

令和元年9月10日現在

機関番号：22501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11665

研究課題名(和文)更年期女性のQOL向上のための日常生活に関する研究 - 酸化ストレスを指標にして -

研究課題名(英文) A study about dietary habits for quality of life improvement in menopausal women - With oxidative stress as indexes-

研究代表者

川城 由紀子 (Kawashiro, Yukiko)

千葉県立保健医療大学・健康科学部・准教授

研究者番号：20337108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の研究参加者42名の血清中の酸化ストレス度はやや高く、抗酸化力はほぼ正常な状態、潜在的抗酸化能はやや低い状態であった。閉経後でエストロゲン濃度は減少を示したが閉経前後で酸化ストレス状態に差は見られなかったことから、エストロゲン濃度の減少は酸化ストレス状態に関連しない可能性が考えられた。

さらに、HDLコレステロールとBAP値との間に正の相関($r=0.366$)、高感度C反応性蛋白とBAP/d-ROMs比との間に負の相関が見られた($r=-0.331$)。このことから、閉経後の女性における脂質代謝や動脈硬化の発症の増加に酸化ストレスが関連していることが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の対象である更年期にあたる女性において脂質代謝や血管機能関連マーカーと酸化ストレス状態に関連が見られたことから、特に閉経後の女性において動脈硬化の発症に酸化ストレスが関与することが考えられた。このことにより、閉経前の更年期の女性に対し酸化ストレス増加を抑制する方策を導入することにより、動脈硬化等の血管病変の予防の可能性が示唆された。また、更年期女性における酸化ストレス上昇についてエストロゲンの減少が直接の原因ではない可能性があり、生活習慣等を複合的に検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to extract factors associated with the oxidative stress in menopausal women. The state of oxidant stress of forty-two participants were that oxidative stress level was little high, antioxidant power level was almost normal, and relative tolerance to oxidative stress was little low.

The estrogen concentration showed decrease after the menopause, while there was not significant difference between oxidative stress state before and after menopause. Therefore, the possibility that the decrease in estrogen concentration was not associated with an oxidative stress state was thought about.

There was significant positive correlation between high-density lipoprotein cholesterol and BAP level ($r=0.366$). Moreover there was significant negative correlation between high sensitivity C-reactive protein and BAP/d-ROMs ratio ($r=-0.331$). These results may indicate that the oxidative stress state is associated with lipid metabolism, and the arteriosclerotic onset.

研究分野：母性看護学

キーワード：酸化ストレス 更年期 女性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

酸化ストレスは生体内の酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ、酸化反応が優位になっている状態を指す。酸化ストレスの亢進は、細胞の DNA や細胞膜上のリン酸脂質、蛋白、糖質などの傷害と関係し、さらに心疾患やがん、神経系疾患など様々な病態と関連すること (Bergamini CM et al., 2004) が報告されている。

女性の更年期は閉経前後の数年間を指し、時期や期間は 40 歳代から 50 歳代と個人差が大きい。更年期では卵巣機能の低下によりエストロゲンの分泌が低下するなど内分泌環境が大きく変化する。エストロゲンの分泌低下は更年期に生じるのぼせ、だるさ、不定愁訴などの自覚症状に加え、高脂血症、アテローム硬化による循環器系疾患や骨密度の低下による骨粗鬆症の増加などに大きく関与しており、更年期女性の健康に多大な影響をおよぼしていると考えられている (Morishita R. et al., 2010)。

上記に加えて、これまでの先行研究は、エストロゲンが抗酸化ストレス作用を有することを報告してきた。エストロゲンと酸化ストレス状態の関係については、ラットを用いた実験や、ヒトにおける更年期女性へのホルモン補充療法 (HRT: Hormone replacement therapy) による抗酸化力の変化の報告 (Darabi M. et al., 2010) などがなされている。しかしながら、HRT を受けていない一般の更年期女性において、女性の加齢に伴うエストロゲン分泌の乱れと酸化ストレス状態についての十分な検討はなされていない。また、酸化ストレスは、食事などの日常生活による要因によって影響を受けると言われている (Moller P. et al., 1996) が、これについても更年期女性においては十分に検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、更年期にあたる女性の酸化ストレス状態と関連する要因 (脂質・血管機能等、更年期症状、食事摂取状況等) を解析する。本研究目的を明らかにすることにより、更年期にある女性における日常生活と酸化ストレス状態との関連がより明確になり、QOL (Quality of life: 生活の質) 向上に向けた生活習慣の改善へと繋がることを期待される。

3. 研究の方法

1) 対象者

研究者の所属教室のホームページによる募集やネットワークサンプリングを通して、一般女性に広く研究参加のリクルートを行った。研究参加に同意が得られた 40 歳以降の女性で、継続的な治療や内服治療中の方、妊娠中・授乳中の方、卵巣・子宮を摘出した方、HRT を受けている方ならびに喫煙者は除外した。本研究では、すべての生体試料の分析結果が揃った 42 名を分析対象とした (平均年齢 50.95±6.03 歳)。

2) 調査内容

(1) 研究対象者の身体的特性

基礎的な情報として、年齢、身長、体重、喫煙の有無、既往歴、月経の状況 (有無、規則性、最終月経日) を聞きとった。生殖機能の分類として月経周期が規則的な者を「成熟期」、月経周期の変動が 7 日以上あるいは無月経期間が一年未満の者を「閉経移行期」、無月経期間が一年以上の者を「閉経後」と分類 (Hansen KR. et al., 2012) した。血圧は調査時に測定した。

(2) 生体試料を用いた分析

対象者の上腕の皮静脈から採血を行い、以下の測定に使用した。

酸化ストレス (d-ROMs 値; diacron-reactive oxygen metabolites)

抗酸化力 (BAP 値 ; biological antioxidant potential)

上記 と の分析は、フリーラジカル解析装置 FREE carpe diem (ウィスマー社、イタリア) を用い測定した。 d-ROMs 値は生体におけるフリーラジカルレベル、特に活性酸素代謝物の一種であるヒドロキシオシド濃度を数値化したものであり、1U.CARR=過酸化水素 0.08mg/dl に相当するとされる⁶⁾。BAP 値は血清中の還元物質による還元力を数値化したものである。本測定に用いた装置に添付された説明書によると、d-ROMs 値は 200 から 300U.CARR、BAP 値は 2,200 μ mol/L 以上が正常な状態であると判断される。

血中エストロゲン (E2; Estrogen)

17- エストラジオール EIA キット ; DetectX Serum 17 β -Estradiol EIA Kit (ARBOR ASSAYS 社) を用い研究室において測定した。

総コレステロール (TC; Total cholesterol)

HDL コレステロール (HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol)

LDL コレステロール (LDL-C; Low-density lipoprotein cholesterol)

高感度 C 反応性蛋白 (hsCRP; high sensitivity C-reactive protein)

ビタミン C 濃度

ビタミン E 濃度

上記 から の生体試料は、測定専門業者に分析依頼をした。

(3) 更年期症状 簡略更年期指数 (SMI; Simplified Menopausal Index)

(4) 食事調査 DHQ 佐々木式食習慣アセスメント

3) 倫理的配慮

研究の目的や方法、同意の撤回が可能であること等について、文書を用いて口頭で説明し、同意書に署名を以って研究参加に同意を得たこととした。本研究は千葉県立保健医療大学研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号 2016-048、2018-003)。

4 . 研究成果

1) 研究結果

42 名の参加者からデータを得た。対象の平均年齢は 50.95 ± 6.03 歳であった。

(1) 生殖機能による比較

表 1 に生殖機能の分類と基礎的な身体特性の結果を示す。特に、生殖機能の分類について「閉経前」「閉経後」の 2 群間において T 検定または Mann-Whitney 検定を用いて比較した (表 1 参照)。

a. 年齢

年齢は「閉経前」22 名 (46.05 ± 2.94 歳)、「閉経後」20 名 (56.35 ± 3.23 歳) であり、有意に「閉経後」が高かった。

b. 酸化ストレス状態

酸化ストレス度を示す d-ROMs 値は「閉経前」,「閉経後」の順に 329.95 ± 41.38 、 343.75 ± 50.08 U.CARR であった。抗酸化力を示す BAP 値は、同様の順に、 2232.36 ± 198.66 、 2222.79 ± 189.25 μ mol/L であった。潜在的抗酸化能を示す BAP/d-ROMs 比を算出したところ、同様の順に、 6.90 ± 1.25 、 6.61 ± 1.18 であった。酸化ストレス状態においては、「閉経前」「閉経後」で差は見られなかった。

c. 血圧

収縮期血圧は、「閉経前」₁、「閉経後」の順に 116.59 ± 11.18、126.00 ± 16.07mmHg、
 拡張期血圧は、76.77 ± 8.21、83.05 ± 7.44mmHg であり、両血圧とも有意に閉経後で高かった。

d. 血中エストロゲン濃度

血中 E2 濃度は、42 名中 18 名は検出限界より低かったため測定値が得られず、濃度は「0」として分析した。18 名のうち「閉経後」は 16 名であった。E2 濃度は「閉経前」₁、「閉経後」の順に 64.30 ± 41.24、6.49 ± 6.20pg/ml であり、有意に「閉経前」の方が高かった。

e. 脂質代謝

TC は、「閉経前」₁、「閉経後」の順に 199.95 ± 16.83、234.60 ± 29.16mg/dl であり、有意に「閉経後」で高かった。同様に HDL-C は、76.73 ± 16.35、70.35 ± 11.89 mg/dl であり、「閉経前」で有意に高かった。LDL-C は、104.95 ± 20.35、139.10 ± 31.09 mg/dl であり、2 群に差は見られなかった。

f. 血管機能関連マーカー

血管機能関連マーカーである hsCRP は、「閉経前」₁、「閉経後」の順に 742.91 ± 1272.41、378.05 ± 322.64mg/dl であり、有意な差は見られなかった。

g. 血中ビタミン濃度

ビタミン C 濃度は、「閉経前」₁、「閉経後」の順に 9.51 ± 2.23、11.12 ± 2.62 μg/ml であった。ビタミン E 濃度は 1.27 ± 0.24、1.51 ± 0.31mg/dl であった。双方とも、閉経後で有意に高かった。

h. 更年期症状：簡略更年期指数（SMI; Simplified Menopausal Index）

簡略更年期指数は、「閉経前」₁、「閉経後」の順に 31.38 ± 17.22 点、27.74 ± 19.12 点であり、有意差は見られなかった。51 点以上の要受診に該当する値の者は 4 名だった。

表 1 閉経前後の臨床的背景の比較

	M ± SD	閉経前 (n=22)	閉経後 (n=20)	P
		M ± SD	M ± SD	
年齢	50.95 ± 6.03	46.05 ± 2.94	56.35 ± 3.23	0.000 ^{a)}
収縮期血圧	121.07 ± 14.36	116.59 ± 11.18	126.00 ± 16.07	0.032 ^{a)}
拡張期血圧	79.76 ± 8.38	76.77 ± 8.21	83.05 ± 7.44	0.013 ^{a)}
E2 (pg/ml)	36.77 ± 41.74	64.30 ± 41.24	6.49 ± 6.20	0.000 ^{b)}
総コレステロール(TC; mg/dl)	216.45 ± 29.08	199.95 ± 16.83	234.60 ± 29.16	0.000 ^{b)}
HDLコレステロール(HDL-C; mg/dl)	73.69 ± 14.59	76.73 ± 16.35	70.35 ± 11.89	0.000 ^{b)}
LDLコレステロール(LDL-C; mg/dl)	121.21 ± 30.95	104.95 ± 20.35	139.10 ± 31.09	0.000 ^{a)}
ビタミンC(μg/ml)	10.28 ± 2.58	9.51 ± 2.33	11.12 ± 2.62	0.042 ^{a)}
ビタミンE(mg/dl)	1.38 ± 0.29	1.27 ± 0.24	1.51 ± 0.31	0.012 ^{b)}
高感度C反応性蛋白(hsCRP; mg/dl)	566.79 ± 956.12	742.91 ± 1272.41	378.05 ± 322.64	0.930 ^{b)}
簡略更年期指数(SMI)	29.65 ± 18.01	31.38 ± 17.22	27.74 ± 19.12	0.530 ^{a)}
d-ROMs値(U.CARR)	336.52 ± 45.70	329.95 ± 41.38	343.75 ± 50.08	0.335 ^{a)}
BAP値(μmol/L)	2227.80 ± 191.92	2232.36 ± 198.66	2222.79 ± 189.25	0.874 ^{a)}
BAP/d-ROMs比	6.76 ± 1.21	6.90 ± 1.25	6.61 ± 1.18	0.446 ^{a)}

a) T検定

b) Mann-Whitney 検定

(2) 酸化ストレス状態との関連

年齢、血圧、E2 濃度、TC、HDL-C、LDL-C、血中ビタミン C・E 濃度、hsCRP、SMI、食事摂取による抗酸化物と酸化ストレス状態との相関分析（Pearson の積率相関係数または Kendall の順位相関係数）を行った。その結果、HDL-C と BAP (r=0.366、p=0.017) で有意な相関が見られた。hsCRP と BAP/d-ROMs 比 (r=-0.231、p=0.032) で有意な負の相関が見られ、hsCRP と d-ROMs 値、BAP 値それぞれにおいて有意な相関の傾向が見られた（表 2 参照）。食事摂取

による抗酸化物との関連は見られなかった。

表 2 酸化ストレス状態との関連要因

	d-ROMs値		BAP値		BAP/d-ROMs比	
	相関係数	p	相関係数	p	相関係数	p
年齢 ^{a)}	0.025	0.877	0.001	0.994	-0.012	0.938
収縮期血圧 ^{a)}	-0.073	0.647	0.104	0.514	0.103	0.516
拡張期血圧 ^{a)}	0.074	0.643	0.034	0.828	-0.013	0.932
E2 (pg/ml) ^{b)}	-0.122	0.282	0.161	0.154	0.172	0.130
総コレステロール(TC; mg/dl) ^{b)}	0.105	0.329	-0.037	0.729	-0.070	0.515
HDLコレステロール(HDL-C; mg/dl) ^{a)}	0.004	0.978	0.366	0.017*	0.110	0.489
LDLコレステロール(LDL-C; mg/dl) ^{b)}	0.071	0.508	-0.132	0.220	-0.102	0.345
ビタミンC (μg/ml) ^{a)}	0.155	0.326	0.029	0.857	-0.104	0.513
ビタミンE (mg/dl) ^{b)}	0.151	0.162	-0.104	0.334	-0.174	0.106
高感度C反応性蛋白 (hsCRP; mg/dl) ^{b)}	0.194	0.072	-0.193	0.072	-0.231	0.032*
簡略更年期指数(SMI) ^{a)}	0.012	0.939	0.038	0.814	0.028	0.863

a) Pearsonの積率相関係数

b) Kendallの順位相関係数

* p < 0.05

2) 考察

本研究対象者の酸化ストレス状態は、「閉経前」および「閉経後」群における d-ROMs 値、BAP 値、BAP/d-ROMs 比の結果から、酸化ストレス度はやや高く、抗酸化力はほぼ正常、潜在的抗酸化能はやや低い状態であった。一般の日本人の d-ROMs 値は年齢に相関して上昇する（永田ら，2014）ことから、年齢相応の酸化ストレス状態であると推察する。また、BAP 値はほぼ正常な状態であった。なお、本研究での d-ROMs 値および BAP 値は、我々の先行研究とも、ほぼ近似する結果を示した。

一般に女性かつ非妊婦の血中 E2 濃度の基準値は、月経開始から排卵までの卵胞期には 28.8~196.8pg/ml、卵胞から卵子が放出される時期となる排卵期には 36.4~525.9 pg/ml、排卵以降、次の月経が始まるまでの時期となる黄体期には 44.1~491.9 pg/ml、閉経後は 47.0pg/ml 以下とされる。先の結果に記した「閉経前」群が「閉経後」群より E2 値が有意に高かったことや、「閉経後」群のうち 16 名の結果が検出限界を下回ることからすると、「閉経後」の分類の整合性を示唆する結果と見てとれる。

脂質代謝については、TC は「閉経後」で有意に高く、HDL-C は「閉経前」で有意に高かった。また、HDL-C と BAP 値に正の相関が認められ、これは先行研究と同様の結果であり（陳ら，2011）、酸化ストレス状態は脂質代謝に関連することが示された。

血管機能関連マーカーの一つである hsCRP と BAP/d-ROMs 比に負の相関、d-ROMs 値に正の相関の傾向、BAP 値に負の相関の傾向が見られた。hsCRP は動脈硬化性病変を基礎とする疾患群で微量ながら高濃度になることが言われている（宮本，2009）。閉経後の女性において動脈硬化の発症が増加するが、その発症に酸化ストレスが関与することが考えられた。

本研究では閉経前後で血中 E2 の著しい減衰は認められたものの、酸化ストレスの亢進は検出されなかった。E2 は酸化ストレスを抑制するという報告がされているが、更年期の閉経に伴う血中 E2 濃度の減少は、直接的に酸化ストレスを増加させることがない可能性がある。また、今回の分析では、血中ビタミン C・E 濃度や食事からの抗酸化物摂取量と酸化ストレス状態との関連も見られなかった。さらに分析を進め検討する必要がある。

加齢は酸化ストレスを増加させることは明らかになっており、更年期の酸化ストレス増加を抑制することは、高齢者の健康増進、疾病の予防の観点から重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕(計 0 件)

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 石井 邦子

ローマ字氏名: ISHII, Kuniko

所属研究機関名: 千葉県立保健医療大学

部局名: 健康科学部看護学科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 70247302

研究分担者氏名: 宮宗 秀伸

ローマ字氏名: MIYASO, Hidenobu

所属研究機関名: 東京医科大学

部局名: 人体構造学分野

職名: 講師

研究者番号(8桁): 80422252

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 松野 義晴

ローマ字氏名: MATSUNO, Yoshiharu

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