

令和元年6月4日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11143

研究課題名(和文) 周閉経期における中枢・卵巣・副腎ネットワークの時間的調節機構の解明

研究課題名(英文) Study of timing regulation in the network among the pituitary, the ovary and the adrenal gland 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(医学域)・教授

研究者番号：40230205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)： 周閉経期において DHEA-Sは一過性の増加、C/DHEA-S比は一過性の低下を示した。HRTによってDHEA-Sは有意に減少し、わずかなE2の増加でDHEA-Sは有意に減少した。コルチゾール(C)は、投与前高値群では有意に減少し、低値群では有意に増加した。不規則月経群ではCはTC、TG、LDL-Cと正の相関傾向、HDL-Cと負の相関傾向を認め、C/DHEA-S比はTGと有意な正の相関を認めた。FSHは閉経後に著しい増加、中等度、わずかな増加に分かれ、閉経早期ではBMIや年齢が低いほどFSHが高かった。アンドロステジオールは、周閉経期に男性ホルモンやCと有意な正の相関を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗肥満や抗糖尿病作用が報告されているDHEA-Sは周閉経期に一過性の増加を示し、HRTによるわずかなエストロゲンの増加で低下することから、エストロゲンと副腎の間に密接な関係が存在する。更年期障害でコルチゾール(C)が高い女性には精神症状改善の点からHRTは有用であり、Cが低い女性では副腎機能を正常に保つことが示唆された。C/DHEA-S比は代謝の重要な指標になる可能性がある。FSHは閉経以降にばらつきを認め増加の程度によって分かれ、卵巣だけではなく、他の臓器との関連も示唆される。また、弱いエストロゲンと認識されているアンドロステジオールは精神症状や脂質代謝と関連がある可能性が示された。

研究成果の概要(英文)： During the menopausal transition, transient increase in DHEA-S and transient decrease in C/DHEA-S ratio were found. DHEA-S level decreased significantly in women treated with HRT. Slight increase in E2 reduced DHEA-S level. Circulating cortisol (C) level was decreased significantly by HRT in women with high basal cortisol level, while cortisol level was increased significantly by HRT in women with low basal cortisol level. In women with irregular menstruation, the C/DHEA-S ratio showed a significant and positive correlation with TG. FSH levels showed three patterns such as markedly increase, moderately increase and slightly increase in postmenopause. High FSH level was associated with low BMI and younger age in early postmenopausal women and was associated with younger age in late postmenopausal women. Androstenediol level was significantly and positively correlated with androgen level and was significantly and positively correlated with cortisol level.

研究分野：生殖内分泌学分野

キーワード：周閉経期 男性ホルモン 副腎 脂質代謝 DHEA-S

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 周閉経期にみられる内分泌学的変化や症状には個人差があり一様ではない。最近、周閉経期に生じる更年期障害の程度が強い女性では、閉経後の骨代謝、インスリン感受性、血管機能に影響が生じ、骨粗鬆症、耐糖能異常、動脈硬化などの発症に関係することが報告されるようになってきた。私たちは更年期症状が強い女性では血中の IL-8、MCP-1、MIP-1 が高いこと、その産生部位は視床下部の第三脳室周囲であることをラットで明らかにした。これらの動脈硬化に関連したサイトカインが閉経後の代謝に影響していることが推測される。最近、更年期障害と疾患を結びつける因子として副腎から分泌されるコルチゾールが報告された。

(2) これまで周閉経期に関する研究は卵巣に焦点がおかれてきたが、周閉経期にみられる症状や代謝の変化は、卵巣と中枢との関係だけではなく、副腎の関与も大きいと考えられる。私たちは、平成 22～24 年度基盤研究(C)において、周閉経期には一過性にデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)が増加すること、周閉経期のアデイポネクチンの変化にテストステロンや DHEA-S が関与することを報告してきた。平成 25～27 年度基盤研究(C)において、内因性 DHEA-S と糖・脂質代謝との関係、超低用量 HRT による DHEA-S への影響について検討した。海外では、DHEA の補充と性機能、骨代謝、認知機能、血管機能についての関係も報告されている。

(3) 中枢からは、視床下部・下垂体・卵巣系および視床下部・下垂体・副腎系の系統が働き互いに連携していると考えられる。HRT による DHEA-S の抑制もこのことを裏付けている。周閉経期には卵巣機能は徐々に低下し、その情報は中枢に伝わり、ゴナドトロピンの増加をきたすとともに、ACTH によって副腎にも影響を与え、副腎から産生された DHEAS はエストロゲンによる機能低下を立て直し、症状や代謝の改善に作用しているのではないかという時間的変化に関する仮説を考えている。

2. 研究の目的

月経状態と FSH 値から細分化された 7 つの段階 (月経周期正常かつ FSH 正常、月経周期正常かつ FSH 10mIU/ml 以上、月経周期不規則かつ FSH 10mIU/ml 以上、稀発月経かつ FSH 10mIU/ml 以上、閉経後 1 年未満、閉経後 1 年以上 5 年未満、閉経後 5 年以上) について、各段階における下垂体、卵巣、副腎系の関係を検討する。卵巣ホルモンや副腎から分泌されるホルモン (DHEA-S、テストステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、コルチゾール) を測定し、3 者間の関係を各段階で明らかにする。また、各段階での骨代謝、脂質・糖代謝などの推移を検討し、3 者間のネットワークの強さとの関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 外来受診した周閉経期女性にインフォームドコンセントを得た上で行う。内分泌ホルモンでは、エストラジオール、エストロン、テストステロン (総および遊離)、DHEA-S、FSH、LH、コルチゾール、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、症状として血管運動神経症状、精神神経症状、運動器系症状、感覚器系症状について評価する。肝機能、脂質代謝パラメーター、インスリン、血糖、骨代謝マーカー：骨吸収系 (TRAP-5b)、骨形成系 (BAP) を測定する。

(2) 横断的研究として、それぞれの群において、内分泌ホルモンとそれぞれの因子との相関を検討する。統計学的有意差を得るために各群 50 症例ずつを予定する。また、縦断的検討として、

前述した症状、肝機能、脂質代謝パラメーター、インスリン、血糖、骨代謝マーカーについて経時的に経過観察を行う。3ヵ月毎に経過をみながら、月経状況を詳細に問診し、血中のFSH値を測定する。脱落例や閉経が不明である点を考慮して、50例を目標として検討を行う。

(3) ホルモン補充療法施行群においては、ホルモン剤の投与前並びに投与後の症状改善とともに、内分泌、肝機能、脂質代謝パラメーター、インスリン、血糖、骨代謝マーカーを検討する。

4. 研究成果

(1) 周閉経期における卵巣並びに副腎系のホルモンの変化：Cross-sectional では158例について、premenopause, menopausal transition (MT), early postmenopause (EPM), late postmenopause (LPM)における変化を検討した。また、longitudinal studyでは17例(のべ47例)について、premenopause, MT, EMP, LMPにおける変化を検討した。エストラジオール(E2)は減少し、follicle stimulating hormone (FSH)及びluteinizing hormone (LH)は増加したが、総テストステロン(total T), 遊離テストステロン(free T), アンドロステンジオン (ASD), コルチゾールの変化に一定の傾向はみられなかった。DHEA-Sは周閉経期に一過性の増加を示した。コルチゾールは周閉経期に変化せず、副腎から分泌されるホルモンの間にも違いがあり、エストロゲンとの関連も一様ではないことが推察された。また、コルチゾール/DHEA-S比は周閉経期に一過性に低下した。

(2) 周閉経期の各時期における卵巣並びに副腎系のホルモンの相関：Cross-sectional の症例数158例において、pre-, peri-, postmenopauseでのtotal T, free T, ASD, E2, FSH, cortisol, DHEA-Sの相関を検討した。DHEA-Sとコルチゾールとの間に相関関係がみられなかった。中枢の変化(ACTHの増加)によって副腎機能が高まるわけではない。DHEA-Sやコルチゾールが合成される系において、酵素が変化してDHEAが増える女性は良く、コルチゾールと一緒に増えてしまう女性は悪い可能性が考えられるが、この差がどこからきているかは不明である。

(3) 周閉経期の各時期における卵巣並びに副腎系のホルモンと脂質・糖代謝パラメーターとの関係：158例について相関関係をみたところ、不規則月経時においてコルチゾールは総コレステロール(TC), 中性脂肪(TG), LDL-Cと正の相関傾向, HDL-Cと負の相関傾向を認めた。コルチゾール/DHEA-S比はTGと有意な正の相関を認めた。DHEA-Sあるいはコルチゾールと代謝との関係については、DHEA-Sあるいはコルチゾール単独よりも、コルチゾール/DHEA-S比と脂質・糖代謝パラメーターとの関係をみた方が相関する。DHEA-Sが増えてもコルチゾールが高まるとむしろ悪くなる。比が重要かもしれない。コルチゾール/DHEA-Sと脂質, 糖代謝パラメーターとの関連の検討、コルチゾール/DHEA-Sがマーカーとして有用であるかどうかを検討する。

(4) 周閉経期におけるFSHの変化：エストロゲン濃度の低下によってネガティブフィードバック機構が働き、FSHの増加がみられる。この増加は閉経の約2年前からみられ、閉経の2年後にはプラトーに達する。LHも増加するが、FSHの変化が顕著である。FSHの値については人種差が存在する。海外では、周閉経期のFSHの変化パターンを ゆっくり増加し、低値で安定(Low trajectory), 中等度増加し安定(Medium trajectory), 急速に増加し高値で安定(High trajectory)の3つのパターンに分類し、この変化には人種とBMIが関係することを報告している。本邦女性におけるFSHの変化は明らかにされていない。Cross-sectional studyとして、のべ817例を検討し、閉経後の増加が著しい群、中等度増加群、わずかな増加群に分かれること

が示された。LHの動態についてもFSHと同様に3群に分かれることが示された。周閉経期のFSHの変化には人種やBMIが関係するが、日本人女性における周閉経期のFSHについて細分化された周閉経期で検討したものは少ない。そこで、本邦における周閉経期のFSHのばらつきと、周閉経期の各期においてFSHとBMIの関連を検討した。周閉経期女性815例を対象とし、月経状態によりMT(不規則月経:264例)、EPM(閉経後5年未満:358例)、LPM(閉経後5年以上:193例)の3群に分類して検討した。その結果、閉経後のFSHにはばらつきを認め、E2が著明な低値となるLPM以降もばらつきがある。各群においてFSHにより3分位するとMTではE2が低いほどFSHが高く、EPMではBMIが低いほど、年齢が低いほどFSHが高く、LPMでは年齢が低いほどFSHが高かった。閉経後のFSHにはばらつきを認めること、FSHに関連する因子は周閉経期の各期によって異なり、BMIはEPMにおいてのみFSHと関連した。

(5)DHEASとHRT:周閉経期にDHEASは一過性の増加を示す。Hormone replacement therapy(HRT)によるE2の濃度変化によってDHEASがどのように変化するかを検討した。42例を対象とし、HRTのレジメンは経口E2 19例、経皮E2 23例であった。20例は黄体ホルモンを併用した。HRT開始前および投与後3ヵ月でのE2、FSH、LH、DHEA-Sを測定したところ、DHEA-S値は有意に減少した($p<0.001$)。投与3ヵ月後のE2値は6.5~159 pg/mlまでばらついていて、DHEA-S(投与3ヵ月後DHEA-S濃度-投与前DHEA-S濃度)とE2の間には有意な相関はみられなかった($r=0.114$, $p=0.471$)。DHEA-S値はE2による4分位いずれの群も有意に減少したが、4分位群間で有意差はみられなかった。HRTによるE2のわずかな増加であってもDHEA-S値は有意に減少することが示された。

(6)周閉経期のコルチゾール変化とHRTによるコルチゾール変化:周閉経期のDHEA-Sの一過性増加、HRTによるわずかなエストロゲン増加におけるDHEA-Sの低下から、エストロゲンは亢進した副腎機能を抑制できると考えた。副腎から分泌され、ストレスホルモンと考えられているコルチゾールの変化について検討したが、周閉経期においてコルチゾールは有意な変化を示さなかった。次にHRTによる変化として、35例(経口E2群17例と経皮E2群18例)について、開始前と投与3ヵ月後のコルチゾールを検討した。ベースラインのコルチゾールは4.8~13.7 μ g/dlとばらつきがみとめられたため、投与前のコルチゾールを高値群と低値群の2群に分けて検討したところ、高値群では有意に減少し、低値群では有意に増加した。HRTにおけるコルチゾールの変化はコルチゾールの基礎レベルによって異なることが明らかとなった。これらから、副腎機能とエストロゲンの間には密接な関係があると云える。

(7)周閉経期におけるDHEAS及びコルチゾールと脂質糖代謝の関係の検討:周閉経期のコルチゾールやDHEASと脂質・糖代謝パラメーターとの関連について検討した。周閉経期女性158例を対象とし、月経状態により3群に分類し、血中コルチゾール、DHEA-S、TC、TG、HDL-C、LDL-C、空腹時血糖を測定した。その結果、コルチゾールは3群間で有意な差を認めなかった。不規則月経群においてDHEA-Sは有意に高値であり、コルチゾール/DHEA-S比は有意に低値であった。

不規則月経群においてコルチゾールはTC、TG、LDL-Cと正の相関傾向を、またHDL-Cと負の相関傾向を認めた。規則月経群、不規則月経群においてコルチゾール/DHEA-S比はTGと有意な正の相関を認めた。周閉経期に血中DHEA-Sは一過性の増加を示すが、コルチゾールは変化しない。しかし、この時期のコルチゾール、コルチゾール/DHEA-S比は脂質パラメーターと関連する。周閉経期には卵巣機能の低下を代償するため、副腎機能が変化するが、一律に変化するわけでは

ない。副腎アンドロゲンの産生が高まり、コルチゾール/DHEA-S 比の低下といった方向に変化できないことは、更年期障害の発生や脂質代謝の悪化に關与している可能性が考えられる。

(8)周閉経期におけるアンドロステジオールの動態：アンドロステジオール(ASdiol)はアンドロゲン様作用とエストロゲン様作用の2つの生物活性を有する。LHの増加によって副腎でLHレセプターのリクルートが起こると、副腎の5系が中心となり、DHEAやASdiolが増加するようになり、周閉経期を境にホルモン産生の場所がシフトする。本邦における周閉経期女性のASdiolの変化は検討されていない。周閉経期女性63例(月経周期正常FSH正常7例、月経周期正常FSH増加8例、月経周期不規則FSH増加13例、希発月経FSH増加14例、閉経後1年未満12例、閉経後1年以上5年未満9例)を対象に、T、free T、ASD、ASdiol、コルチゾール、LH、FSH、E2、エストロン、脂質代謝、糖代謝、肝機能についても測定した。ASdiolは液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析(LC-MS/MS)法で測定した。ASdiolはDHEASほど顕著な一過性増加の変化は見られなかった。T、free Tは有意に減少した。また、ASdiolは、男性ホルモンとそれぞれ有意な正の相関を示した。また、ASdiolはコルチゾールと有意な正の相関を示した。なお、コルチゾールは他のホルモンやDHEASとも相関を示さなかった。ASdiolはHDL-Cと負の相関傾向、肝機能と有意な負の相関を示した。ASdiolはうつと関連することが示唆されており、コルチゾールとの相関が見られたことは関連があると言える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

Matsuzaki K, Fukuoka M, Uemura H, Yasui T. Differences in strategies for coping with menopausal symptoms in full-time workers and part-time workers in Japan. International Journal of Nursing and Midwifery 10(1) pp1-7, 2018 査読あり

Matsui S, Yasui T, Kasai K, Keyama K, Yoshida K, Kato T, Uemura H, Kuwahara A, Matsuzaki T, Irahara M. Sex Hormone-binding Globulin in Women with Oral Ultra-low-dose Estradiol. Journal of Obstetrics and Gynaecology 37(5):627-632, 2017 査読あり DOI: 10.1080/01443615.2017.1285275

Matsui S, Yasui T, Kasai K, Yoshida K, Kato T, Uemura H, Kuwahara A, Matsuzaki T, Irahara M. Circulating dehydroepiandrosterone-sulfate decreases even with a slight change in oestradiol. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2017 Sep 14:1-5 査読あり DOI: 10.1080/01443615.2017.1344829

Matsuzaki K, Yasui T, Fukuoka M, Uemura H. Differences in associations of menopausal symptoms with job-related stress factors in full-time and part-time workers in Japan. International Journal of Women's Health Care. vol 1, issue 1, 1-6, 2017 査読あり

Matsui S, Yasui T, Kasai K, Keyama K, Yoshida K, Kato T, Uemura H, Kuwahara A, Matsuzaki T, Irahara M. High androgenicity and unfavorable cardiovascular risk profiles in non-obese women around menopausal transition. Andrology & Gynecology: Current Research 2016, 4:2, 1-5 査読あり

Matsui S, Yasui T, Kasai K, Keyama K, Kato T, Uemura H, Kuwahara A, Matsuzaki T, Irahara M. Changes of liver enzymes and triglyceride during the menopausal transition in Japanese women. Journal of Obstetrics and Gynaecology 36:806-811, 2016. 査読あり PMID:27167882

[学会発表] (計 10 件)

松井寿美佳、安井敏之、他. 閉経期におけるコルチゾールの変化と脂質代謝との関連 第 33 回日本女性医学学会 長良川国際会議場 (岐阜市) 2018.11.3

松井寿美佳、安井敏之、他. 周閉経期の FSH のばらつきと BMI との関連 第 33 回日本女性医学学会 長良川国際会議場 (岐阜市) 2018.11.3

松井寿美佳、安井敏之、他. 副腎アンドロゲンはホルモン補充療法中「わずかなエストロゲンの増加でも低下する」 第 70 回日本産科婦人科学会 仙台国際センター (仙台市) 2018.5.12

松井寿美佳、安井敏之、他. 周閉経期女性におけるコルチゾールの変化と脂質代謝との関連 第 91 回日本内分泌学会 フェニックスシーガイア・リゾート (宮崎市) 2018.4.28

松井寿美佳、安井敏之、他. デヒドロエピアンドロステロンサルフェートはわずかなエストロゲンの増加でも低下する 第 32 回日本女性医学学会 リーガロイヤルホテル大阪 (大阪) 2017.11.5

Matsui S, Yasui T, et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate level decreases even with a slight change in estradiol in women. The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine. 仙台国際センター (仙台市) 2017.9.16

安井敏之 女性の元気も男性ホルモンが支える? 更年期後の問題点 抗加齢内分泌研究会 札幌プリンスホテル (札幌市) 2016.10.29

安井敏之 新たな時代の HRT を考える 第 8 回産婦人科内分泌研究会 東京ガーデンパレス (東京) 2016.9.29

松井寿美佳、安井敏之、他 超低用量経口エストラジオールは性ステロイドホルモン結合グロブリンを増加させる 第 68 回日本産科婦人科学会 東京国際フォーラム (東京) 2016.4.23

安井敏之 ホルモン剤を用いた更年期女性への治療戦略 第 5 回秋田県女性医学研究会 秋田キャッスルホテル (秋田市) 2016.4.18

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 苛原 稔

ローマ字氏名: IRAHARA, Minoru

所属研究機関名: 徳島大学

部局名: 大学院医歯薬学研究 (医学域)

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 20160070

研究分担者氏名: 松井 寿美佳

ローマ字氏名: MATSUI, Sumika

所属研究機関名: 徳島大学

部局名: 病院

職名: 助教

研究者番号 (8 桁): 00622888

* 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。