

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462596

研究課題名(和文) 周閉経期女性における男性ホルモンの果たす役割についての検討

研究課題名(英文) Role of androgen for metabolism in women during the menopausal transition

研究代表者

安井 敏之 (YASUI, Toshiyuki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授

研究者番号：40230205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：周閉経期女性における中性脂肪やHDL-Cなどの脂質代謝の変化および血圧の変化には、エストロゲンだけではなく、遊離テストステロンやbioavailableテストステロンを含め男性ホルモンが関与している可能性が示唆された。また、周閉経期においてアディポネクチンやレプチンはU字型や逆U字型パターンを示し、これらの変化にテストステロンが関与していることが明らかとなった。さらに、周閉経期女性においてホルモン補充療法を施行した場合、経口投与、経皮投与いずれのレジメにおいてもDHEA-Sの有意な低下がみられ、エストロゲンは視床下部・下垂体・副腎系に関与していることが示された。

研究成果の概要(英文)：The role of androgen including testosterone and DHEA-S has not been clarified in women during the menopausal transition. Androgen such as free testosterone and bioavailable testosterone might be involved in changes in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and circulating levels of triglyceride and HDL-C in women during the menopausal transition. Changes in adiponectin and leptin during the menopausal transition showed unique patterns, and testosterone was associated with these patterns of adiponectin and leptin. It has been suggested that decreases in DHEA-S levels in women who received oral and transdermal hormone replacement therapy for menopausal symptoms were involved in feedback mechanism of hypothalamus-pituitary-adrenal gland. Further studies for involvement of estrogen in hypothalamus-pituitary-adrenal with hypothalamus-pituitary-ovarian axis.

研究分野：生殖内分泌学

キーワード：周閉経期 脂質代謝 糖代謝 男性ホルモン

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 男性における男性ホルモンの役割について多くの報告がある。しかし、周閉経期から閉経後の女性に存在する微量の男性ホルモンの役割については、性機能、認知機能、骨代謝、血管機能などが検討されているが、まだ一定の見解が得られていない。

(2) 周閉経期になるとエストロゲンの急激な減少がみられ、閉経後の低エストロゲン状態は脂質異常症、耐糖能異常、骨粗鬆症などの発症に関係する。男性ホルモンはエストロゲンのように急激な変化を示さないが、徐々に減少する。また、男性ホルモンの変化を詳細に検討すると月経が不規則となった段階(閉経移行期)に一過性に男性ホルモンが高くなることも報告されている。このような周閉経期における男性ホルモンと脂質代謝や糖代謝、骨代謝、血管機能、免疫能との関連については明らかではない。最近では周閉経期が細分化されてきたが、詳細に分類された中での検討は行われていない。

(3) 周閉経期にみられるエストロゲン欠乏による症状や代謝の影響、エストロゲン補充による症状や代謝の改善については多くの研究が報告されているが、男性ホルモンの変化やそれにともなう代謝への影響については注目されていない。海外でわずかに検討されているが、一定の見解が得られておらず、補充については経口や経皮などレジユメによって異なる可能性や代謝や症状の改善との関連については検討されていない。

## 2. 研究の目的

(1) 周閉経期に焦点をおき、周閉経期を月経状況と内分泌状態(FSH)で細分化し、様々な内分泌パラメーター、血圧、脂質代謝および骨代謝パラメーター、サイトカインを含む動脈硬化関連因子、インスリン抵抗性関連因子などをそれぞれのステージで評価する。

(2) 上記それぞれの時期において内分泌状態との関係を検討する。エストロゲンの変化だけでなく男性ホルモンの変化が症状や代謝にどのように影響しているかを検討する。

(3) 女性ホルモン補充療法中の男性ホルモンの変化については、レジユメによる違いも考慮し、経口と経皮を比較しながら検討する。

(4) 男性ホルモンの産生部位を明らかにす

る目的で、両側卵巣摘出前後の女性における変化を周閉経期女性と比較し検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 内分泌パラメーターとして、エストラジオール、総テストステロン(TT)、遊離テストステロン(fT)、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)、FSH、LHを測定し、bioavailable テストステロン(bT)は計算式によって求め、周閉経期における内分泌状態を月経状況とFSHの変化から分類する。

(2) 横断的検討として、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、high density lipoprotein (HDL)-C、low density lipoprotein (LDL)-C、インスリン抵抗性関連因子(アディポネクチン、レプチン、レプチン/アディポネクチン、NT-proBNP)、骨代謝関連因子(スクレロスチン、TRAP-5b、骨型アルカリフォスファターゼ)、肝機能(ALT、AST、ALT/AST比、GTP)、腎機能(BUN、クレアチニン)、糖代謝(血糖、インスリン、HOMA index、IGF)、動脈硬化関連サイトカイン(IL-8、MCP-1、IL-7)を測定し、TT、fT、bT、DHEA-S、SHBGとの相関を検討する。

(3) 両側卵巣摘出前後の女性についても上記と同様の検討を行う。

(4) 周閉経期女性ならびに両側卵巣摘出前後女性において、縦断的検討も行う。fT、bT、TT、SHBGについての前向きの変化を検討する。縦断的に男性ホルモンレベルが高い女性のエストラジオールやLH、FSH、代謝あるいは男性ホルモンレベルが低い女性のエストラジオールやLH、FSH、代謝を分けて検討する。

(5) HRT施行による種々のパラメーターについて、レジユメ毎の検討を行う。特に経口と経皮との違い、投与量による違いに焦点をおいてTT、fT、bT、DHEA-S、SHBGの変化を検討する。HRT施行による種々のパラメーターについて、レジユメ毎の検討を行う。特に経口と経皮との違い、投与量による違いに焦点をおいて検討する。

## 4. 研究成果

(1) 1161例を対象に周閉経期を7群に細分化し、脂質代謝パラメーター、骨代謝パラメーター、肝機能、腎機能に関する動態をみたところ、それぞれのパラメーターが変化を示す時期に違いがみられた。

(2) すべての症例でみると、総テストステロンが高い女性は、血圧が高いこと、中性脂肪が高いこと、HDL-Cが高いことと関係していた。また、fTやbTが高いことは、LDL-Cが高いこと、インスリンが高いことと関係し、TRACP-5bが低いこと、推定糸球体濾過率(eGFR)と高いこと、ALT/AST比が低いこと、NT-proBNPが低いこと、IGF-1が高いことと関係していた。時系列的にみると、fTは、不規則月経時は中性脂肪が高くHDL-Cが低いことと、閉経後は血圧が高いことと関係していた。以上のことは、両側卵巣摘出後においては統計学的に有意な関係はみられなかった。

(3) 周閉経期女性393名を対象として検討すると、TTは拡張期血圧とのみ有意な正の相関( $r=0.146, p=0.039$ )を認めたと、fTおよびbTは、収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意な正の相関(fT:  $r=0.207, p=0.003$ ;  $r=0.208, p=0.003$ ; bT:  $r=0.188, p=0.008$ ,  $r=0.208, p=0.003$ )を認めた。また、TT、fT、bTはTGと有意な正の相関( $r=-0.166, p=0.016$ ;  $r=0.317, p<0.001$ ;  $r=0.317, p<0.001$ )、HDL-Cと有意な負の相関を認めた( $r=-0.249, p<0.001$ ;  $r=-0.401, p<0.001$ ;  $r=-0.394, p<0.001$ )。なお、SHBGはTGと有意な負の相関( $r=-0.427, p<0.001$ )、HDL-Cと有意な正の相関を認めた( $r=0.438, p<0.001$ )。

さらに、SHBGは血糖やインスリンとも有意な負の相関を認めた( $r=-0.152, p=0.020$ ;  $r=-0.303, p<0.001$ )。DHEA-Sはいずれの脂質・糖代謝マーカーとも有意な相関関係を認めなかった。周閉経期女性における脂質代謝や血圧の変化には、TT、fT、bTが関係しており、エストロゲンだけではなく、テストステロンも関与している可能性が示唆された。また、SHBGは脂質代謝や糖代謝と関係しており、性ホルモンの結合蛋白としての役割だけではなく、直接代謝と何らかの関連を有することが推察された。

(4) 肥満のない女性(body mass index: BMI<30)(213例)を対象として検討すると、fTやbTが高く、SHBGが低いほど血圧が高く、脂質パラメーターは悪く、血糖値が高かった。Menopausal transitionの時期のアンドロゲンは女性の代謝にとっては好ましくない影響がある可能性が考えられる。

(5) アディポネクチンおよびレプチン

アディポネクチン(ADN)は周閉経期にU字

型を示し、時期によってはテストステロンと逆の相関を示したが、この現象はhigh molecular weight ADNについても同様の傾向であった。

肥満のない女性(BMI<25)(125例)において、レプチンは規則月経の段階から徐々に増加し、希発月経となったlate menopausal transition(閉経移行期の後半)でピークを示し、閉経後は低下するといったパターンを示し( $p=0.014$ )、ADNの変化と逆の変化であった。

レプチン/ADN比は、レプチンと同様にmenopausal transition(閉経移行期)で増加する変化を示したが、そのピークはearly menopausal transition(閉経移行期の前半)であった( $p=0.007$ )。また、不規則な月経を有する段階において、レプチンはfTやbTと有意な正の相関( $r=0.558, p=0.002$ ;  $r=0.617, p<0.001$ )、SHBGと有意な負の相関( $r=-0.622, p<0.001$ )を示した。なお、レプチンは周閉経期のどの段階においてもエストラジオールと有意な関連を示さなかった。レプチン/ADN比は不規則月経を有する時期においてfTやbTと有意な正の相関を示し( $r=0.456, p=0.013$ ;  $r=0.503, p=0.005$ )、不規則月経および閉経後においてSHBGと有意な負の相関を示した( $r=-0.567, p=0.001$ ;  $r=-0.483, p<0.001$ )。レプチン/ADN比は閉経後においてエストラジオールと有意な正の相関( $r=0.389, p=0.007$ )、FSHと有意な負の相関を示した( $r=-0.252, p=0.047$ )。これらのことから、正常範囲のBMIを有する女性では、周閉経期において高い男性ホルモン状態とレプチンとの間に何らかの関係を有することが明らかとなった。

(6) 周閉経期女性393例を対象に検討すると、ASTとALTは異なる動態を示し、メタボリック症候群と関連するAST/ALT比は不規則月経の段階で低く、その変化のパターンは中性脂肪と逆であった。周閉経期の段階でAST、ALT、AST/ALT比は有意に変化することが明らかとなり、メタボリック症候群の発症は周閉経期から関与している可能性が示された。

(7) 骨代謝に関係するスクレロチンの動態を横断的(200例)、縦断的(52例)に検討すると、スクレロチンは不規則月経の段階ですでに増加し、閉経後もさらに増加した。骨密度の低下は閉経後ではなく、不規則月経の段階ですでに始まっており、その低下の程度も大きいことが報告されており、骨形成抑

制作用のあるスクレロスティンがこの時期に増加していることが、相対的な骨形成低下を引き起こし、骨密度低下に関係している可能性が考えられた(図1)。

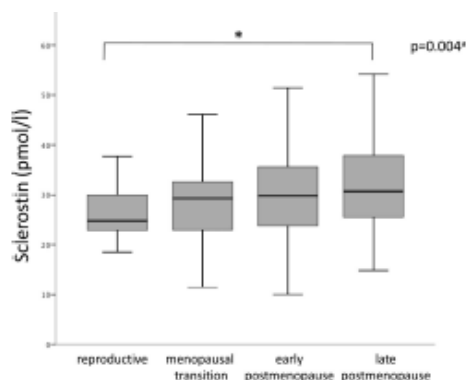


図1 スクレロスティンの変化

(8) 両側卵巣摘出前後の女性における IL-8、MCP-1、IL-7 の動態、男性ホルモンの変化との関連については、有意ではなかった。

(9) ホルモン補充療法(HRT)のレジメンによる比較では、経口結合型エストロゲン(CEE)ならびに経口エストラジオール(E2)は、いずれも投与3ヵ月後に SHBG は増加し、3ヵ月以降はほぼ一定であった。また SHBG の増加は E2 濃度依存性であった。なお、経皮 E2 群では有意な変化がみられなかった。また、経口剤における SHBG の変化はアンチトロンビン III の低下と有意な関連を示したが、経皮 E2 剤についても SHBG の変化はみられないものの、アンチトロンビン III は低下した。これらの変化は男性ホルモンの変化とは関連しなかった。経口 CEE ならびに経口 E2 では SHBG の増加に伴い、free T は低下するが、経皮では変化はみられなかった。

(10) 経口エストラジオール群(経口群: 25例)、経皮エストラジオール群(経皮群: 21例)において、経口群では DHEA-S は有意に低下し( $p=0.016$ )、SHBG は有意に増加した( $p=0.001$ )。TT は有意な変化を認めなかったが、bT は低下する傾向を認めた( $p=0.076$ )。一方、経皮群においては、DHEA-S は有意に低下し( $p<0.001$ )、TT および bT は低下する傾向を認めた( $p=0.095$ ,  $p=0.099$ )。なお、SHBG は有意な変化を認めなかった。エストロゲンの投与ルートの違いによって男性ホルモンの動態に違いがみられることが明らかとなった。

(11) 本研究から、周閉経期女性における脂質代謝(中性脂肪や HDL-C)や血圧の変化には、

エストロゲンだけではなく、fT や bT を含めテストステロンが関与している可能性が示唆された。周閉経期における高アンドロゲン状態と ADN やレプチンとの間に関係がみられ、ADN はテストステロンと逆の相関、レプチンは fT や bT と有意な正の相関、SHBG と有意な負の相関を示した。ホルモン補充療法については、経口、経皮いずれも DHEA-S は有意に低下し、bT は低下する傾向を認めたが、SHBG の動態には差が見られ、投与ルートの違いによって男性ホルモンの動態に違いがみられることが明らかとなった。

(12) 国際的評価: 本研究で得られた結果は、いずれも国内外を通じて報告されたものではなく、インパクトのある内容であり、国際的な学術雑誌に掲載され、評価されている。

(13) 今後の展望: 本研究は、周閉経期といったホルモン環境が大きく変化する時期の女性に焦点をおき、男性ホルモンの意義を検討し、エストロゲンだけではなく、男性ホルモンも血圧や脂質代謝、糖代謝に関与していることを示しており、今後疾患の発生を予防する見地から研究していく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

Matsui S, Yasui T (他7名, 2番目). Changes of liver enzymes and triglyceride during the menopausal transition in Japanese women. J Obstet Gynaecol, 査読有 2016 in press

Matsui S, Yasui T (他7名, 2番目). Increase in circulating sclerostin at the early stage of menopausal transition in Japanese women. Maturitas 査読有 83:72-77, 2016. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.10.001.

Iwasa T, Yasui T (他5名, 6番目) The advancement of the onset of vaginal opening in female rats subjected to chronic testosterone treatment occurs independently of hypothalamic Kiss1 and RFRP expression. Neuro Endocrinol Lett. 査読有 2015 27;36(8):767-770.

Iwasa T, Yasui T (他5名, 6番目). LH and testosterone production are more sensitive to the suppressive effects of food deprivation in prenatally undernourished male rats. Int J Dev Neurosci. 査読有 2015, DOI:

10.1016/j.ijdevneu.2015.04.001.  
Matsui S, Yasui T (他 6 名、2 番目). High adiponectin level in late postmenopausal women with normal renal function. Clin Chim Acta. 査読有 430: 104-108, 2014. DOI:10.1016/j.cca.2013.12.037.  
Matsui S, Yasui T (他 7 名、2 番目). Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. Climacteric 査読有 17:191-196, 2014. DOI: 10.3109/13697137.2013.856399.  
Tani A, Yasui T (他 6 名、2 番目). Circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-7 in women who have undergone bilateral salpingo-oophorectomy. J Inflamm Res. 査読有 7:1-7. 2013; DOI: 10.2147/JIR.S52728.  
Matsui S, Yasui T (他 7 名、2 番目). Associations of estrogen and testosterone with insulin resistance in pre- and postmenopausal women and postmenopausal women with hormone therapy. Int J Endocrinol Metab 査読有 11(2):65-70. 2013, DOI: 10.5812/ijem.5333  
Matsui S, Yasui T (他 7 名、2 番目). Difference in the ratio of high-molecular weight (HMW) to total adiponectin and HMW adiponectin in late postmenopausal women. J Endocrinol Invest. 査読有 36(11):982-985. 2013; DOI: 10.3275/9001.  
Tani A, Yasui T (他 7 名、2 番目). Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition. Cytokine 査読有 62:86-90,2013 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.02.011.

[学会発表](計 20 件)

松井寿美佳、安井敏之(他 5 名、2 番目) エストロゲンの投与ルートによる男性ホルモンの変化の違いについての検討 第 30 回日本女性医学学会 2015.11.8 メルパルク名古屋(愛知県・名古屋市) 毛山薫、安井敏之(他 5 名、2 番目)周

閉経期女性における脂質代謝と男性ホルモン 第 30 回日本女性医学学会 2015.11.7 メルパルク名古屋(愛知県・名古屋市)

松井寿美佳、安井敏之(他 5 名、2 番目) 周閉経期女性の脂質・糖代謝に対する男性ホルモンの影響 第 6 回テストステロン研究会 2015.9.4 獨協大学天野記念館(埼玉県草加市)

松井寿美佳、安井敏之(他 5 名、2 番目) エストロゲンの投与ルートによるホルモン補充療法中の男性ホルモンの変化の違い 第 6 回テストステロン研究会 2015.9.4 獨協大学天野記念館(埼玉県草加市)

安井敏之 男性ホルモン・女性ホルモンを知って健康に まなびの森講演会 2015.7.18 徳島県立図書館(徳島県・徳島市)

安井敏之 若い時の女性の疾患は老年期にどのように影響するか 卵巣機能不全(月経異常) 第 15 回日本抗加齢医学会 2015.5.30 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

松井寿美佳、安井敏之(他 4 名、2 番目) 動脈硬化度に対する超低用量ホルモン補充療法の効果についての検討 第 29 回日本女性医学学会 2014.11.1 日本都市センター(東京都・千代田区)

松井寿美佳、安井敏之(他 4 名、2 番目) 超低用量ホルモン補充療法は動脈硬化度を改善する 第 67 回中国四国産科婦人科学会 2014.9.13 ANA クラウンプラザホテル宇部(山口県・宇部市)

松井寿美佳、安井敏之 骨代謝の生理と病理 周閉経期の骨代謝を探る 第 32 回日本骨代謝学会 2014.7.24 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

松井寿美佳、安井敏之、苛原稔 閉経後早期のおよび後期におけるアディポネクチンの検討 第 87 回日本内分泌学会 2014.4.25 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

谷杏奈、安井敏之(他 5 名、2 番目) 周閉経期において血中 monocyte chemoattractant protein-1 とインターロイキン 8 は異なる動態を示す 第 66 回日本産科婦人科学会 2014.4.19 東京国際フォーラム(東京都・千代田区) 松井寿美佳、安井敏之(他 5 名、2 番目) 閉経後早期の血中スクレロスタチンは閉経前よりも低い 第 66 回日本産科婦人

科学会 2014.4.19 東京国際フォーラム (東京都・千代田区)

安井敏之 周閉経期ならびに閉経後における内分泌とホルモン補充療法第 18 回日本生殖内分泌学会シンポジウム 2013.12.7 砂防会館 (東京都・千代田区)

Yasui T. Current status of HRT in Japan. Plenary lecture. The 5<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation. 2013.10.20, Keio Plaza Hotel (Tokyo・Shinjuku-ku)

Matsui S, Yasui T (他 4 名、2 番目). High-molecular weight (HMW) adiponectin and the ratio of HMW to total adiponectin in women during the menopausal transition. The 5<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation. 2013.10.18, Keio Plaza Hotel (Tokyo・Shinjuku-ku)

Tani A, Yasui T (他 3 名、2 番目). Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition. The 5<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation. 2013.10.18, Keio Plaza Hotel (Tokyo・Shinjuku-ku)

松井寿美佳、安井敏之 (他 4 名、2 番目) 閉経後早期におけるスクレロスチン値は閉経前に比べて低い 第 15 回日本骨粗鬆症学会 2013.10.12 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

安井敏之 女性の生涯を通じて考える女性医学 第 247 回徳島医学会学術集会 2013.8.4 徳島大学大塚講堂 (徳島県・徳島市)

松井寿美佳、安井敏之 (他 5 名、2 番目) 周閉経期女性におけるアディポネクチンの動態と性ステロイドホルモンとの関連 第 65 回日本産科婦人科学会 2013.5.11 ロイトン札幌 (北海道・札幌市)

松井寿美佳、安井敏之、苛原稔 周閉経期女性のアディポネクチンの動態にテストステロンが関与する 第 86 回日本内分泌学会 2013.4.27 仙台国際センター (宮城県・仙台市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

安井 敏之 (YASUI, Toshiyuki)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号：40230205

### (2) 研究分担者

松井 寿美佳 (MATSUI, Sumika)  
徳島大学・病院・助教  
研究者番号：00622888

苛原 稔 (IRAHARA, Minoru)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号：20160070