

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09518

研究課題名（和文）女性においてアンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響とその機序に関する検討

研究課題名（英文）The effects of androgens on female metabolic functions and their mechanisms

研究代表者

岩佐 武（IWASA, Takeshi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授

研究者番号：00707903

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：一連の研究によって性成熟期の女性においてアンドロゲンが栄養代謝に悪影響を及ぼすことが判明した。アンドロゲンが中枢、末梢の摂食・栄養代謝調節因子の作用を変化させ、これが食欲の亢進や体脂肪の増加を引き起こすことが明らかとなった。具体的には摂食抑制因子のレプチンおよびオキシトシンの発現に影響を及ぼすことが判明した。また、高アンドロゲンによって肥満をきたいしている個体において、摂食のタイミングを調節することで、栄養代謝機能の改善を実現できる可能性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満はさまざまな疾患の原因となるだけでなく、生殖世代の女性において不妊症の原因となるなど、健康リスクを著しく増加させる。一方、単純性の肥満に比べ、高アンドロゲンなどホルモンの不調によって引き起こされる肥満では、減量が困難であることが知られている。本研究によって高アンドロゲンによる肥満のメカニズムならびに効果的な食事摂取の方法についての知見が得られた。これらは肥満に対する効果的な介入方法を確立する上で、重要な情報になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study showed that androgens give some adverse effects on female metabolic functions and appetite. In addition, their underlying mechanisms, i.e. some central and peripheral appetite and metabolic regulatory factors, were also clarified. Furthermore, it was clarified that temporal restriction of feeding may induce reduction of subcutaneous and peripheral fats in hyper-androgenic obese animals.

研究分野：Reproductive endocrinology

キーワード：アンドロゲン 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

性腺ホルモンは生殖機能の維持の他、栄養代謝調節機能など複数の神経・生理機能に関わる。女性においてエストロゲンは過剰摂食や肥満を防止し、栄養代謝疾患の発症リスクを軽減させる。一方、成熟期の女性においてアンドロゲンは摂食量や脂肪量を増加させ、糖尿病や心血管障害などの栄養代謝疾患の発症リスクを高めるが、その機序については明らかにされていない。

2. 研究の目的

「アンドロゲンが栄養代謝機能と食行動に及ぼす影響はエストロゲン環境により変化する」との仮説を立て、これを実証した上で、アンドロゲン過剰による栄養代謝疾患に対する新たな予防法を確立することを目的として本研究を計画した。

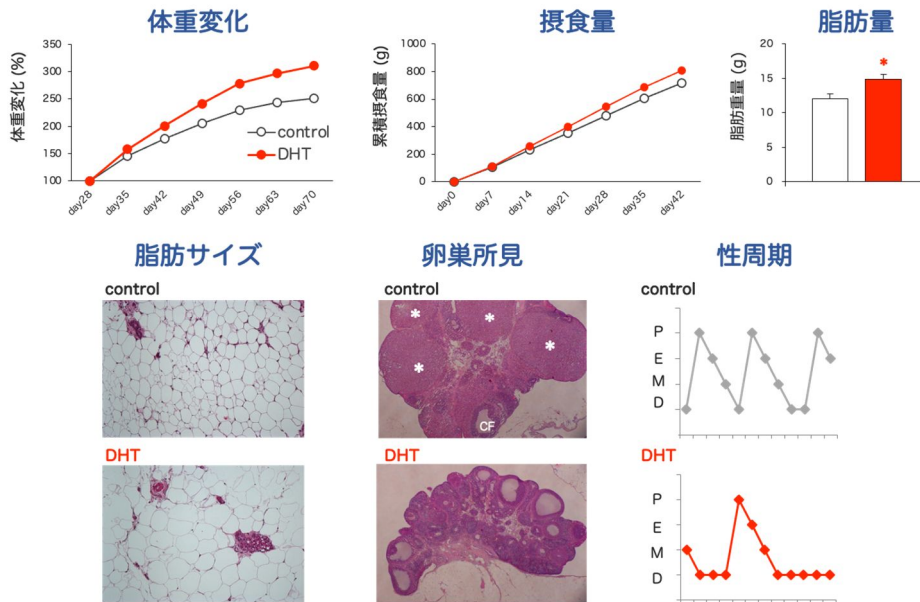
3. 研究の方法

- (1) エストロゲン存在下においてアンドロゲンが栄養代謝に及ぼす影響と機序について、雌ラットを用いて検討した。
- (2) アンドロゲンによる栄養代謝機能の障害に、栄養代謝調節作用を持つオキシトシンが関与するか検討を行った。
- (3) アンドロゲン過剰がストレス反応に及ぼす影響について動物実験を行った
- (4) アンドロゲン過剰による肥満に対して、摂食許可時間の制限が及ぼす影響について検討した。

4. 研究成果

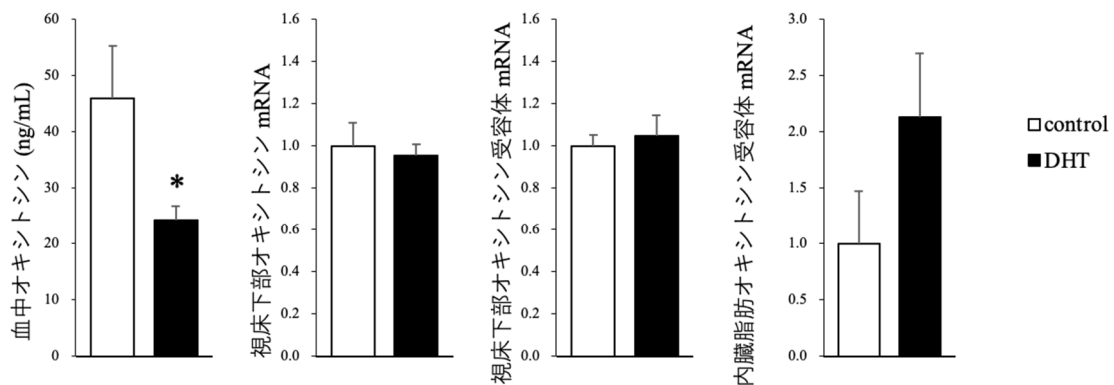
(1) 思春期からアンドロゲンを慢性的に投与したラットは投与していないラットに比べ、投与期間中の体重増加と摂食量が有意に増加した。また、投与期間中の性周期について確認したところ、アンドロゲンを慢性的に投与したラットでは性周期が停止または乱れることが確認された(図1)。6週間投与後に脂肪量を計測したところ、アンドロゲンを慢性的に投与したラットは投与していないラットに比べ、内臓脂肪量、皮下脂肪量が有意に重いことが確認された。6週間投与した後に血液、脳、卵巣を採取して検討した。その結果、アンドロゲンを慢性的に投与したラットでは卵巣に複数の嚢胞像を認めるが黄体は認めないことが確認された。すなわち、アンドロゲンはエストロゲン存在下において栄養代謝障害を引き起こすこと、およびその影響は生殖機能にも及ぶことが判明した。

図1 アンドロゲン慢性投与が表現型に及ぼす影響



(2) アンドロゲンを慢性的に投与したラットは投与していないラットに比べて血中のオキシトシン濃度が低いこと(図2) およびオキシトシンを補充することで摂食量や体重増加が抑制されることが確認された。これらの結果から、雌においてアンドロゲンが栄養代謝障害を引き起こす原因の一つにオキシトシンの低下が関わっている可能性が示唆された。

図2 アンドロゲン慢性投与がオキシトシンに及ぼす影響



(3) アンドロゲン過剰雌ラットでは、感染ストレスに対する免疫反応ならびに行動学的反応が増強していること、これは細菌感染ストレスとウイルス感染ストレスで一部ことなることが判明した。アンドロゲン過剰女性では COVID-19 感染が重症化しやすいとの疫学調査があり、本検討結果はこれらの機序の解明に寄与するものと考えられる。

(4) 明期と暗期における遺伝子発現状況を比較することで、明期での摂食介入が適切と考えられた。実際に明期にて摂食制限を行ったところ、肥満抑制効果が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tachibana Ayaka, Yamamoto Yuri, Noguchi Hiroki, Takeda Asuka, Tamura Kou, Aoki Hidenori, Minato Saki, Uchishiba Maimi, Yamamoto Shota, Kamada Shuhei, Yoshida Atsuko, Kinouchi Riyo, Yoshida Kanako, Iwasa Takeshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Changes in Serum Oxytocin Levels under Physiological and Supraphysiological Gonadal Steroid Hormone Conditions in Women of Reproductive Age: A Preliminary Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 5350 ~ 5350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14245350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Shota, Noguchi Hiroki, Takeda Asuka, Arakaki Ryosuke, Uchishiba Maimi, Imaizumi Junki, Minato Saki, Kamada Shuhei, Kagawa Tomohiro, Yoshida Atsuko, Kawakita Takako, Yamamoto Yuri, Yoshida Kanako, Kon Masafumi, Shinohara Nobuo, Iwasa Takeshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Changes in Endogenous Oxytocin Levels and the Effects of Exogenous Oxytocin Administration on Body Weight Changes and Food Intake in Polycystic Ovary Syndrome Model Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8207 ~ 8207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwasa Takeshi, Yamamoto Yuri, Shinya Akari, Minato Saki, Yanagihara Rie, Kamada Shuhei, Imaizumi Junki, Kagawa Tomohiro, Shirakawa Aya, Noguchi Hiroki, Nakagawa Tomotaka, Taniguchi Miyu, Kadota Yuri, Kawakita Takako, Yoshida Kanako, Kato Takeshi, Yasui Toshiyuki, Irahara Minoru	4. 巻 68
2. 論文標題 The effects of androgens on metabolic functions in females	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 228 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2152/jmi.68.228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokui Takako, Kawakita Takako, Yanagihara Rie, Kamada Shuhei, Minato Saki, Takeda Asuka, Imaizumi Junki, Yamamoto Yuri, Yoshida Kanako, Kato Takeshi, Irahara Minoru, Iwasa Takeshi	4. 巻 133
2. 論文標題 Effects of gonadal status and the estrogen milieu on hypothalamic oxytocin gene expression and serum oxytocin levels in female rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hormones and Behavior	6. 最初と最後の頁 105005 ~ 105005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yhbeh.2021.105005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamada Shuhei, Yamamoto Yuri, Aoki Hidenori, Tamura Kou, Takeda Asuka, Minato Saki, Masaki Rie, Yanagihara Rie, Hayashi Noriko, Yano Yuya, Imaizumi Junki, Kagawa Tomohiro, Yoshida Atsuko, Kawakita Takako, Irahara Minoru, Iwasa Takeshi	4. 巻 21
2. 論文標題 A novel PCOS rat model and an evaluation of its reproductive, metabolic, and behavioral phenotypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	河北 貴子 (KAWAKITA Takako) (00724121)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・徳島大学専門 研究員 (16101)	
研究分担者	山本 由理 (YAMAMOTO Yuri) (90622879)	徳島大学・病院・講師 (16101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------