやジヒドロテストステロン（DHT）の投与によって疼痛行動が抑制されることも示されており、アンドロゲンの鎮痛作用を支持する知見が蓄積している[24, 25]。アンドロゲン受容体（AR）は主に核内受容体として機能し、標的遺伝子の転写調節を介して作用すると考えられている[26]。AR の発現は一次感覚神経、脊髄後角、視床、扁桃体などの痛み関連領域に広く認められており[27, 28]、TRP チャネルなどの発現調節や下行性疼痛抑制系の活性化などを介して痛みの調節に関与する

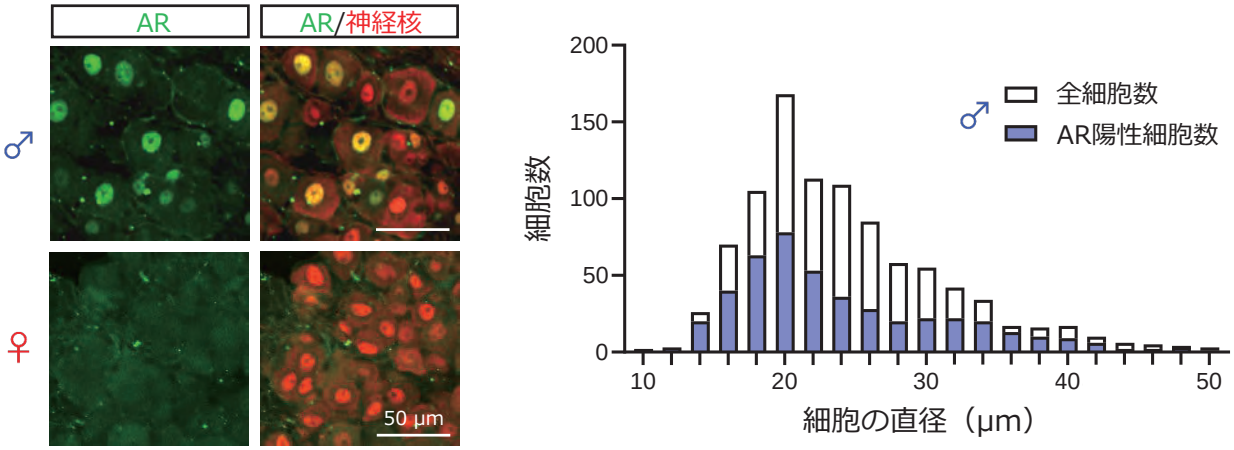


図２　マウスの一次感覚神経細胞におけるアンドロゲン受容体（AR）の発現と核局在
雄マウス、雌マウスの後根神経節において、抗 AR 抗体および抗 NeuN 抗体を用いて免疫組織化学解析を行った。雄マウスでは神経細胞の核に AR が局在し、雌ではほとんど認められなかった。雄マウスの AR は、大きさの異なる様々な種類の神経細胞に発現していた。

と考えられている[29, 30]。またアンドロゲンはミクログリアやマクロファージなどの免疫細胞に対して抗炎症作用を示すことも報告されており[31, 32]、エストロゲンと同様に神経系と免疫系の双方に作用し、多面的な機序によって痛みを制御することが示唆される。

５．アンドロゲンによる痛みの性差形成

痛みを引き起こす侵害刺激には、機械刺激、熱刺激、冷刺激、化学刺激など様々な種類がある[4]。健常者を対象とした研究では、特に機械刺激に対する痛覚閾値に顕著な性差が認められており、女性は男性と比較して痛覚閾値が低く、機械刺激に対して高い感受性を示すことが報告されている[6, 33]。一方で、熱刺激や冷刺激などに対する感受性の性差についても報告はあるものの、その結果は必ずしも一致していない。著者らが行ったマウスを用いた検討においても、雌マウスは雄マウスと比較して機械刺激に対する痛覚閾値が低く、熱刺激に対する感受性やホルマリン試験による化学刺激および炎症性疼痛反応には性差が認められなかった[34]。この結果は、少なくとも機械刺激に対する痛覚感受性の性差について、マウスがヒトの痛み病態を反映する有用な実験モデルとなる可能性を示している。

著者らは、このような機械刺激に対する性差の形成因子としてアンドロゲンに着目した。これまでにも、アンドロゲン投与によって様々な疼痛病態が軽減することが報告されている[25]。また、テストステロンの一部はアロマターゼによってエストロゲンへ変換されること[35]、さらに女性においても一定量のアンドロゲンが存在することから、アンドロゲンレベルそのものが痛覚閾値の調節に関与する可能性が考えられた。そこで、雄マウスの精巣摘出によるアンドロゲンレベルの低下が痛み感受性に及ぼす影響を検討したところ、片側の精巣摘出では機械刺激に対する痛覚閾値が部分的に低下し、両側の精巣摘出（GDX）ではその閾値は雌マウスと同程度あるいはそれ以下まで低下した[34]（図１）。一方で、熱刺激に対する感受性やホルマリン試験における疼痛反応には GDX の影響は認められなかった[34]。これらの結果から、アンドロゲンレベルは機械刺激に対する痛み感受性を規定する重要な因子であることが明らかとなった。

６．アンドロゲンの作用に関わる神経細胞

痛みの調節に関与するアンドロゲンの主な作用部位については十分に明らかにされていなかった。著者らの免疫組織化学解析では、雄マウスの後根神経節および脊髄後角において AR の発現と核局在が認められた一方、GDX 雄マウスおよび雌マウスでは AR の核局在が著しく減少していた[34, 36]。後根神経節では AR は神経細胞に豊富に発現しており、細胞体の大きさや性質が異なる様々な一次感覚神経細胞の核に局在していた[34]（図２）。そこで、一次感覚神経における AR の役割を明らかにするため、侵害受容性一次感覚神経に特異的な AR 欠損（AR-cKO）マウスを作製した（図３）。AR-cKO 雄マウスでは、機械刺激に対する痛覚閾値が野生型雄マウスと比較して顕著に低下した一方、熱刺激やホルマリン試験による疼痛反応には差が認められなかった[34]。すなわち、一次感覚神経におけるアンドロゲンシグナルが、機械刺激に対する痛み感受性を制御する重要な神経機構であることが示された。

次に、雌マウスにテストステロンを投与したところ、投与１日後に機械刺激に対する痛覚閾値の上昇が認められた。また、DHT を用いた検討でも同様の効果が確認された[34]。対照的に、雄マウスでは DHT 投与による変化は認められなかった。これは、雄マウスでは内因性アンドロゲンシグナルが既に十分活性化されているためと考えられた。免疫組織化学解析では、通常の雌マウスでは後根神経節における AR の核局在は極めて少ないものの、DHT 投与後には AR の核局在を示す神経細胞が顕著に増加し、その分布は雄マウスで認められるものとほぼ同様であった。さらに、一次感覚神経特異的 AR-cKO 雌マウスでは、野生型雌マウスで認められた DHT によ

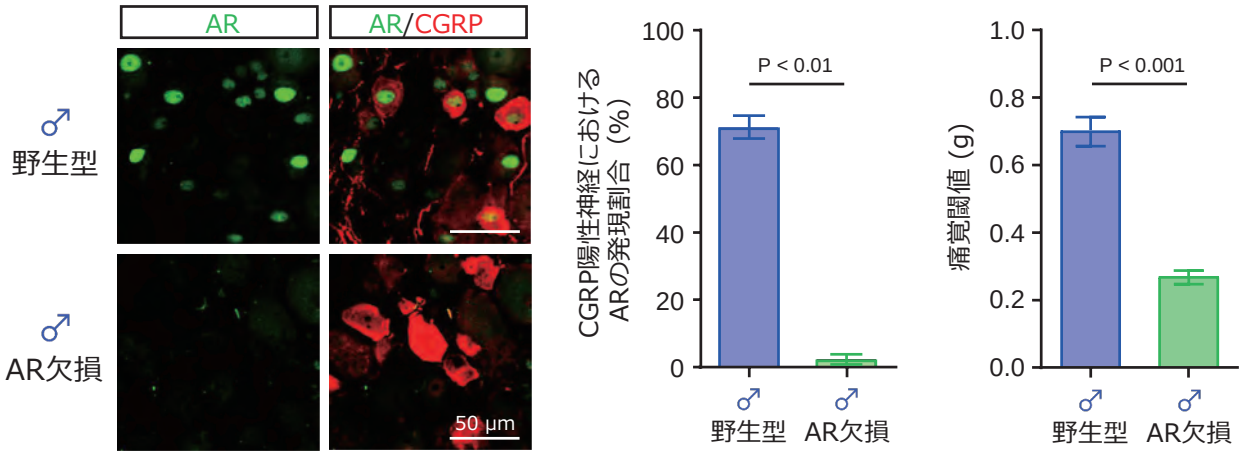


図３　一次感覚神経特異的 AR 欠損（AR-cKO）マウスにおける痛覚閾値の低下
野生型雄マウス、AR-cKO 雄マウスの後根神経節において、抗 AR 抗体および抗 CGRP 抗体を用いて免疫組織化学解析を行った。野生型雄マウスと比較して、AR-cKO 雄マウスでは、CGRP 陽性神経から AR がほぼ消失していた。また AR-cKO 雄マウスでは、痛覚閾値が有意に低下していた。

る痛覚閾値の上昇が消失した[34]。以上より、アンドロゲンによる機械刺激に対する痛覚調節作用は、少なくとも一次感覚神経の AR を介して生じることが明らかとなった。

7．アンドロゲンの標的となる一次感覚神経細胞サブセット

アンドロゲンによる痛覚閾値の調節を担う一次感覚神経サブセットは、依然として明確になっていない。一次感覚神経は従来、細胞体の大きさ、髄鞘の有無、および伝導速度に基づいて分類されており、痛覚情報の伝達には主として有髄 Aδ 線維や無髄 C 線維が関与すると考えられている[4, 37]。Aδ 線維は機械刺激などによる鋭く局在性の高い痛みを早く伝達するのに対し、C 線維は熱刺激や化学刺激を含む多様な侵害刺激に応答し、鈍く持続的な痛みを伝達する[4, 37]。さらに、これらの侵害受容性一次感覚神経は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）などの発現の違いに基づき、ペプチド性神経と非ペプチド性神経に分類されてきた[4, 38]。著者らの解析では、雄マウスにおいて CGRP 陽性一次感覚神経の 70%以上に AR 発現が認められ、他のサブタイプと比較して最も高い割合で AR が発現していた[34]（図３）。このことから、CGRP 陽性神経がアンドロゲン作用の重要な標的である可能性が示唆された。

さらに近年では、一細胞トランスクリプトーム解析の発展により、一次感覚神経のより詳細な分類が提唱されている。2015 年に Ernfors らによって報告された分類では、CGRP（*Calca*）を発現する集団は PEP1、PEP2、および NP2 などのサブセットに分類される[39]。これらのうち、PEP2 は有髄 Aδ 線維様の特徴を示し、PEP1 および NP2 は主として無髄 C 線維に対応すると考えられている。その後、複数の研究グループによって独立した解析が実施されているが、多少の差異はあるものの、大まかな神経集団の対応関係は概ね一致している[40, 41]。これらの知見は、アンドロゲン作用の標的候補である CGRP 陽性神経が、機能的に異なる複数のサブセットから構成されることを示している。著者らの予備的解析においても、AR はこれら複数の CGRP 陽性神経サブセットに発現することが確認されている（未発表データ）。したがって、今後はアンドロゲンに応答する一次感覚神経サブセットを同定し、その分子基盤や機能的役割を明らかにすることが、機械刺激に対する痛覚感受性の性差形成機構を理解するうえで重要であると考えられる。

8．CGRP が関与する痛みの性差

CGRP には α CGRP と β CGRP の２種類のアイソフォームが存在するが、神経系、とりわけ一次感覚神経では *Calca* 遺伝子にコードされる α CGRP が主に発現している[42]。α CGRP は後根神経節や三叉神経節に加え、中枢神経系の様々な疼痛関連領域にも多く発現しており、痛みの調節に重要な役割を果たすと考えられている[43]（本稿では、α CGRP を単に CGRP と表記する）。一次感覚神経から中枢神経系へと放出された CGRP は、その受容体を介して痛覚伝達を促進する一方、CGRP は末梢側終末からも放出され、血管拡張や肥満細胞の脱顆粒を誘導して神経原性炎症に関与することが知られている[43, 44]。このような CGRP の作用は片頭痛の病態形成に寄与しており、近年では抗 CGRP 抗体や抗 CGRP 受容体抗体などの薬剤が片頭痛治療薬として用いられている[45]。

片頭痛の有病率は女性で男性の２倍以上と顕著な性差を示すことから[46, 47]、CGRP を介した疼痛機構における性差についても注目が集まっている。ラットの硬膜外に CGRP を投与し、顔面の機械刺激閾値を評価した研究では、雄と比較して雌で顕著な痛覚過敏が認められることが報告されている[48]。また、三叉神経節や延髄における CGRP シグナル関連分子の発現解析では、CGRP 受容体構成分子である RAMP1 の発現が性周期に応じて変動することや、その発現調節にエストロゲンが関与することが報告されている[47, 49]。一方で、CGRP やその受容体構成分子の発現に明確な性差は認められないと

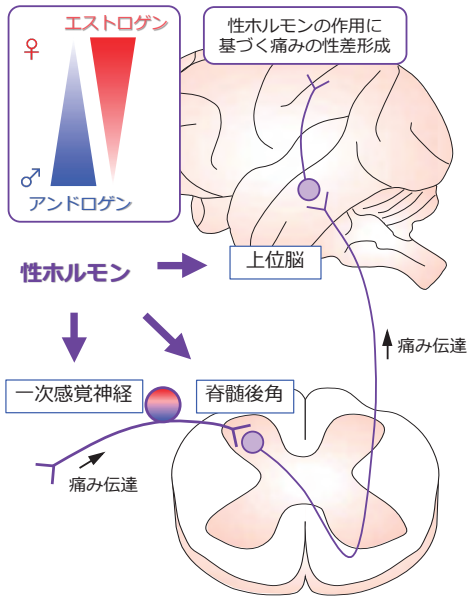


図４　性ホルモンの作用に基づく痛みの性差形成機構
アンドロゲン、エストロゲンの受容体は一次感覚神経、脊髄後角、および脳内の痛み関連領域に広く発現している。アンドロゲン、エストロゲンはこれらの神経細胞に加え、痛みの増悪に関わる免疫細胞やグリア細胞にも作用することが明らかになり、多面的な機序によって痛みを制御することが示唆される。

する報告もあり、現時点では統一した見解は得られていない。エストロゲンやアンドロゲンによって CGRP を介した神経回路やシグナル伝達応答が変化している可能性も考えられることから、CGRP が痛みの性差形成にどのように関与するのかは、今後解明すべき重要な研究課題である。

9．加齢が痛みに及ぼす影響

加齢に伴う性ホルモン分泌の変化は、生殖機能のみならず神経系や免疫系の恒常性にも大きな影響を及ぼし、痛みの感受性や慢性疼痛の発症・増悪に関与すると考えられている。したがって、このような加齢性変化は、痛みの性差や高齢者疼痛の病態を理解する上で重要な要素である[50, 51]。女性では、閉経に伴う卵巣機能の低下によってエストロゲンレベルが急激に減少する。閉経後の女性では、関節痛、筋痛、頭痛などの有病率が増加することが報告されており、慢性疼痛を有する患者の割合も増加する[6]。一方で、片頭痛のようにエストロゲン変動そのものが病態形成に関与する疾患では、閉経後に症状が軽減する例も報告されており[52]、病態に応じたエストロゲン作用の理解が必要である。

男性では、加齢に伴ってアンドロゲンレベルが徐々に低下する[51]。高齢男性では腰痛、関節痛、筋痛などの慢性疼痛の頻度が増加しており[53]、その背景としてアンドロゲン作用の低下が起因する可能性も考えられるが、現時点でその因果関係は明確ではない。したがって、血中のホルモンレベルの測定に加えて、局所でのアンドロゲン作用や一過性のシグナル変化に着目した解析が必要とされる。また、エストロゲンやアンドロゲンは免疫細胞に作用して炎症性サイトカイン産生を抑制するため[20, 31]、それらの低下は神経炎症や疼痛の慢性化を促進する可能性がある。このように、加齢による性ホルモン環境の変化は、神経系や免疫系を含む様々な生体機能に影響を及ぼすことから、その役割と分子基盤の解明は、超高齢社会を迎えた我が国において喫緊の研究課題である。

10．おわりに

性ホルモンが痛みの伝達経路に作用することは、受容体の発現分布からも支持されており、その作用部位は末梢から中枢神経系まで広範囲に及ぶ[3]（図４）。したがって、痛みの性差を形成するメカニズムを明らかにするためには、神経系の各領域・各細胞種におけるアンドロゲンおよびエストロゲン作用を個別に検証し、それらを統合的に理解することが重要である。筆者らは、アンドロゲンが一次感覚神経に作用して機械刺激に対する痛覚閾値を調節するメカニズムを報告しており[54]、これまで十分に理解されていなかった性ホルモンによる痛覚調節機構の分子基盤が着実に明らかになりつつある。今後は、生理的条件に加え、加齢や疾患病態における変化も考慮しながら、さらなる研究を進める必要がある。

また、性ホルモンが神経細胞や免疫細胞をはじめとする痛み関連細胞に及ぼす作用と、その詳細な分子機構の解明も重要な課題である。一般に、アンドロゲンやエストロゲンは細胞内受容体に結合し、多様な遺伝子発現を制御することが知られている[17, 26]。そのため、標的細胞において AR および ER シグナルの下流で変動する疼痛関連分子やシグナル伝達経路を明らかにすることで、新たな疼痛治療標的の創出が期待される。さらに、性ホルモンの分泌量や作用には個人差が大きいことから[55]、これらの研究は性差の理解にとどまらず、痛みをはじめとする様々な感覚機能や神経疾患における個人差の理解にも貢献する可能性がある。このような性差・個人差の

全容が解明されることで、疼痛治療の有効性向上や副作用軽減を実現する個別化疼痛医療の確立につながることが期待される。

引用文献

1. Bale TL, Epperson CN. Sex as a Biological Variable：Who, What, When, Why, and How. Neuropsychopharmacology 42：386-396, 2017.
2. Patwardhan V, Gil GF, Arrieta A, et al. Differences across the lifespan between females and males in the top 20 causes of disease burden globally：a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Public Health 9：e282-e294, 2024.
3. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sex and gender：modifiers of health, disease, and medicine. Lancet 396：565-582, 2020.
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 139：267-84, 2009.
5. Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing：emerging evidence of a biased literature. Nat Rev Neurosci 21：353-365, 2020.
6. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain：a review of recent clinical and experimental findings. J Pain 10：447-85, 2009.
7. Wiese CB, Avetisyan R, Reue K. The impact of chromosomal sex on cardiometabolic health and disease. Trends Endocrinol Metab 34：652-665, 2023.
8. Johnston KJA, Ward J, Ray PR, et al. Sex-stratified genome-wide association study of multisite chronic pain in UK Biobank. PLoS Genet 17：e1009428, 2021.
9. Mogil JS, Parisien M, Esfahani SJ, et al. Sex differences in mechanisms of pain hypersensitivity. Neurosci Biobehav Rev 163：105749, 2024.
10. Hassan S, Muere A, Einstein G. Ovarian hormones and chronic pain：A comprehensive review. Pain 155：2448-2460, 2014.
11. Midavaine É, Côté J, Marchand S, et al. Glial and neuroimmune cell choreography in sexually dimorphic pain signaling. Neurosci Biobehav Rev 125：168-192, 2021.
12. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. Pain 132 Suppl 1：S3-S12, 2007.
13. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache：understanding mechanisms and pathogenesis--part I. Headache 46：3-23, 2006.
14. MacGregor EA. Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. Lancet Neurol 3：354-61, 2004.
15. Sanoja R, Cervero F. Estrogen-dependent abdominal hyperalgesia induced by ovariectomy in adult mice：a model of functional abdominal pain. Pain 118：243-53, 2005.
16. Chen Q, Zhang W, Sadana N, et al. Estrogen receptors in pain modulation：cellular signaling. Biol Sex Differ 12：22, 2021.
17. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging：from periphery to brain. Trends Mol Med 19：197-209, 2013.
18. Taleghany N, Sarajari S, DonCarlos LL, et al. Differential expression of estrogen receptor alpha and beta in rat dorsal root ganglion neurons. J Neurosci Res 57：603-15, 1999.
19. Xu S, Cheng Y, Keast JR, et al. 17beta-estradiol activates estrogen receptor beta-signalling and inhibits transient receptor potential vanilloid receptor 1 activation by capsaicin in adult rat nociceptor neurons. Endocrinology 149：5540-8, 2008.
20. Villa A, Vegeto E, Poletti A, et al. Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration. Endocr Rev 37：372-402, 2016.
21. Lenert ME, Avona A, Garner KM, et al. Sensory Neurons, Neuroimmunity, and Pain Modulation by Sex Hormones. Endocrinology 162：bqab109, 2021.
22. White HD, Brown LA, Gyurik RJ, et al. Treatment of pain in fibromyalgia patients with testosterone gel：Pharmacokinetics and clinical response. Int Immunopharmacol 27：249-56, 2015.
23. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. Ann N Y Acad Sci 1007：232-7, 2003.
24. Calabrese D, Giatti S, Romano S, et al. Diabetic neuropathic pain：a role for testosterone metabolites. J Endocrinol 221：1-13, 2014.
25. Lesnak JB, Inoue S, Lima L, et al. Testosterone protects against the development of widespread muscle pain in mice. Pain 161：2898-2908, 2020.
26. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. Nat Rev Cancer 15：701-11, 2015.
27. Coolen RL, Cambier JC, Spantidea PI, et al. Androgen receptors in areas of the spinal cord and brainstem：A study in adult male cats. J Anat 239：125-135, 2021.
28. Keast JR, Gleeson RJ. Androgen receptor immunoreactivity is present in primary sensory neurons of male rats. Neuroreport 9：4137-40, 1998.
29. Gkika D, Lolignier S, Grolez GP, et al. Testosterone-androgen receptor：The steroid link inhibiting TRPM8-mediated cold sensitivity.

FASEB J 34：7483-7499, 2020.
30. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, et al. Brain imaging reveals that engagement of descending inhibitory pain pathways in healthy women in a low endogenous estradiol state varies with testosterone. Pain 154：515-524, 2013.
31. Lee P, Nelson PS. The Multifaceted Role of Androgen Receptor Signaling in Immunity：Implications for Oncology. Mol Cancer Res 24：155-168, 2026.
32. Hussain R, Ghoumari AM, Bielecki B, The neural androgen receptor：a therapeutic target for myelin repair in chronic demyelination. Brain 136：132-46, 2013.
33. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception - part 1：are there really differences between women and men? Pain 153：602-618, 2012.
34. Saika F, Uta D, Fukazawa Y, et al. Androgen receptors expressed in the primary sensory neurons regulate mechanical pain sensitivity. Pain 166：e746-e757, 2025.
35. Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. Nat Rev Urol 8：29-41, 2011.
36. Kiguchi N, Miyajima M, Saika F, et al. Expression of androgen receptors in the spinal dorsal horn neurons of mice. Pain Research 40：135-138, 2025.
37. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. Nat Med 16：1258-66, 2010.
38. Peirs C, Seal RP. Neural circuits for pain：Recent advances and current views. Science 354：578-584, 2016.
39. Usoskin D, Furlan A, Islam S, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. Nat Neurosci 18：145-53, 2015.
40. Wang K, Cai B, Song Y, et al. Somatosensory neuron types and their neural networks as revealed via single-cell transcriptomics. Trends Neurosci 46：654-666, 2023.
41. Krauter D, Kupari J, Usoskin D, et al. Spatial organization, chromatin accessibility and gene-regulatory programs defining mouse sensory neurons. Commun Biol 8：908, 2025.
42. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide：physiology and pathophy siology. Physiol Rev 94：1099-142, 2014.
43. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. Pain 158：543-559, 2017.
44. Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroin flammation：inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 15：43-53, 2014.
45. Versijpt J, Paemeleire K, Reuter U, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine：current role and future perspectives. Lancet 405：1014-1026, 2025.
46. GBD 2023 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990-2023：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet Neurol 24：1005-1015, 2025.
47. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, et al. Hormonal influences in migraine - interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. Nat Rev Neurol 17：621-633, 2021.
48. Avona A, Burgos-Vega C, Burton MD, et al. Dural Calcitonin Gene-Related Peptide Produces Female-Specific Responses in Rodent Migraine Models. J Neurosci 39：4323-4331, 2019.
49. Holm A, Edvinsson JCA, Krause DN, et al. RAMP1-dependent hormonal regulation of CGRP and its receptor in the trigeminal ganglion. J Headache Pain 26：142, 2025.
50. Patel KV, Guralnik JM, Dansie EJ, et al. Prevalence and impact of pain among older adults in the United States：findings from the 2011 National Health and Aging Trends Study. Pain 154：2649-2657, 2013.
51. Athnaiel O, Davidson N, Mangat J, et al. Gonadal Hormone Changes with Aging and Their Impact on Chronic Pain. Cells 14：123, 2025.
52. Ripa P, Ornello R, Degan D, et al. Migraine in menopausal women：a systematic review. Int J Womens Health 7：773-82, 2015.
53. Tajar A, McBeth J, Lee DM, et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older European men. Pain 152：1495-1501, 2011.
54. 木口倫一．一次感覚神経への作用を介したアンドロゲンによる痛み調節機構．日本薬理学雑誌 161：102-108, 2026.
55. Deltourbe LG, Sugrue J, Maloney E, et al. Steroid hormone levels vary with sex, aging, lifestyle, and genetics. Sci Adv 11：eadu6094, 2025.

Sex Hormone–Mediated Mechanisms Underlying Sex Differences in Pain

Abstract

Sex differences have been observed in both the prevalence and pathophysiology of chronic pain disorders, drawing increasing attention to the importance of sex-specific mechanisms in pain. Sex hormones, including estrogens and androgens, play critical roles in mediating these differences. We recently elucidated a mechanism by which androgens regulate pain thresholds through the androgen receptor (AR) expressed in primary sensory neurons. AR is also expressed in a high proportion of primary sensory neurons containing calcitonin gene-related peptide, suggesting that this neuronal population may represent a key target of androgen action. Furthermore, sex hormone levels fluctuate with aging and are known to influence the development and exacerbation of chronic pain by modulating the functions of neuronal and immune cells. Elucidating the mechanisms through which sex hormones act on these cell types is expected not only to deepen our understanding of sex differences and individual variability in pain but also to facilitate the development of personalized pain medicine.

基礎老化研究 50（3）；25－30, 2026

【総説】

テストステロンを介したミクログリアオートファジー制御とアルツハイマー病の性差

溝上　顕子

九州大学大学院歯学研究院 OBT 研究センター

要約

アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）は女性に多く、病態進行にも明確な性差が存在する。しかし、その分子基盤は十分には解明されていない。本稿では、近年提唱された「Resistance」と「Resilience」の概念をもとに、AD の性差を老化の観点から概説する。特に、アミロイドβ（Aβ）や過剰リン酸化タウの蓄積そのものを抑制する resistance 機構に着目し、老化に伴うミクログリアのオートファジー機能低下と Aβ除去能の破綻について紹介する。さらに、男性ではテストステロンが細胞膜受容体 G protein-coupled receptor family C group 6 member A（GPRC6A）を介してミクログリアのオートファジーを活性化し、Aβクリアランスを促進することで resistance を維持する可能性について概説する。アルツハイマー病における性差を理解することは、新たな予防・治療戦略の構築につながると期待される。

キーワード：性差、アルツハイマー病、ミクログリア、オートファジー、テストステロン

はじめに

アルツハイマー病（Alzheimer's disease，AD）は高齢者の認知症の６割以上を占め、その疫学的背景には明確な性差が存在する[1]。AD 患者の約 2/3 は女性であり、45 歳時点での AD にかかる推定生涯リスクは男性で 10 人に１人に対して女性では５人に１人と、女性の方が約２倍高いことが報告されている。また、女性は男性に比べて認知機能の低下や脳萎縮の進行が速いことも指摘されている[2]。

加齢疾患の感受性を理解する上で、「Resilience」と「Resistance」という概念が提唱されている[3]。AD の文脈において、resilience とは、加齢や遺伝的リスク因子やアミロイドβ（Aβ）、過剰リン酸化タウのような異常タンパク質の蓄積（AD 病理）が存在しても認知機能が正常に維持される能力を指す 。一方、resistance とは、高齢であったり遺伝的リスクがあったりするにもかかわらず、AD 病理の蓄積そのものを回避、あるいは遅延させる能力を指す[3]。

AD における性差も、この２つの概念で説明できる可能性がある。女性は、臨床的に AD と診断されるまでの初期段階においては、言語記憶やエピソード記憶において高い resilience を示すことが知られている[3, 4]。しかし、一方で女性はタウ病理や Aβの蓄積が男性よりも顕著であり、病理形成に対する resistance が相対的に低い可能性が示唆されている[3, 5]。すなわち、病理形成は静かに進行する一方で、高い Resilience によって認知機能が一定期間維持されるが、病理負荷がある閾値を超えると Resilience が破綻し、急速な認知機能低下へ移行するというモデルが考えられる。それに対して男性は AD 病理そのものに対する resistance が高い可能性が示唆されている。男性の「病理の蓄積を回避する力」を支える分子基盤は何であろうか。本稿では、脳内の免疫細胞であるミクログリアに着目し、男性が生涯を通じて女性よりも高いレベルで維持するテストステロンにおける保護作用を中心に、男性側の Resistance 機構と AD 性差との関連について概説する。

１．ミクログリアの老化と AD

脳内の定常状態において、ミクログリアは細胞残骸や異常タンパク質を除去する貪食細胞としての役割を担う一方で、病原体の侵入に対する免疫応答の担い手として炎症性サイトカインを放出し、脳内恒常性を維持している[6]。興味深いことに、定常状態のミクログリアにも性差が存在し、オスでは免疫応答関連遺伝子、メスでは組

連絡先：溝上　顕子
〒 812-8582　福岡市東区馬出 3-1-1
TEL：092-642-6320
Email：akiko-k@dent.kyushu-u.ac.jp

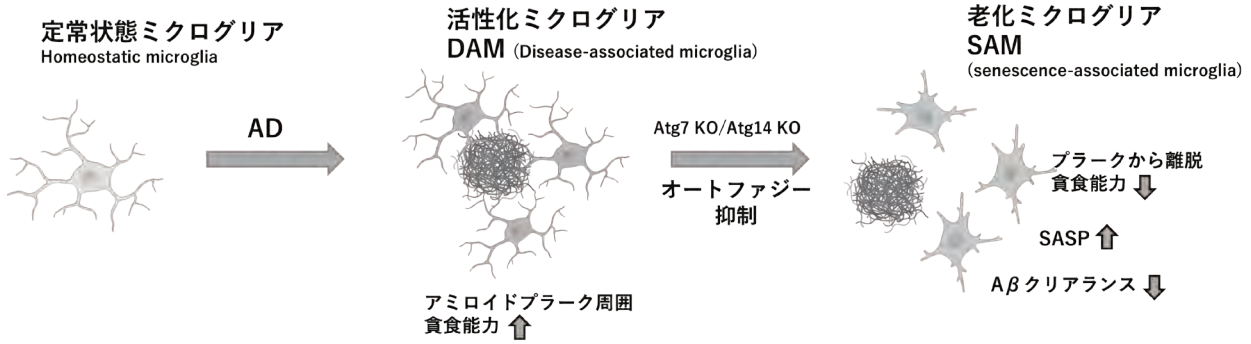


図1　オートファジー機能低下による Disease-associated microglia（DAM）から Senescence-associated microglia（SAM）への転換

定常状態のミクログリア（homeostatic microglia）は、脳内の恒常性維持を担っている。アルツハイマー病（AD）では、アミロイドβ（Aβ）プラーク周囲に集積したミクログリアは DAM へと表現型を変化させ、貪食活性を高めることで Aβの除去に寄与する。一方、オートファジー機能が障害されると、Aβプラークから離脱し、Aβクリアランス能が低下することで AD の進展に寄与すると考えられる。

文献［9］および［11］を参考に筆者作成。

織修復関連遺伝子が高発現することが報告されている[7]。また、この性差は性ホルモンとは独立して維持されることから、ミクログリアの性質には生得的な性差が存在すると考えられる[7]。さらに、このような生得的な性差に加えて、加齢に伴うホルモン環境等の変化によってミクログリアには形態学的・機能的な変化が起こり、貪食能や遊走能の低下、炎症応答の異常といった質的な変化が起こる[8]。

老化ミクログリアはしばしば脳内の慢性炎症の担い手として議論されるが、その本質的な特徴は炎症そのものよりも、異常タンパク質や障害を受けた細胞の残骸などを除去する能力が低下した「clearance failure」にあるとも考えられる。実際、加齢に伴う遺伝子発現変化は貪食や自然免疫応答に関連する経路に集中していることが報告されている。また、老化ミクログリアは neural debris に過剰反応する一方、炎症環境において貪食活性を適切に変化させる能力が低下している[8]。

近年、オートファジー機能の低下が、老化ミクログリアの表現型を獲得する上で重要な駆動因子であることが明らかになってきた[9]。AD 脳では、病態に特徴的な遺伝子発現パターンをもつ Disease-associated microglia（DAM）とよばれるミクログリア細胞集団が出現することが知られている[10]。DAM は貪食能力を高めることで Aβの除去・分解に寄与すると考えられおり、その維持にはオートファジー活性が不可欠であることが明らかとなってきた。実際、*Atg7*（autophagy related 7）や *Atg14*（autophagy related 14）の欠損によってオートファジーが障害されると、ミクログリアの DAM マーカー遺伝子の発現が下がる一方で、細胞老化マーカーである $p21^{Cip1}$ や、老化関連分泌表現型（senescence-associated secretory phenotype；SASP）関連因子である *Mmp-12*（matrix metalloproteinase-12）の発現が上昇し、SASP を伴う老化関連ミクログリア（senescence-associated microglia；SAM）へと転換することが示された[9, 11]。また、この SAM はアミロイドプラークから離脱し、Aβを除去する能力が低下することが示されている。すなわち、AD におけるオートファジー不全は、DAM を老化ミクログリア（SAM）へと転換させることで AD 病理の進展を促進すると考えられる（図1）[11]。

このように、オートファジー機能の維持はミクログリアによる病理除去能を規定する重要な因子であり、AD 病理に対する resistance を支える分子基盤の一つと考えられる。

2．ミクログリアのオートファジーと性差

では、オートファジー活性に性差は存在するのだろうか。脳を含むさまざまな組織において女性では定常状態でのオートファジー活性が男性に比べて低いことが報告されている[12]。これが、加齢に伴う脳内恒常性維持機構の脆弱性につながる可能性がある。

AD の病理変化は、一般に Aβの蓄積に続いてタウ病理が進展する。死後脳を用いた病理学的解析から、Aβの蓄積は女性のほうが高い傾向がある[13]。さらにタウ病理に関しては、病理学的解析および PET イメージング研究から、女性のほうがタウの蓄積がより顕著であることが示されている[5, 13]。これらの知見は、女性では Aβおよびタウ病理に対する resistance が男性よりも相対的に低い可能性を示唆している。

この背景には、オートファジー活性の性差が関与している可能性がある。オートファジーは細胞内の異常タンパク質や障害を受けたオルガネラの除去に重要な役割を果たしており、その機能低下は Aβやタウの蓄積を促進しうる。女性のオートファジー活性が男性よりも低いことの一因として、閉経に伴うエストロゲンの急激な減少や、X 染色体不活性化（X chromosome inactivation；XCI）からの逸脱が指摘されている。実際、*BCL2*（B cell lymphoma 2）や *ULK1*（unc-51 like autophagy activating kinase 1）など、オートファジー関連分子はエストロゲン受容体 ERα による発現制御を受けている[12]。さらに、神経細胞における ERβ シグナルが *ATG7* の発

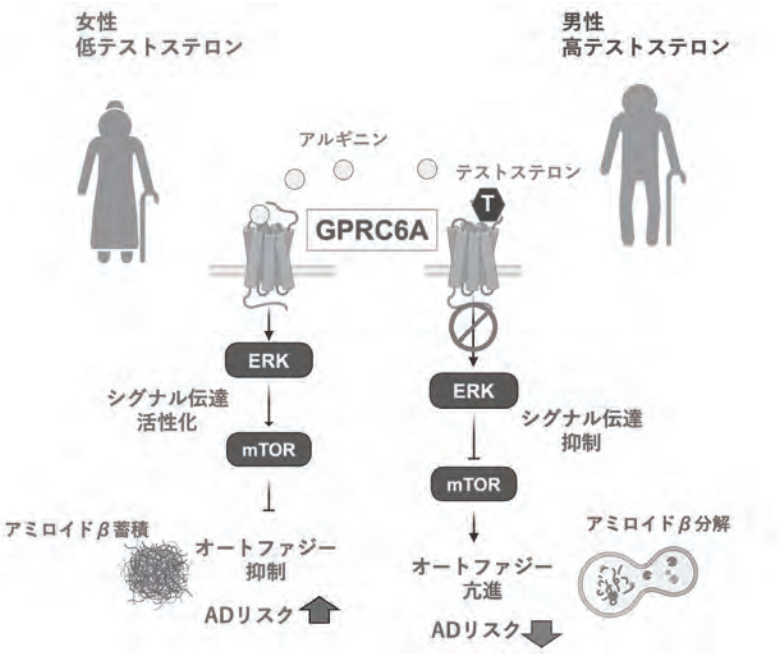


図2　テストステロン -GPRC6A シグナルによるミクログリアオートファジー制御機構と AD への影響
テストステロンは細胞膜受容体である GPRC6A を介して ERK-mTOR シグナルを抑制し、ミクログリアのオートファジーを活性化する。その結果、Aβクリアランスが促進され、AD に対する resistance の維持に寄与すると考えられる。AD では脳内アルギニン代謝異常にともない、GPRC6A シグナルが変化する一方、男性ではテストステロンが同受容体を介してミクログリアのオートファジーを促進する。

現制御を介してオートファジーを調節し、Aβの蓄積を抑制することも報告されており、エストロゲンシグナルの低下はオートファジー活性の低下につながる可能性がある[14]。また、加齢に伴って一部の遺伝子では XCI からの逸脱が増加することも知られており、X 染色体上に多く存在するオートファジー関連位遺伝子の発現制御に影響すると考えられる[12, 15]。

これらの知見は、「女性のオートファジー活性が低い」と捉えるだけでなく、「男性ではオートファジー活性を維持する機構が存在する」と解釈することもできる。では、男性において比較的高いオートファジー活性を維持する分子基盤は何であろうか。男性における AD 病理に対する resistance を支える分子基盤として、近年注目されているのがテストステロンシグナルである。

3．男性の脳を保護する機構としてのテストステロンによるオートファジー制御

女性では閉経に伴いエストロゲンレベルが急激に低下し、最終的には男性よりも低いレベルにまで低下することが知られている[16]。一方、男性のテストステロンレベルも加齢とともに徐々に低下するものの、生涯を通じて女性よりも高いレベルが維持される[16]。血中テストステロン濃度の低下は認知機能低下やアルツハイマー病のリスクとの関連が報告されている。さらに、低テストステロン血症の男性は AD リスクが高くなることが報告されている[17]。また、前立腺がんにおけるアンドロゲン除去療法が認知機能低下や認知症リスクと関連することも報告されている[18]。これらの知見は、テストステロンが男性における脳の恒常性維持機構を支えている可能性を示唆している。

細胞外に蓄積したAβ線維はミクログリアに取り込まれ、オートファジーを誘導することでその分解を促進することが報告されている[19]。すなわち、ミクログリアはAβ除去の主要な担い手である。近年我々は、男性ホルモンであるテストステロンがミクログリアのオートファジーを促進し、Aβの蓄積を抑制する可能性を見出した[20]。

ヒトと同様に、一部の AD モデルマウスにおいても病態進行には性差が存在する。5xFAD マウスでは、同じ週齢で比較するとメスの方がAβの蓄積をはじめとする病態がオスよりも顕著であることが知られている[21]。我々は、この性差にテストステロンが関与している可能性を検討した。オスの 5xFAD マウスの精巣を摘出してテストステロンレベルを低下させると、偽手術群と比較して脳内Aβ蓄積の増加がみられた。分解される物質（Aβなど）とオートファゴソームをつなぐアダプタータンパク質である p62 もミクログリアに蓄積し、オートファジー活性の低下が示唆された。一方、テストステロンを補充することでこれらの変化は改善された。さらに、ヒト AD 患者死後脳の解析においても、女性ではAβ蓄積および p62 の蓄積が顕著であり、マウスモデルと整合する結果が得られている[20]。これらの知見は、テストステロン依存的なオートファジー制御が、男性における AD 病理への resistance を支える分子基盤のひとつである可能性を示唆している。すなわち、男性ではミクログリアのクリアランス機構が定常状態から維持されることによって、Aβの蓄積が抑制され、比較的高い resistance が維持されている可能性が考えられる。

比較項目	女性	男性
加齢に伴う性ホルモンの変動	閉経に伴うエストロゲンの急激な低下（最終的には男性より低値）	テストステロン値は加齢に伴い徐々に低下するが、生涯を通じて女性より高値を維持
オートファジー制御経路	◆ ER シグナルによるオートファジー関連遺伝子（*ATG7*, *BCL2*, *ULK1* など）発現制御の変化 ◆ 加齢による X 染色体不活性化（XCI）の変化によるオートファジー関連遺伝子発現の変化	◆ テストステロン-GPRC6A-ERK-mTOR シグナル経路を介したオートファジー活性化
ミクログリア機能への影響	◆ オートファジー活性の低下 ◆ Aβ除去能低下の可能性	◆ オートファジー活性維持 ◆ Aβクリアランス促進
主な AD 病理への影響	Aβ/タウ蓄積に対する resistance 低下	Aβ/タウ蓄積への resistance 維持

表１　AD におけるオートファジー制御機構の性差と resistance への影響
Aβ / タウ蓄積に対する resistance を規定すると考えられる主な性差関連因子をまとめた。女性ではエストロゲンシグナルや XCI の変化、男性ではテストステロン -GPRC6A シグナルによるミクログリアオートファジー活性の維持が、それぞれ resistance に影響を及ぼす可能性がある。

では、テストステロンはどのようなメカニズムでミクログリアのオートファジーを制御しているのだろうか。従来、テストステロンの作用は核内アンドロゲン受容体を介した genomic な転写制御として理解されてきた。しかし、ミクログリアにはアンドロゲン受容体の発現が乏しく、genomic な機構のみでは説明できない。一方、ミクログリアには、non-genomic なシグナルを媒介する細胞膜受容体 G protein-coupled receptor family C group 6 member A（GPRC6A）が存在する[20]。GPRC6Aは、テストステロンをリガンドとし、数分以内に細胞内シグナルを変化させる応答を特徴とする[22, 23]。

ミクログリア由来細胞株 MG6 を用いた解析により、テストステロンは ERK1/2 のリン酸化を抑制し、下流の mTORC1 シグナルを抑制することが明らかとなった[20]。mTOR はオートファジーの主要な抑制因子であることから、この経路の抑制はオートファジーの活性化につながる[24]。実際、テストステロン存在下では Aβ 刺激によって誘導されるオートファジーがさらに亢進することを確認した。また、蛍光標識した $A\beta_{1\text{-}42}$ ペプチドを MG6 細胞に取り込ませ、FACS による蛍光強度の減衰で Aβ の分解を測定したところ、テストステロン存在下では Aβ の分解が亢進することも観察している。これらの作用は GPRC6A のノックダウンや薬理学的阻害によってこれらの作用は消失することから、テストステロンは GPRC6A-ERK-mTOR 経路を介してミクログリアのクリアランス機構を維持し、AD 病理への resistance を支えていると考えられる（図２）。

４．栄養シグナルと GPRC6A

興味深いことに、GPRC6A はテストステロンだけでなくアルギニンやオルニチンなどの塩基性アミノ酸にも応答する栄養センサーとして知られている[25, 26]。近年、AD 患者の脳ではアルギニン代謝異常が生じており、脳内アルギニン濃度の上昇が報告されている[27]。また、ミクログリアにおける Arginase 1（Arg1）の機能低下はアルギニン代謝を変化させ、Aβ 蓄積や貪食能低下を引き起こすことから、Arginine 代謝異常そのものが AD 病態形成に関与する可能性が示唆されている[28]。さらに、AD では脳組織における GPRC6A の発現も上昇していることが報告されており、脳内の GPRC6A シグナル環境そのものが変化している可能性が示唆されている[27]。

さらに最近、Ma らは神経細胞において arginine-GPRC6A-mTOR 経路がタウ病理形成に関与することを報告した[27]。神経細胞では、細胞外アルギニンが GPRC6A を介して ERK-mTOR シグナルを亢進し、オートファジーを抑制することでタウの蓄積やリン酸化を促進すると考えられている[29]。一方、我々はミクログリアにおいて、テストステロンが GPRC6A を介して ERK-mTOR シグナルを抑制し、オートファジーを活性化することで Aβ のクリアランスを促進することを見出した[20]。

これらの知見を統合すると、GPRC6A はホルモンシグナルと栄養シグナルを統合する受容体であり、その生理的役割は細胞種や周囲の微小環境によって大きく異なる可能性がある。近年の知見から、GPRC6A はミクログリアでは病理除去を担うオートファジー制御に、神経細胞においてはタウ病理形成に関与することが示されつつあり、加齢に伴う環境変化を感知するセンサーとして位置づけることができる[20, 27, 28]。加齢に伴うテストステロン低下と AD の脳におけるアルギニン代謝異常が同時に進行することで、ミクログリアのクリアランス能低下と神経細胞におけるタウ病理の進展が並行して生じ、AD 病理に対する resistance 低下の一因となることが考えられる。

５．おわりに

本稿では、特に男性におけるテストステロン依存的なミクログリアオートファジー機構に着目し、resistance の観点から AD の性差について述べた（表１）。一方、女性では AD 病理が存在しても認知機能を維持する

resilience が比較的高いことが知られている[3]。近年、アストロサイトにおけるエストロゲン受容体β（ERβ）シグナルと糖代謝制御が認知機能維持に関与することが報告されており、女性に特徴的な resilience 機構の存在が示唆されている[30]。また、男性では、加齢によるテストステロン低下に加えて mosaic loss of chromosome Y（mLOY）が神経変性疾患リスクに関与することも報告されている[31]。今後は、単一の病理因子やシグナル経路を標的とするだけでなく、老化に伴うホルモン環境や栄養環境の変化、加齢にともなう染色体変化を含めた多層的な視点から、脳内の resistance と resilience がどのように規定されるのかを理解することが重要となるだろう。男性における resistance 機構と女性における resilience 機構の双方を統合的に理解することで、脳老化の性差メカニズムの全体像が明らかになることが期待される。

参考文献

1. Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). Alzheimers Dement. 17:1966-1975, 2021.
2. 2023 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimers Dement. 19:1598-1695, 2023.
3. Arenaza-Urquijo EM, Boyle R, Casaletto K, et al. Sex and gender differences in cognitive resilience to aging and Alzheimer's disease, Alzheimers Dement. 20:5695-5719, 2024.
4. Palmer JA, Kaufman CS, Vidoni ED et al. Sex differences in resilience and resistance to brain pathology and dysfunction moderated by cerebrovascular response to exercise and genetic risk for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 90:535-542, 2022.
5. Buckley RF, Mormino EC, Rabin JS, et al. Sex differences in the association of global amyloid and regional tau deposition measured by positron emission tomography in clinically normal older adults, JAMA Neurol. 76:542-551, 2019.
6. Ni J, Xie Z, Quan Z, et al. How brain 'cleaners' fail:Mechanisms and therapeutic value of microglial phagocytosis in Alzheimer' s disease. Glia 72:227-244, 2024.
7. Villa A, Gelosa P, Castiglioni L et al. Sex-specific features of microglia from adult mice, Cell Rep 23:3501-3511, 2018.
8. Yanguas-Casás N, Crespo-Castrillo A, Arevalo MA. Aging and sex:Impact on microglia phagocytosis. Aging Cell 19:1-13, 2020.
9. Choi I, Wang M, Yoo S et al. Autophagy enables microglia to engage amyloid plaques and prevents microglial senescence, Nat Cell Biol. 25:963-974, 2023.
10. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. Cell 169:1276-1290.e17, 2017.
11. Amin S, Liu B, Gan Li. Autophagy prevents microglial senescence. Nat Cell Biol. 25:923-925, 2023.
12. Shang D, Wang L, Klionsky DJ et al. Sex differences in autophagy-mediated diseases:toward precision medicine, Autophagy 17:1065-1076, 2021.
13. Liesinger AM, Graff-Radford NR, Duara R, et al. Sex and age interact to determine clinicopathologic differences in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 136:873-885, 2018.
14. Wei Y, Zhou J, Wu J, et al. ERβ promotes Aβ degradation via the modulation of autophagy, Cell Death Dis. 10:565, 2019.
15. Congdon EE. Sex differences in autophagy contribute to female vulnerability in Alzheimer's disease, Front Neurosci. 12:1-16, 2018.
16. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. Nat Rev Genet. 9:911-922, 2008.
17. Marriott RJ, Murray K, Flicker L, et al. Lower serum testosterone concentrations are associated with a higher incidence of dementia in men:The UK Biobank prospective cohort study, Alzheimers Dement. 18:1907-1918, 2022.
18. Jayadevappa R, Chhatre S, Malkowicz SB, et al. Association between androgen deprivation therapy use and diagnosis of dementia in men with prostate cancer. JAMA Netw Open 2:e196562-e196562, 2019.
19. Cho MH, Cho K, Kang HJ, et al. Autophagy in microglia degrades extracellular β-amyloid fibrils and regulates the NLRP3 inflammasome. Autophagy 10:1761-1775, 2014.
20. Du H, Mizokami A, Ni J, et al. role of testosterone signaling in microglia:a potential role for sex-related differences in Alzheimer's disease, Adv Sci 12:2413375, 2025.
21. Sil A, Erfani A, Lamb N, et al. Sex differences in behavior and molecular pathology in the 5XFAD model, J Alzheimers Dis 85:755-778, 2022.
22. Pi M, Parrill AL, Quarles LD, GPRC6A mediates the non-genomic effects of steroids, J Biol Chem 285:39953-39964, 2010.
23. Pi. M, Kapoor K, Wu Y, et al. Structural and functional evidence for testosterone activation of GPRC6A in peripheral tissues, Mol Endocrinol 29:1759-1773, 2019.

24. Rabanal-Ruiz Y, Otten EG, Korolchuk VI. mTORC1 as the main gateway to autophagy. Essays Biochem. 61:565-584, 2017.
25. Christiansen B, Hansen KB, Wellendorph P et al. Pharmacological characterization of mouse GPRC6A, an L-α-amino-acid receptor modulated by divalent cations, Br J Pharmacol. 150:798-807, 2007.
26. Pi M, Nishimoto SK, Quarles LD. GPRC6A:Jack of all metabolism(or master of none). Mol Metab. 6:185-193, 2017.
27. Ma C, Campbell K, Kovalenko A, et al. Nutrient sensing receptor GPRC6A regulates mTORC1 signaling and Tau biology. Neurobiol Dis. 216:107054, 2025.
28. Ma C, Hunt JB, Selenica MLB, et al. Arginase 1 insufficiency precipitates amyloid-β deposition and hastens behavioral impairment in a mouse model of amyloidosis, Front Immunol 11:582998, 2021.
29. Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration:pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities, Neuron 93:1015-1034, 2017.
30. Itoh N, Itoh Y, Meyer CE, et al. Estrogen receptor beta in astrocytes modulates cognitive function in mid-age female mice. Nat Commun. 14:6044, 2023.
31. Dumanski JP, Lambert JC, Rasi C, et al. Mosaic loss of chromosome Y in blood is associated with Alzheimer disease, Am J Hum Genet. 98:1208-1219, 2016.

Testosterone-dependent regulation of microglial autophagy and sex differences in Alzheimer's disease

Alzheimer's disease(AD)exhibits marked sex differences in both prevalence and disease progression, yet the molecular mechanisms underlying these differences remain poorly understood. In this review, we discuss sex differences in AD from the perspectives of resistance and resilience, two concepts recently proposed to explain individual susceptibility to age-related diseases. We focus on resistance, defined as the ability to prevent or delay pathological changes, and summarize recent findings demonstrating that age-related impairment of microglial autophagy disrupts amyloid-β(Aβ)clearance. We further discuss our recent findings that testosterone enhances microglial autophagy via the G protein-coupled receptor family C group 6 member A(GPRC6A), thereby promoting Aβ clearance and potentially contributing to the maintenance of resistance in males. A better understanding of the mechanisms underlying sex differences in AD may provide new opportunities for developing preventive and therapeutic strategies against brain aging and neurodegeneration.

基礎老化研究 50（3）；31, 2026

【第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文】

第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞を受賞して

小熊　亮佑[1, 2]

[1] 東京都健康長寿医療センター研究所 老化細胞
[2] 東京都立大学 理学研究科 生命科学専攻

このたびは、第 49 回日本基礎老化学会大会において「学生優秀発表賞」という栄誉ある賞をいただき、心より感謝申し上げます。大会長の町田修一先生をはじめ、大会運営に携わられた皆様に、深く御礼申し上げます。また、日頃よりご指導をいただいております石神昭人先生をはじめ、研究室の皆様の温かいご支援があってこそ、今回の受賞につながったと感じております。本当にありがとうございました。

本大会では、「老化関連遺伝子 *Gliprl* は胎生期肝臓で高発現する」という演題で、私たちの研究室が着目している老化関連遺伝子 Glioma Pathogenesis-Related Protein 1（Gliprl）について発表しました。

DNA 損傷をはじめとする種々のストレスを受けた細胞は、細胞分裂を恒久的に停止した細胞老化と呼ばれる状態に陥ります。これらの細胞では、細胞周期制御因子である p21 や p16 の発現が上昇し、細胞老化の代表的なマーカーとして広く用いられます。また、細胞老化に伴い SA-β-gal（senescence-associated β-galactosidase）活性の亢進も認められます。老齢個体の組織には、このような細胞老化の表現型を示す細胞が存在し、これらを遺伝学的あるいは薬理学的に除去することで、加齢性変化や老化関連疾患の進行抑制が報告されています。一方、体を構成する多くの細胞は終末分化しており、細胞分裂を行わない静止期にあることから、細胞老化の概念だけでは個体老化を説明できません。そのため、未同定の老化細胞が存在する可能性があります。

私たちの研究室では、このような老化細胞の存在を明らかにするためには、既存の細胞老化マーカーとは異なる新たな指標が必要であると考え、新規老化関連遺伝子の探索を進めてきました。そして、老若ラット肝実質細胞を用いた包括的 1 細胞トランスクリプトーム解析により、老齢で発現増加する遺伝子群をスクリーニングしました。さらに、これら遺伝子について、マウス肝臓を用い、加齢に伴う発現動態を検証した結果、GLI pathogenesis-related 1（*Gliprl*）、C-type lectin domain family 12, member a（*Clec12a*）、Pleckstrin homology-like domain, family A, member 3（*Phlda3*）を新たな老化関連遺伝子として同定しました。[1]

Gliprl は、動植物に広く保存され、多様な生理機能に関与する CAP スーパーファミリーに属する膜、分泌タンパク質です。本遺伝子は、アポトーシスや免疫応答に関与することが報告されており、主にがん研究の分野で注目されてきました。[2] しかし、*Gliprl* と老化との関連については、これまでに報告は無く、老化細胞の新たな指標となる可能性が期待されます。一方、老齢の肝臓で認められる *Gliprl* の発現増加には、転写制御機構の異常や崩壊が関与する可能性があります。そこで私たちは、*Gliprl* がなぜ老齢で高発現するのか、その原因を明らかにするため、発生、成長過程における発現動態を解析しました。本大会では、胎生期から出生後のマウス肝臓における *Gliprl* の発現動態について発表しました。今後、免疫染色や空間的解析を用い、*Gliprl* の局在および発現細胞種を同定し、転写制御機構を明らかにしたいと考えています。最終的には、老化機構の解明に繋がる研究に発展させます。

引用文献

1. Doshida Y, Hashimoto S, Iwabuchi S, et al. Single-cell RNA sequencing to detect age-associated genes that identify senescent cells in the liver of aged mice. *Sci. Rep*. 13, 14186.（2023）.
2. Thompson TC. Glioma Pathogenesis-Related Protein 1：Tumor-Suppressor Activities and Therapeutic Potential. *Yonsei Med. J*. 51, 479-483.（2010）.

基礎老化研究 50（3）；33－34, 2026

【第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文】

海馬血流のニコチン性コリン作動性調節：雌雄ラットの比較

黒川　巴那[1, 2)]、鍵谷　方子[1)]、内田　さえ[1)]

[1)] 東京都健康長寿医療センター研究所・自律神経機能、
[2)] 東京農工大学大学院農学府・応用生命化学

1．背景と目的

アルツハイマー型認知症では、認知機能や記憶が障害されることが知られています。認知機能や記憶をつかさどる新皮質や海馬には、それぞれ前脳基底部からコリン作動性神経が投射しています。アルツハイマー型認知症の患者においては、このコリン作動性神経が顕著に変性、脱落することが報告されています[1]。

我々の研究室では、前脳基底部のコリン作動性神経を刺激することによって海馬や新皮質でアセチルコリンが放出され血管拡張がおき、血流増加反応が生じることを麻酔下のラットを用いた動物実験で証明してきました。アセチルコリンの受容体はニコチン性とムスカリン性の二種類がありますが、海馬の血流増加反応はニコチン性アセチルコリン受容体のみが関与していることも明らかにしました[2]。またニコチンの全身投与でも海馬や新皮質において血流が増加することも示しています[3, 4]。これらの実験はオスのみで検討されてきました。一方、近年では生物学的変数としての性別（SABV）を考慮した研究の重要性が提唱されています。そこで本研究では、ニコチン性アセチルコリン受容体活性化を介した海馬血流増加反応に性差があるかを明らかにすることを目的としました。

2．実験の方法と結果

実験には雌雄の成熟 Fischer ラットを用いました。麻酔下のラットを人工呼吸などにより生理的状態を維持しながら、海馬の局所血流量をレーザードップラー血流計で連続的に測定しました。刺激としてニコチン（用量 3-100 μ g/kg）を 1 分間かけて静脈内投与しました。

結果として、雌雄ともにニコチンの用量依存的に海馬血流が増加することがわかりました。また海馬の血流増加反応はメスのほうがオスよりも大きくなりました。

3．考察

ニコチンによる血流の増加は海馬側の受容体へのニコチンの結合によるものだけではなく、ニコチン投与によって前脳基底部コリン作動性神経が興奮し、それによって放出されるアセチルコリンが関与することが示唆されています[3]。またニコチンによる血流増加は一酸化窒素（NO）を介した反応であることも示されています[5]。

海馬の血流増加反応は図 1 のように、コリン作動性神経からのアセチルコリンの放出→一酸化窒素合成酵素（NOS）陽性細胞からの NO 放出→海馬の微小血管の拡張→血流増加という流れで生じると考えられています。この流れのどこに性差があるかを先行研究等から推察し、NOS 活性[6]や海馬のニコチン性アセチルコリン受容体の数[7]に性差がないという報告があることから、消去法的に海馬へのアセチルコリンの放出量に性差の可能性があると考えました。しかし前脳基底部のコリン作動性神経の数には差がないとする報告[8]があります。これらのことから、ニコチン全身投与によって生じるコリン作動性神経の興奮は別の神経を介している可能性を考え

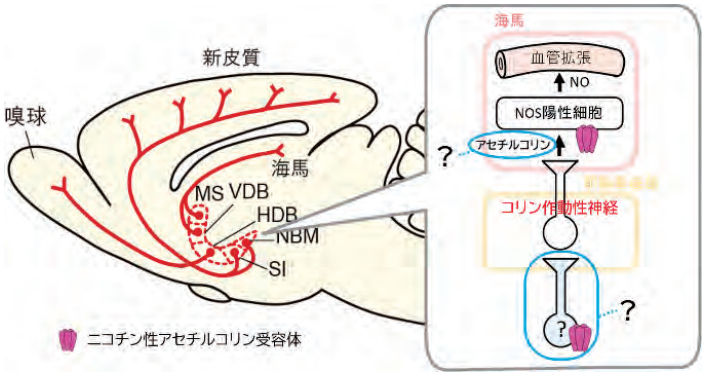


図 1　性差の仮説
（海馬血流のニコチン性コリン作動性調節：雌雄ラットの比較　黒川巴那）

ました。海馬の血流増加反応の大きさにおける性差もこの神経に起因するのではないかと考えています。

４．謝辞

第 49 回日本基礎老化学会大会において学生優秀発表賞に選出していただき、誠にありがとうございます。このような栄誉ある賞を賜り、大変光栄に存じます。本研究を評価してくださった審査員の先生方ならびに大会関係者の皆様に、心より御礼申し上げます。この受賞を励みに、今後も研究に一層精進してまいります。誠にありがとうございました。

引用文献

1. Whitehouse P, J., et al.：Alzheimer's disease and senile dementia：loss of neurons in the basal forebrain. Science 215；1237-1239, 1982.
2. Cao WH, Inanami O, Sato A, et al：Stimulation of saptal complex increase local cerebral blood flow in the hippocampus in anesthetized rats. Neurosci. Lett 107；135-140, 1989.
3. Uchida S, Kagitani F, Nakayama H, et al：Effect of stimulation of nicotinic cholinergic receptors on cortical cerebral blood flow and changes in the effect during aging in anesthetized rats. Neuroscience Letters 228；203-206, 1997.
4. Kagitani F, Uchida S, Hotta H, et al：Effects of Nicotine on Blood Flow and Delayed Neuronal Death Following Intermittent Transient Ischemia in Rat Hippocampus. Jpn. J. Physiol 50；585-595, 2000.
5. Uchida S, Kawashima K,Lee TJ-F：Nicotine-induced NO-mediated increase in cortical cerebral blood flow is blocked by b2-adrenoceptor antagonists in the anesthetized rats. Auton. Neurosci 96；126-130, 2002.
6. Grohé C, S K, L F, et al：17 β-estradiol regulates nNOS and eNOS activity in the hippocampus. Neuroreport；15：89-93, 2004.
7. Schulz KM, Andrud KM, Burke MB, et al：The effects of prenatal stress on alpha4 beta2 and alpha7 hippocampal nicotinic acetylcholine receptor levels in adult offspring. Dev. Neurobiol 73；806-814, 2013.
8. Gibbs RB：Expression of estrogen receptor-like immunoreactivity by different subgroups of basal forebrain cholinergic neurons in gonadectomized male and female rats. Brain Res 720；61-68, 1996.

基礎老化研究 50（3）；35, 2026

【第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文】

第 49 回　日本基礎老化学会　寄稿文

辻　諒介

筑波大学大学院　解剖学発生学研究室
一貫制博士課程 4 年

この度は、第 49 回日本基礎老化学会大会におきまして、学生優秀発表賞に選出していただき、誠にありがとうございます。大変光栄に存じます。

本大会は、台風や地震の影響を受ける日程の中での開催となりましたが、大会長の町田修一先生をはじめ、大会関係者の皆様のご尽力により、急遽オンラインを併用する形で開催されましたことに、心より感謝申し上げます。私にとって初めての日本基礎老化学会への参加でしたが、本学会は特定の組織や疾患に限定されるものではなく、「老化」という大きなテーマを軸に多様な研究分野が集う学会であったため、新たな知見を得ることができました。同時に、自身の研究をこれまでとは異なる視点から見直す貴重な機会にもなり、大変有意義な時間となりました。

今回、学生優秀発表賞を受賞するに至った研究は、宇宙環境と骨格筋に着目した研究です。私は現在、筑波大学に所属し、宇宙環境が骨格筋恒常性に及ぼす影響について研究を行っています。私が宇宙実験に関心を持つきっかけとなったのは、学部時代に受講した講義の中で、先生が雑談として紹介されたNASA の Twin Study でした。一卵性双生児の一方が宇宙滞在を経験し、もう一方が地上で生活するという研究において、宇宙環境とテロメア長の関係が紹介され、環境が生物の恒常性にいかに大きな影響を及ぼすのかという点に強く興味を抱きました。

ヒトを含むすべての生物は、地球の特定環境に適した機能を持つ生物種が生存するという淘汰的な進化過程をたどってきました。私は宇宙実験に関する知見に触れた際、環境が大きく変化すれば、これまで地球環境に適応してきた生物に対する進化圧も大きく変わり、適応や進化の方向性も異なるものになるのではないかと考えました。そして、その理解は将来的な宇宙探査や惑星移住を考えるうえで不可欠であると感じました。当時は、宇宙環境がもたらす身体変化と老化に伴う変化に共通点があることまでは十分に理解していませんでしたが、宇宙環境が全身に大きな変化を引き起こすという事実には、強い関心を抱いていました。この雑談をきっかけに、「宇宙実験に携わりたい」という思いが芽生え、学部時代を過ごした同志社大学から、現在の所属である筑波大学へ進学しました。

筑波大学大学院進学後、宇宙実験研究および骨格筋研究に従事してまいりました。しかし、学部時代は抗がん剤に関する研究を行っていたこともあり、骨格筋研究は全くの未経験でした。当初は、先輩方に教えていただいた実験手技をこなすだけで精一杯であり、知識面においても高校の教科書レベルから学び直す必要がありました。そのような中でも、指導教員である高橋智先生、藤田諒先生をはじめとする研究室の先生方、また実験手技を懇切丁寧にご指導くださった先輩方のおかげで、少しずつ研究を進めることができました。宇宙実験の成果に関しても、海外の研究者の方々、他大学・他研究室の先生方から多大なるご助力をいただき、論文として発表することができました。さらに、今回の発表に際しても、同じ研究グループの同僚の皆様には、発表練習やスライドの添削など、多くの面で支えていただきました。これらを振り返ると、今回いただいた賞は決して私一人の力で到達できたものではなく、多くの方々の支えがあってこそのものであると、改めて強く感じております。

加えて、家族からの支えも、私にとって大きな励みとなっています。幼い頃からの友人が次々と就職し、家庭を持っていく中で、私が学生という立場を続けていることについて、両親に肩身の狭い思いをさせてしまっているのではないかと感じることもあります。それでも、両親はそのような思いを私に見せることなく、ただ私の選んだ道を見守り、支えてくれています。その姿は、言葉以上に大きな力となると同時に、自分の研究に責任を持って取り組まなければならないという思いにつながっています。

今回の受賞を励みに、今後も私を支えてくださるすべての方々への感謝の気持ちを忘れず、研究に真摯に向き合い、より一層精進してまいります。最後になりますが、本大会の開催にご尽力くださいました大会関係者の皆様、審査員の先生方、日頃よりご指導・ご支援くださっている先生方、共同研究者の皆様、同僚、先輩方、そして家族に、心より御礼申し上げます。



基礎老化研究 50（3）；37, 2026

【第 49 回日本基礎老化学会大会　学生優秀発表賞受賞記念文】

第 49 回日本基礎老化学会大会学生優秀発表賞を受賞して

戸松　莉子

東京理科大学大学院創域理工学研究科生命生物科学専攻

この度は第 49 回日本基礎老化学会大会において学生優秀発表賞を賜り、誠に光栄に存じます。大会長である町田先生をはじめ、大会関係者の皆さまに感謝申し上げます。



私が所属する東京理科大学大学院創域理工学研究科生命生物科学専攻の中村研究室では、細胞膜リン脂質やその代謝酵素の働きの解明を行っています。Aging Hallmarks には、ゲノム不安定性やタンパク質恒常性の破綻などが挙げられますが、核酸やタンパク質と並んで生命活動に必須である脂質については、老化との関係が十分に理解されていません。私たちは脂質の中でも、細胞膜を構成するリン脂質の１つであるイノシトールリン脂質に着目し、研究を進めています。

この研究に興味を持ったきっかけは、学部４年生の研究室配属の際に知った「細胞膜から老化を捉える」という視点が非常に興味深く思えたためです。

所属研究室では幅広い組織や細胞を用いて、老化とイノシトールリン脂質の関連についての研究が進められていますが、私はその中でも骨格筋に着目して研究をしています。老齢マウスの骨格筋では特定のイノシトールリン脂質の量が変化しており、イノシトールリン脂質代謝酵素の発現操作により、老齢時と同様なイノシトールリン脂質の変化を誘導したマウスを作製してみたところ、これらのマウスでは筋萎縮や筋機能低下が見られることがわかってきました。この結果は、老齢マウスの骨格筋で見られたイノシトールリン脂質の変化は骨格筋の加齢に伴う変化の結果ではなく、その変化を駆動する要因の一つである可能性を示すものと考えられます。マウス筋芽細胞株 C2C12 を分化させた後に、同様なイノシトールリン脂質の変化を誘導すると細胞形態に異常が見られることも明らかになっており、今後は、培養細胞やイノシトールリン脂質操作マウスを用いて、骨格筋のイノシトールリン脂質の量が加齢に伴いなぜ変化するのか、またイノシトールリン脂質の変化がどのようにして筋萎縮や筋機能低下を誘導するのかを調べていきたいと思います。

研究室の先生方には、日頃より厳しくも温かいご指導をいただき、研究を進める上でたくさんのアドバイスをいただいています。また、研究室メンバーとは、日々研究についての議論を重ね、ともに悩み、試行錯誤を繰り返してきました。今回の受賞は、そのような多くの方々の協力と、試行錯誤の積み重ねが評価されたものと感じております。研究は決して一人で成し遂げられるものではなく、多くの方々との議論や支えの上に成り立つことを改めて実感しています。研究にご協力くださった研究室内外の皆様に心より感謝申し上げます。

この度の受賞を励みとして、初心と周囲への感謝を忘れることなく、研究へ取り組んでまいります。最後になりますが、この度は、第 49 回日本基礎老化学会において発表の機会を賜り、また栄えある賞を頂戴し、誠にありがとうございました。

基礎老化研究 50（3）；39－46, 2026



第 47 回日本基礎老化学会シンポジウム

テーマ　　栄養・代謝から見た老化制御機構

世話人　　中川　崇
富山大学学術研究部医学系分子医科薬理学講座　教授

シンポジウム演者
水沼　正樹（広島大学）
中村　修平（奈良県立医科大学）
森　雅樹（国立成育医療研究センター）
赤木　一考（富山大学）
中川　崇（富山大学）

日程　　2026 年 12 月 19 日(土)　13:00−17:00

会場　　富山駅前 CiC ビル 5F 大学コンソーシアム富山「駅前キャンパス」研修室
〒930-0002 富山県富山市新富町 1-2-3



JR 富山駅・あいの風とやま鉄道富山駅から徒歩 2 分
富山空港からは富山空港線バスで終点富山駅まで 25 分

第 47 回日本基礎老化学会シンポジウム　世話人挨拶



シンポジウム世話人　　中川　崇
富山大学学術研究部医学系分子医科薬理学講座

この度、第 47 回日本基礎老化学会シンポジウムを富山にて開催させていただくこととなりました。日本基礎老化学会の会員の皆様をはじめ、多くの皆様を富山の地にお迎えできますことを心より嬉しく思っております。

今年度のシンポジウムのテーマは、「栄養・代謝から見た老化制御」といたしました。老化は、生物が生涯を通じて経験する普遍的な生命現象であり、その本態の解明は基礎医学・生命科学のみならず、健康長寿社会の実現に向けた重要な課題となっています。近年、老化研究は目覚ましい進展を遂げており、「Hallmarks of Aging」に代表されるように、多様な視点から老化の分子基盤や制御機構に対する理解が深まりつつあります。その中でも、栄養や代謝は生命活動を支える根幹的なシステムとして、老化の進行や寿命制御に深く関与することが明らかになってきました。

エネルギー代謝、栄養応答シグナル、ミトコンドリア機能、オートファジー、さらには代謝産物による細胞機能制御など、多様な栄養・代謝機構が老化や加齢関連疾患と密接に結び付いています。また、これらの研究成果は老化メカニズムの理解にとどまらず、健康寿命の延伸や加齢関連疾患の予防・治療を目指した新たな介入法の開発にも大きな期待をもたらしています。

老化研究はこれまで、酵母、線虫、ショウジョウバエ、魚類、マウスなどの様々なモデル生物を用いた研究によって大きく発展してきました。種を超えて保存された栄養・代謝制御機構の解析から、寿命や健康寿命を規定する数多くの分子メカニズムが明らかにされてきています。本シンポジウムでは、「栄養・代謝」という切り口から老化研究の最前線を俯瞰するとともに、様々なモデル生物を用いた分子・細胞・個体レベルにわたる研究成果について活発な議論を行いたいと考えております。

本シンポジウムでは、栄養・代謝と老化研究の分野を牽引する先生方をお招きし、それぞれの視点から最新の知見をご紹介いただきます。専門領域や研究対象を超えた交流を通じて、新たな研究の展開や共同研究の契機が生まれることを期待しております。また、若手研究者や大学院生の皆様にとっても、新たな発想や研究の方向性を見出す貴重な機会となれば幸いです。

開催地である富山は、立山連峰から富山湾へと続く豊かな自然に恵まれた地域です。ささやかではありますが、シンポジウム終了後には懇親会も企画しております。学術的な交流はもちろんのこと、富山ならではの冬の味覚や食文化に触れていただきながら、参加者同士の親睦を深めていただければ幸いです。

最後になりましたが、ご多忙の中ご講演をお引き受けいただいた先生方、本シンポジウムの開催にご尽力いただいた関係者の皆様に心より御礼申し上げます。本シンポジウムが実り多い学術交流の場となり、老化研究のさらなる発展と新たな連携の創出につながることを願っております。皆様のご参加を心よりお待ち申し上げております。

代謝物シグナルとしての SAH の新活性：
メチオニン制限と AMPK 活性化を介した寿命延長効果

水沼　正樹
広島大学大学院統合生命科学研究科

老化・寿命研究において、カロリー制限やメチオニン（Met）制限などの食餌制限は、生物共通の寿命延長機構として世界中で研究が進んでいる。近年、生体内代謝物が単なる代謝基質にとどまらず、シグナル分子として老化・寿命を制御する新機能が注目されている。

我々はこれまで、出芽酵母を用いた解析から、メチル基供与体である *S*-アデノシルメチオニン（SAM）の合成促進が寿命を延長することを発見してきた。本研究では、この代謝シグナルを介した新たな寿命制御機構の解明を目的とした。具体的には、SAM 高生産に伴う Met と ATP の消費が、それぞれ Met 制限の誘導と AMPK の活性化を引き起こし、寿命を延長させる。興味深いことに、SAM 依存的メチル化反応の競合阻害物質である *S*-アデノシルホモシステイン（SAH）を酵母および線虫に投与したところ、寿命延長効果が認められた。これは、SAH がフィードバック等により SAM 合成を促進し、Met 制限と AMPK 活性化を誘導するためであった。さらに、TORC1 の阻害やオートファジーの誘導も確認され、SAH がシグナル分子として機能するという代謝物の新活性を見出した。

本発表では、酵母と線虫を用いた SAH の寿命延伸・健康効果に関する最新の解析結果を報告するとともに、代謝物を介した個体老化制御の新たな可能性について議論したい。

【略歴】

水沼　正樹

1998 年　日本学術振興会特別研究員 (DC1)
2001 年　広島大学 大学院工学研究科 博士後期課程修了 博士 (工学)
2001 年　日本学術振興会特別研究員 (PD)
2009 年　米国・ハーバード大学医学部 客員研究員
2020 年　広島大学 大学院統合生命科学研究科 教授
（現在に至る）

主な受賞歴

2007 年　平成 18 年度 農芸化学奨励賞（日本農芸化学会）
2019 年　第 15 回 日本学術振興会賞（日本学術振興会）

リソソーム恒常性維持の分子機構とその老化・疾患における役割

奈良県立医科大学医学部生化学講座
中村修平

リソソームは内部に多種の消化酵素をもつ酸性のオルガネラであり、オートファジーやエンドサイトーシスによって運ばれる細胞内外成分の分解を担うとともに、シグナル伝達のハブとしても働き、細胞および個体の恒常性維持に必須の役割を果たす。一方、リソソーム自体の恒常性維持機構には不明な点が多い。リソソームは、エンドサイトーシスにより取り込まれた結晶物、脂質、細菌、アミロイドタンパク質などによって膜損傷を受ける。また、活性酸素の増加、脂質組成の異常、過剰な基質の蓄積などもリソソーム膜を不安定化させる。リソソーム膜が損傷すると、内容物が細胞質へ漏出し、リソソーム機能の低下に加えて、酸化ストレス、炎症応答、細胞老化や細胞死を引き起こす可能性がある。そのため、リソソーム損傷の蓄積は、神経変性疾患、代謝性疾患、炎症性疾患などの病態や個体老化の進行と深く関係すると考えられている。

我々を含む近年の研究から、細胞には損傷したリソソームを認識し、その機能を回復させる、あるいは修復不能なリソソームを除去するための複数の防御機構が備わっていることが明らかになってきた。軽度の膜損傷に対しては、ESCRT 複合体や脂質再構成などを介した膜修復機構が働く。一方、修復が困難なリソソームは、選択的オートファジーの一種である「リソファジー」によって隔離・分解される。さらに、リソソーム生合成やオートファジー関連遺伝子の発現を促進し、失われた機能を補う転写応答も誘導される。これらの修復、除去、再生を含む一連の応答は「リソソーム損傷応答（lysosomal damage response）」と総称され、リソソーム恒常性を維持する新たな細胞内ストレス応答機構として注目を集めている。しかし、細胞が損傷の程度をどのように感知して各経路を選択し、それらがどのように連携してリソソーム機能を回復させるのかには、未解明な点が多い。我々の研究から、これらの応答機構の破綻や加齢に伴う低下が損傷リソソームの蓄積を引き起こし、老化や神経変性疾患などの加齢関連疾患の進行に寄与する可能性が示されている。本シンポジウムでは、リソソーム損傷応答の分子機構と、その破綻が老化や加齢関連疾患に及ぼす影響について、我々の研究成果を交えて紹介する。

自己紹介

2008 年北海道大学大学院理学研究科博士課程を修了、博士（理学）。基礎生物学研究所博士研究員を経て、2011 年から 2016 年まで Max Planck Institute for Biology of Ageing にて老化・寿命制御機構の研究に従事。2016 年大阪大学大学院生命機能研究科助教、2018 年大阪大学高等共創研究院准教授を経て 2023 年 8 月より現職。オートファジーおよびリソソーム恒常性の制御機構と、老化・加齢関連疾患における役割について研究を進めている。

若年性研究の新たな展開

森　雅樹
国立成育医療研究センター　小児生理学研究部

小児には生まれながらの特性があり、弱く小さな個体が厳しい自然環境で生存するのに役立っています。それら小児ならではの性質には、成長・成熟・可塑性・適応・可愛らしさ・好奇心・遊び行動などがあり、それらを実現している分子機序は必ずしも明らかになっていません。一方、小児難病は数千もの種類があり、多くが遺伝子に異常があり修復が難しく、研究を要するものが多いです。そのため、できるだけ多くの疾患に効く治療法が求められています。子供の生まれながらのポテンシャルをうまく活用することを考え、成長や成熟を誘導する治療を実現したいと考えています。それに向けて、マウスモデルで幼少期に特徴的な分子基盤として若年性遺伝子・若年性リンク RNA・年齢依存的スプライシングを同定し、小児期には細胞若年性と呼べるような大人と違う細胞動態があることがわかってきました。現在の課題となっているのは、ヒトでも同じか、また若年性の喪失や過剰が病気とどう結びつくかを明らかにすることです。現在、こども病院である国立成育医療研究センターの研究所で、病院の先生方と協力しながら患者様から教えてもらうという基礎研究を実践しています。成長や成熟の重要な拠点が間脳・視床下部にあるのではないかと考え、さまざまな方法で視床下部の経時変化を追跡しています。視床下部の役割は、生理学変化だけでなく、子の親に対する行動を引き出す役割もあることが報告されています。また細胞若年性の観点から着眼したエントーシスの知見についても報告します。意見交換させて頂けましたら幸いです。

自己紹介

大阪大学・遺伝子学研究室（辻本賀英教授）で学部時代に研究を学び、以後、大阪大学大学院・遺伝子治療学で学位(博士)。ボストン小児病院でポスドク。2024 年より、現職、若年性の研究。

ショウジョウバエを用いた基礎老化研究の東西医薬学融合

赤木 一考
富山大学 和漢医薬学総合研究所 未病分野

今日までの約 30 年間において、老化の分子生物学は飛躍的に発展を遂げ、分子レベルにおける老化の特徴は概ね明らかにされた。そして、老化を遅延させるためには、「食事・運動・睡眠・社会とのつながり」が重要であることがヒトのレベルでわかってきた。しかし、それらへの介入を、いつ・どのように・いかに簡便に行うのか、ライフステージや性差を考慮する必要はないのか、など解決しなければならない課題は多く残されている。そのため、モデル生物を用いた基礎研究による実データの取得はこれからも重要であると考えられる。

私たちは、老化を遅延させる 4 要素のうち、食事に着目して研究を進めている。具体的には、タンパク質源を減らした食餌制限をショウジョウバエに実施し、健康寿命の延伸に至る分子メカニズムを理解することで、創薬やサプリメント開発に繋げることを目的としている。食餌制限応答には性差があることが知られているが、私たちは、腸管の体細胞における性別が脂質代謝において異なる応答を生み出すことを明らかにした。また、腸管におけるグルタミン酸トランスポーターの発現が食餌制限で増加しており、脂質代謝制御を介して寿命延伸に寄与することを明らかにしている。

食事と東洋医学には密接な関係があり、食事は単なる栄養補給ではなく治療手段として捉えられてきた。一方で、東洋医学の長い歴史の中で選抜されてきた生薬や漢方方剤には、作用機序が不明なものが多数存在する。そこで私たちは、当研究所が保有する和漢薬ライブラリーを用いて、抗老化作用を示す生薬および漢方方剤をスクリーニングし、作用機序の解明を目指す研究を行なっている。本講演では、ショウジョウバエを用いた私たちの取り組みについてご紹介させていただく。

自己紹介

昆虫好きが高じて、学生時代はショウジョウバエの発生生物学に従事し学位を取得。
ポスドク時代、Buck Institute にて Pankaj Kapahi 博士に師事し、老化研究を学ぶ。
現在は、研究の傍ら子育てに忙殺されているが、昼休みに学生と行うバドミントンが良い息抜きになっている。

NAD 代謝による老化制御機構

富山大学学術研究部医学系分子医科薬理学講座　中川　崇

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）は補酵素としてエネルギー代謝を制御するだけでなく、ポリ ADP リボースポリメラーゼ（PARP）を介した DNA 修復や、サーチュインを介した転写制御、ストレス応答などにより、老化や寿命の制御に関わっていることが知られている。また、老化に伴い細胞内や組織内の NAD レベルが減少することが多くに研究により明らかとなり、逆に NAD レベルを上昇させることは抗老化につながると考えられている。特に NAD 前駆体である、ニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）やニコチンアミドリボシド（NR）は、マウスなどを用いた研究から、抗老化作用や老化関連疾患に対する予防・治療効果が数多く報告されており、注目を集めている。最近では、NMN や NR はヒトにおいてもサプリメントとして広く使用されている。しかしながら、NAD 代謝がどのように老化や疾患と関与しているのか、そのメカニズムについては不明な点も多く、NAD 前駆体のヒトでの効果についても議論がある。本シンポジウムでは、NAD 代謝研究の現状を俯瞰し、NAD 代謝がどのような分子機構で老化や寿命を制御しているのか、さらには NAD 代謝を標的とした抗老化のためには、どのように NAD 代謝を標的とすべきなのか、という観点から議論したい。

【演者紹介】

1999 年 3 月大阪大学医学部卒業後、耳鼻咽喉科での臨床を経て、大学院から基礎研究の道に入る。ミトコンドリアと細胞死に関する研究で学位取得後、米国へ留学し、老化研究を始める。2011 年 4 月に富山大学先端ライフサイエンス拠点に特命助教として独立した研究室を開設し、准教授を経て、2019 年 10 月から富山大学学術研究部医学系分子医科薬理学講座に教授として就任した。富山大学に着任後は、メタボロミクスを用いた代謝・老化研究、特に NAD 代謝やアミノ酸による老化制御機構の解明と老化関連疾患との関連について研究を進めている。また、基礎研究のみならず、臨床研究も含めて幅広く研究を行っている。

基礎老化研究 50（3）；47－48, 2026

【大会報告】

第 49 回日本基礎老化学会大会開催報告

町田　修一

順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科　教授

2026 年 6 月 27 日（土）・28 日（日）の 2 日間、第 49 回日本基礎老化学会大会を順天堂大学さくらキャンパス（千葉県印西市）において開催いたしました。

本大会のテーマは「運動・栄養による老化制御の科学―基礎と応用のジェロサイエンス―」とし、基礎研究から臨床応用、さらには社会実装までを見据えた学術交流の場となることを目指しました。超高齢社会を迎えた我が国において、老化研究への期待はますます高まっています。本大会においても、さまざまな研究領域の研究者が集い、老化のメカニズムから健康寿命の延伸に向けた応用まで、多面的な視点から活発な議論が交わされました。

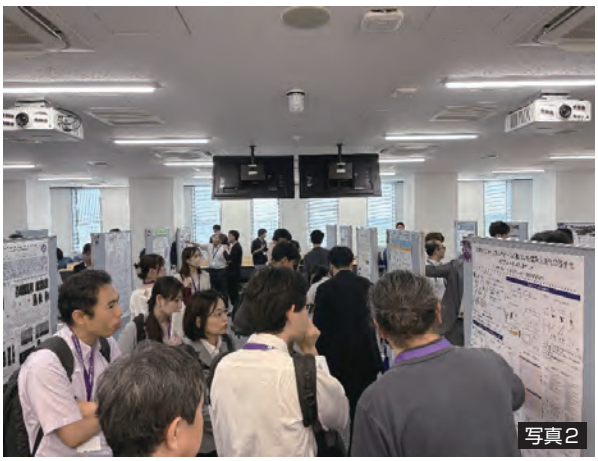
大会では、一般演題 64 題に加え、大会長講演、基調講演、国際シンポジウム、学会企画シンポジウム、大会企画シンポジウム、ランチョンセミナー、一般公開講座など、多彩なプログラムを実施しました。基調講演をはじめとする各種シンポジウムの企画にあたっては、細山徹委員長（国立長寿医療研究センター研究所）をはじめ、プログラム委員会の近藤嘉高先生、川西範明先生、佐藤綾美先生、多田敬典先生、藤田泰典先生に多大なご尽力をいただきました（写真１）。

また、韓国基礎老化学会との国際シンポジウムおよび一般発表での日韓合同セッションを開催しました。両国の研究者から最新の研究成果が紹介され、国や研究分野を越えた活発な意見交換が行われました。今回の交流が、今後の継続的な学術交流、さらには国際共同研究へと発展していくことを期待しております。


写真１

２日目の基調講演では、近藤祥司先生（京都大学大学院医学研究科）をお迎えし、「異常な解糖系相互作用の抑制は、セノリシスにより老化症状を改善する」と題して、老化研究の将来を展望する貴重なご講演をいただきました。また、２つの学会企画シンポジウム「老化研究における学際的展開」および「寿命と老化における性差：分子から身体機能まで」に加え、大会企画シンポジウムでは「運動・栄養が再編する生物学的老化制御―基礎機構から応用への展開」をテーマとして議論が行われました。いずれも、基礎老化研究の新たな展開と本学会の今後の方向性を考える上で、大変示唆に富む内容となりました。

本大会では、若手研究者による口頭発表も数多く行われ、各会場で活発な討論が見られました。ポスター発表については、後述する台風の影響により 2 日目に発表機会を集約する形となりましたが、多くの皆様にご協力いただき、会場では熱心な議論が交わされました。日本基礎老化学会の大きな魅力の一つである「研究者同士の距離の近さ」を改めて実感できる大会となり、とりわけ若手研究者にとって、世代や所属を越えて研究について語り合う貴重な機会になったものと思います（写真２）。


写真２

本大会では、厳正な審査の結果、４名の学生優秀発表賞受賞者（戸松莉子氏、小熊亮佑氏、黒川巴那氏、辻諒介氏）（写真３）と３名の奨励賞受賞者（三河拓己氏、川端空氏、藤田諒氏）（写真４）が選出されました。受賞された皆様に心よりお祝い申し上げます。また、奨励賞審査委員長をお引き受けいただいた東海大学の安田佳



写真３



写真４

代先生をはじめ、審査にご尽力いただいた先生方に深く感謝申し上げます。

２つの台風接近

大会初日は、２つの台風の接近という予期せぬ事態に見舞われました。参加者の安全を最優先に検討した結果、口頭発表およびシンポジウムを急遽ハイブリッド形式へ変更するとともに、１日目のポスター発表を中止して２日目に集約するなど、運営方法を大幅に変更いたしました。また、参加者同士の交流の機会として予定していた情報交換会についても、やむを得ず中止いたしました。

直前の変更にもかかわらず、参加者の皆様には柔軟にご対応いただき、座長、演者ならびに関係各位のご理解とご協力により、大きな混乱なく大会を運営することができました。２日間の現地参加者は 171 名にのぼり、オンライン参加を含めると 200 名近い方々にご参加いただきました。参加者の皆様からは、「イレギュラーな運営ではあったが、とてもスムーズだった」「スタッフの対応が素晴らしかった」「ハイブリッド形式への迅速な対応が見事だった」など、多くの温かいお言葉を頂戴しました。急なプログラム変更によりご不便をおかけしたにもかかわらず、温かいご理解とご協力を賜りましたことに、改めて心より御礼申し上げます。

これもひとえに、本大会に関わってくださったすべての皆様のお力添えの賜物です。特に、実行委員会の吉原利典先生、黒坂裕香先生、沢田秀司先生には、大会準備から当日の予期せぬ対応に至るまで、献身的に支えていただきました。３名の先生方のご尽力なくして、本大会を無事に終えることはできなかったと思います。この場をお借りして、改めて深く感謝申し上げます。

本大会の開催にあたり、多くの企業・団体の皆様よりご支援を賜りました。また、学会役員、プログラム委員、実行委員、学生スタッフ（写真５）、順天堂大学関係者の皆様には、準備段階から大会終了まで多大なるご尽力をいただきました。特に、台風接近という予期せぬ状況の中で、参加者の安全を確保しながら本大会を無事に終えることができたことに、大会長として深い感慨を覚えております。最後になりましたが、大会事務局として長期間にわたり準備・運営を支えてくれた今村友祐君と鶴岡真理子さんに、心から感謝申し上げます。

本大会では、学会員の皆様が「この１年間で最も自信のある成果」を持ち寄り、世代や研究分野、さらには国境を越えて議論する場をつくることができました。大会テーマとして掲げた「運動・栄養による老化制御の科学―基礎と応用のジェロサイエンス―」には、老化のメカニズムを解明する基礎研究と、健康寿命の延伸を目指す応用研究をつなぎ、その成果を社会へ還元していきたいという思いを込めました。本大会で交わされた議論や新たに生まれた研究者間のつながりが、今後の共同研究や新しい研究領域の創出へと発展することを期待しております。

運動と栄養という私たちにとって身近な営みを科学の視点から捉え直し、老化の理解と制御、そして健康長寿の実現へとつなげていくことは、ジェロサイエンスが担う重要な役割の一つであると考えます。第 49 回日本基礎老化学会大会が、基礎と応用をつなぐとともに、次世代の研究者が新たな老化研究を切り拓いていく一つの契機となることを願い、開催報告といたします。


写真５

複写される方へ
本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。
尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡ください。

107-0052　東京都港区赤坂 9-6-41　乃木坂ビル 9F　学術著作権協会
TEL：03-3475-5618；FAX：03-3475-5619；E-mail：itaku@jaacc.jp

Notice about photocopying(In the USA)
In order to photocopying any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center. Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL：978-750-8400；FAX：978-750-4744；URL：https://www.copyright.com

基礎老化研究　第50巻　第３号

令和８年（2026）10月１日

発 行 者　日本基礎老化学会
〒100-0003　東京都千代田区一ツ橋 1-1-1
パレスサイドビル９F
(株) 毎日学術フォーラム内（委託）
日本基礎老化学会事務局
TEL：03-6267-4550　FAX：03-6267-4555
E-mail：secretariat@jsbmg.jp

編　　集　編集委員会

印 刷 所　コロニー印刷



日本基礎老化学会

Japan Society for Biomedical Gerontology