

機関番号：20101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591922
 研究課題名（和文）PCOS モデルとして、男性ホルモン投与性同一性障害症例を応用した研究
 研究課題名（英文）Study for the investigation of etiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) using androgen-treated female to male transsexuals as a PCOS model
 研究代表者
 遠藤 俊明 (ENDO TOSHIAKI)
 札幌医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：90213595

研究成果の概要（和文）：多嚢胞性卵巣症候群 polycystic ovary syndrome(PCOS)の原因が、男性ホルモンの暴露によるのではないかと考えられている。今回、男性ホルモンと PCOS の関係を、男性ホルモンを投与された性同一障害の female to male transsexuals(FTM)を PCOS モデルとして検討した。結果は男性ホルモン投与により、内分泌学的にも、組織学的にも部分的ではあるが2次性の PCOS 状態になることが判明した。このことにより、男性ホルモンの暴露が PCOS の原因の一つであることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：“Androgen exposure mechanism” is one of major candidates for the etiology of polycystic ovary syndrome(PCOS). We examined the effects of androgen treatment on female to male transsexuals as a model of PCOS. We got the results that androgen induced secondary PCOS endocrinologically and histologically, even partially. It is suspected that androgen exposure is one of etiology for PCOS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：性同一性障害、男性ホルモン、多嚢胞卵巣症候群、インスリン抵抗性、adiponectin

1. 研究開始当初の背景

多嚢胞性卵巣症候群 polycystic ovary syndrome(PCOS)は生殖年齢婦人の 5~10% に認められる頻度の高い疾患単位である。

PCOSは生殖医療上問題となるだけでなく、インスリン抵抗性の合併頻度が高く、メタボリック・シンドロームのハイリスクグループであることが問題となる。従って極めて重要

な症候群と考えられる。

これまで PCOS の etiology は不明であったため、様々な仮説が考えられてきた。その中でも、「アンドロゲン暴露説」は有力な etiology 仮説の一つである。これまで Abbott らによる「妊娠アカゲザルにアンドロゲンを投与する」一連の実験から詳細な研究成果が報告されている。それによれば、生まれた雌ザルは、思春期以降に PCOS の代表的臨床徴候である、月経異常、卵巣の多嚢胞化、LH の上昇、血中アンドロゲンの上昇、糖代謝異常（インスリン抵抗性）などほとんど全ての PCOS の重要な徴候を再現できている。しかし、ヒトではこのような研究は勿論不可能である。ただ、ヒトに非生理的なアンドロゲンを投与することが合法的に許されるのが性同一性障害症例 female to male transsexuals (FTM) 症例であり、われわれは、PCOS の etiology を明らかにする目的で、ヒト PCOS モデルとして、FTM 方々の協力を得た。つまり初診時の各種採血検査、またアンドロゲンを1年間以上投与した後の性適合手術 (SRS) の際に再度採血検査をすること、また採取した卵巣を組織学的に検査をすることにより、アンドロゲンのヒト卵巣機能への影響を直接検討できる絶好の症例と考え、本研究を施行した。

2. 研究の目的

臨床上重要な疾患単位である PCOS の etiology として有力な「アンドロゲン暴露説」を検証するため、当院の性同一性障害外来を受診した FTM 症例に対して、初診時の採血検査、超音波検査を施行し、非 PCOS 症例をリクルートし、1年以上アンドロゲンの投与を受けた後の SRS の際に、内分泌学的、生化学的、組織学的検査、ならびに超音波検査を施行することにした。この方法で、アンドロゲン投与の前後の変化を比較することによって、PCOS の発症におけるアンドロゲンの役割を検証し、高アンドロゲンが単なる頻度の高い徴候であるだけでなく、発症のメカニズムの中では、高アンドロゲンが最も上位にあってその結果、PCOS の一連の病態が誘導されることを明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

本研究は事前に札幌医科大学の倫理委員会ならびに IRB の承認を得て実施しを計画した。また FTM 症例に対しては、本研究の意義を説明し、同意の得られた症例に対して、以下の研究を実施した。

調査項目は、(1)患者年齢(2)男性ホルモンの投与期間(3)BMI(4)月経歴(5)血中 LH、FSH、エストラジオール(E2)、prolactin(PRL)、空腹時血糖、空腹時インスリン、adiponectin、

testosterone、free testosterone、androstenedione、dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS)、(5)身体に現われた変化(多毛、声の変化、陰核肥大など)また(6)SRSの際に摘出した卵巣の組織学的検査を施行した。

4. 研究成果

(1)本研究の参加者のFTM症例14例の年齢は25~42歳で中央値は34.5歳であった。

(2)アンドロゲン(testosterone製剤)の投与期間は17~156カ月で中央値は49カ月であり長期にアンドロゲンが投与されている症例であった。(3)BMIは15.5~31.8で中央値は21.9であった。肥満症例は4/14であった。(4)全員が無月経となり、声が低くなり、アゴ髭、上下肢の多毛、下腹部の多毛、陰核肥大、筋肉質の体型への変化が認められた。

(5)血中LH、FSHの初診時の平均値±SDは 3.3 ± 0.64 、 3.4 ± 0.92 mIU/mlであったが、初診時にLH/FSH>1の症例は2例だけだった。SRS施行時には14例中5例でLH/FSH>1に変化していた。

(6)PRLは初診時の平均値±SDが 17.2 ± 2.6 ng/mlでSRS時には 16.8 ± 2.6 で全て正常範囲で異常は認めなかった。

(7)E2は初診時平均±SDが 57.8 ± 11.5 pg/mlでSRS時は 52.4 ± 9.5 で、低エストロゲンなどの異常を認めた例はなかった。

(8)血中アンドロゲン(testosterone(T)、free testosterone(free T)、androstenedione、DHEAS)は、初診時に既にアンドロゲンが高かった7症例の平均±SDはtestosterone、free testosteroneは 8.7 ± 1.7 ng/ml、 22.4 ± 4.6 pg/mlであったが、SRS時には 1.1 ± 0.4 、 2.1 ± 0.8 とむしろ低下していた。これは、2週毎の注射の際の採血のため、血中濃度が漸減して、最低値となった時点での採血であったことによると思われる。ただ、初診時既にアンドロゲンを投与されていなかった症例では、初診時のTが 0.65 ± 0.23 からSRS時に 2.8 ± 1.4 と上昇していた。同じくfree Tも 1.5 ± 0.6 から 4.9 ± 2.0 と増加していた。DHEASは 1737 ± 179 ng/mlからSRS時に 1862 ± 184 と若干の上昇が認められた。これは症例数としては8/14の症例が増加していたことになる。

尚、androstenedioneは初診時 2.3 ± 0.2 、SRS時に 2.1 ± 0.2 ng/mlで、高値を示した症例が1例もいなかった。

(9)インスリン抵抗性の指標のHOMA-IRが既に高かった症例(>1.73)は4名いたが、SRS時その全てが低下していた。HOMA-IRが正常症例がアンドロゲン投与後インスリン抵抗性が陽性になった症例は一例もいなかった。

一方インスリン感受性因子であるadiponectinは $4.4 \sim 15.6$ μ g/mlで平均値±

SD が 8.9 ± 1.0 であったが、SRS 時には 7.0 ± 0.9 に低下しており、アンドロゲンの adiponectin 低下作用が確認された。

(10) 1 年以上アンドロゲンの投与を受けた後の性適合手術では、卵巣は縮小傾向があった。得られた卵巣の断面では、肉眼的に小卵胞が片側で 10 個以上あったのは 2 例であった (図 1)。卵巣の組織学的所見では、白膜の肥厚、前胞状卵胞などの増加が認められた (図 2)。ただ TUNEL 法で apoptosis の有無をチェックしたが、閉鎖卵胞が増加している所見はなかった。このことはアンドロゲンの作用は follicular atresia ではなく follicular arrest 状態で PCOS 症例の所見と類似している。

以上が主研究であるが、同時に当科受診の FTM に関して統計解析を行ったので報告する (Baba et al, 2011)。これまで当科外来を受診した FTM 症例は 238 名である。北海道の有病率は人口 10 万人あたり 8.20 人程度と推定される。そのうち 30.1% が PCOS の診断基準を満たし、30.1% にインスリン抵抗性が認められ、31.1% に低 adiponectinemia を示していた。

以上をまとめると、過剰な男性ホルモンの長期投与で得られたのは (1) 無月経 (2) 前胞状卵胞の増加 (3) 投与したアンドロゲンのため血中アンドロゲンが上昇していた。ただ、LH/FSH > 1 の逆転は一部にのみ認められた。(4) 血中 adiponectin は低下するが、インスリン抵抗性は誘導されず、逆に改善していた。つまり、アンドロゲンを投与された成人女性症例では、日本産婦人科学会の PCOS の診断基準に完全に合致する訳ではないが、重要な PCOS の徴候は再現できている。

我々のこれまでの幼若ラットにアンドロゲンを投与する PCO モデルの研究では、短期投与では卵巣は多嚢胞化し、長期投与で閉鎖卵胞が増加することを明らかにした (Honma et al, 2006)。また、排卵障害のメカニズムとして卵巣の matrix metalloproteinase-2 の発現が低下し、collagen と elastin を cross link させ、膜を強靱化する lysyl oxidase の発現が増加することが原因の一つになっている事を明らかにした (Henmi et al, 2002)。このラットモデル研究でも、ヒト PCOS の徴候を部分的には再現できたので、PCO モデルとして妥当と考えている。

更に、Vendola ら (1998) は成熟のアカゲザルに大量のアンドロゲンを投与した実験では、1mm 迄の卵胞数は明らかに増加し、莢膜細胞層も肥厚し、いわゆる莢膜増殖症 hyperthecosis という所見を呈していた。しかも、莢膜細胞、顆粒膜細胞層では、増殖能を反映する Ki67 陽性細胞が増加しており、一方でアポトーシスを起こしている細胞数はむしろ減少していた。このように性成熟獣に対するアンドロ

ゲンの投与でも、卵胞閉鎖に働くのではなく、むしろ卵胞発育を助長するという興味深い報告がなされている。これも部分的にヒト PCOS を再現した PCO モデルと考えられる。

今回のアンドロゲンを投与された FTM 症例では、成人が高アンドロゲンに暴露されるという意味で Vendola らの PCO モデルに匹敵する。

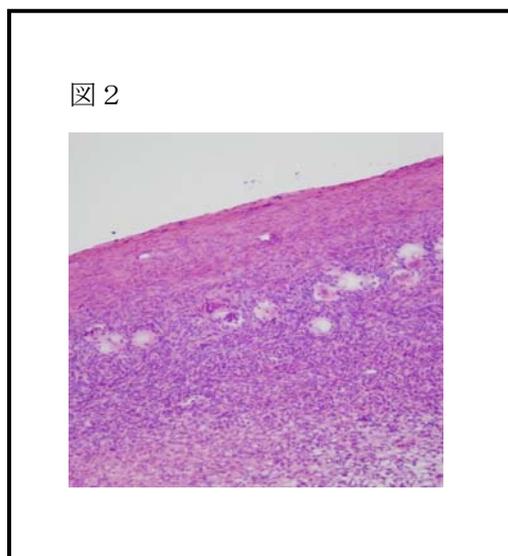
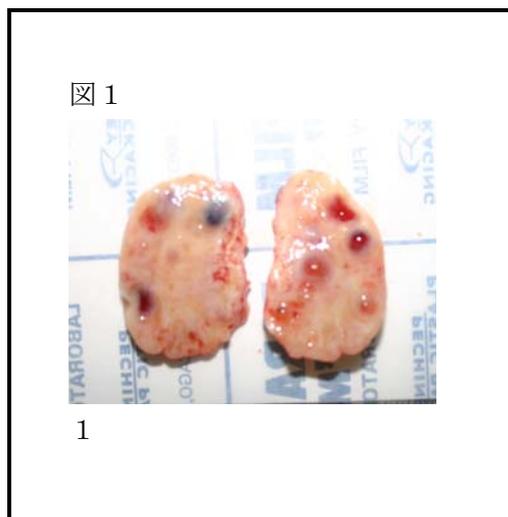
その結果、無月経という臨床徴候はあるものの、2~10mm の卵胞が片側卵巣に 10 個以上認められるという所見がみとめられたのは全例ではなかったが、白膜肥厚、前胞状卵胞の増加という、極めて重要な PCOS 徴候は再現出来ている。また、閉鎖卵胞の増加は認められず、follicular atresia ではなく follicular arrest 状態であることも再現できている。この点では、十分 PCO モデルと言って良いと考えられる。このことから、判明した重要事項としては、血中 adiponectin の低下である。これまで、われわれは、PCOS の特徴として、インスリン感受性因子である adiponectin が低下し、インスリン抵抗性も合併することを報告してきた。ただアンドロゲンを投与した FTM 症例では、インスリン抵抗性を発症した症例はなかった。これは極めて重要な知見で、adiponectin 低下とインスリン抵抗性の乖離がみとめられたことになる。さらにアンドロゲン投与で逆にインスリン抵抗性が改善した症例が存在したのは、内臓脂肪が多い体型から、筋肉質の体型に変化したためと思われる。このことは、adiponectin の低下がインスリン抵抗性に繋がるためには、別の因子が介在することが必要なのか、またはアンドロゲンが adiponectin を低下させる全く別のメカニズムが存在する可能性も示す貴重な成果であった。

以上より PCOS の etiology としての「アンドロゲン暴露説」を検証するために、アンドロゲンが長期に投与された FTM 症例を「ヒト PCOS モデル」することの妥当性を評価することが、本研究の最初のプロジェクトであったが、このモデルの妥当性は上記のように確認された。

また、インスリン抵抗性と PCOS の関係をインスリン抵抗性ラットの Zucker fa/fa ラットを使ったわれわれの研究では、インスリン抵抗性の進行とともに、adiponectin が低下し、卵巣は PCO 化することを報告した。これは高アンドロゲンの介在なしに、PCO 化することを明らかにした最初の報告である (Honma et al, 2010)。ただ、今回の FTM の PCOS モデル研究から、adiponectin とインスリン抵抗性相関しない場合があるという新見解を得たことになる。

このように PCOS の etiology 研究において、アンドロゲン投与 FTM 症例は、PCOS モデルとして極めて有用な研究対象であり、今後研究

症例を増やす事により、更なる研究成果が出る事が期待される。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Baba T, Endo T, Ikeda K, Shimizu A, Honnma H, Ikeda H, Masumori N, Ohmura T, Kiya T, Fujimoto T, Koizumi M, Saito T Distinctive features of female-to-male transsexualism and prevalence of gender identity disorder in Japan. J Sex Med 2011 Apr 7 (Epub ahead of print) (査読有)
2. Honnma H, Endo T, Kiya T, Shimizu A, Nagasawa K, Baba T, Fujimoto T, Henmi H, Kitajima Y, Manase K, Ishioka S, Ito E, Saito T. Remarkable features of ovarian morphology and reproductive hormones in

insulin-resistant Zucker fatty (fa/fa) rats. Reprod Biol Endocrinol 8:73, 2010(査読有、電子ジャーナル)

3. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi Y, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H, or the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. International Journal of Epidemiology, 2010 (in press). (査読有)

4. Baba T, Endo T, Sata F, Nagasawa K, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Manase K, Kanaya M, Moriwaka O, Kamiya H, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Saito T. The contributions of resistin and adiponectin gene single nucleotide polymorphisms to the genetic risk for polycystic ovary syndrome in a Japanese population. Gynecol Endocrinol 2009, 25:498-503 (査読有)

5. Baba T, Endo T, Kitajima Y, Kamiya H, Moriwaka O, Saito T. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and pituitary adenoma: incidental pregnancy triggers a catastrophic event Fertil Steril. 2009, 92:390.e1-3. (査読有) .

6. 研究組織

(1)研究代表者

遠藤 俊明 (ENDO TOSHIAKI)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90213595