

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 21日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591857

研究課題名（和文）周閉経期の内分泌・免疫学的変化が閉経後の代謝に与える時間的影響についての検討

研究課題名（英文） Effects of endocrinological and immunological factors on metabolism in women during the menopausal transition

研究代表者

安井 敏之 (YASUI TOSHIYUKI)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：40230205

研究成果の概要（和文）：周閉経期に変化するエストロゲンや FSH は動脈硬化の初期病変に関与する IL-8 や MCP-1 の増加に関係し、テストステロンの変化はインスリン感受性に関連したアディポネクチンや NT-proBNP の増加に関係する。これらの変化は GnRH アゴニストを用いた人工閉経においても認められる。周閉経期後半から閉経後早期にかけての内分泌学的変化は IL-8、MCP-1、アディポネクチン、NT-proBNP を介して閉経後にみられるインスリン抵抗性や動脈硬化の進展に関与するが、一部は防御的に作用している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The changes in estrogen and FSH during the menopausal transition were associated with increases in IL-8 and MCP-1 which were involved in the early stage of atherosclerosis. In addition, the change in testosterone was associated with the changes in adiponectin and NT-proBNP related to insulin sensitivity. These patterns in women with natural menopause were similar to those in women with GnRH agonist treatment. The changes during the menopausal transition may be associated with the occurrence of insulin resistance and atherosclerosis, partly be involved in the protective effect of these diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：閉経、内分泌、免疫、代謝

1. 研究開始当初の背景

（1）女性は周閉経期に入ると、エストロゲンの急激な減少によってホットフラッシュなど血管運動神経症状がみられ、閉経後にみられる男性よりも低下したエストロゲンレベルは骨代謝、脂質代謝、血管機能に影響し、骨粗鬆症やインスリン抵抗性、動脈硬化など

の疾患の発生に関与し、女性の生涯における quality of life にも影響する。

（2）閉経後にみられる代謝や血管機能における変化はすでに周閉経期にみられ始めている可能性があり、これらの変化に関与する因子の1つとしてサイトカインやケモカイン

ンの存在が考えられる。

(3) 周閉経期には様々な内分泌因子がダイナミックに変化するが、これらの因子がサイトカインやケモカインの変化を介して閉経後の様々な疾患の発生に影響しているかどうかについてはわかっていない。

2. 研究の目的

(1) 周閉経期におけるサイトカインやケモカインの変化を検討し、サイトカインやケモカインを調節している内分泌学的因子を明らかにする。

(2) 周閉経期におけるサイトカインの変化と閉経後にみられる代謝異常（特にインスリン抵抗性）や疾患との関連について明らかにする。

(3) 自然にみられる周閉経期から閉経後における変化だけではなく、急激にエストロゲンを減少させる GnRH アゴニストによるサイトカインやケモカインの動態ならびにインスリン抵抗性との関連についても検討する。

(4) ホルモン補充療法によってエストロゲンの増加とともにみられる内分泌学的因子の変化が、代謝にどのように影響するかについて検討する。

3. 研究の方法

(1) 横断的研究として、「周閉経期」を海外で用いられている STRAW 分類をもとに、A) 規則月経でホルモンも正常群 B) 規則月経でFSHが増加している群 C) 不規則月経（頻発月経）でFSHが増加している群 D) 不規則月経（稀発月経）でFSHが増加している群 E) 閉経後1年未満 F) 閉経後1～5年 G) 閉経後10年以上に細分化して次の因子の動態ならびにそれらの関連について検討する。

① 内分泌パラメーター（エストラジオール、テストステロン、DHEA-S、SHBG）とともに、動脈硬化関連因子（アディポネクチン、高感度CRP、VCAM、ICAM、E-selectin、NT-proBNP）、血管脈波伝播速度(PWV)を測定する。

② サイトカインならびにケモカインの測定は、一括測定システムを用いて IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , TNF α , IL-10 を測定する。

③ 新しい卵巣機能の評価として、抗ミュラー管ホルモン(AMH)を測定する。

④ 骨代謝では、骨吸収マーカーとして TRAP-5b、骨形成マーカーとして BAP、骨質の状態をみるために非カルボキシル化オステオカルシンを測定する。

(2) 横断的研究におけるそれぞれの因子の関連の因果関係を明らかにするため、前向き研究として、更年期障害のために来院した周閉経期女性を対象として、上記①～④の項目について経時的に検討する。

(3) GnRH アゴニストによる急激なエストロゲン減少状態におけるサイトカインやケモカインの測定ならびに内分泌学的因子、各種代謝パラメーターの測定を行う。

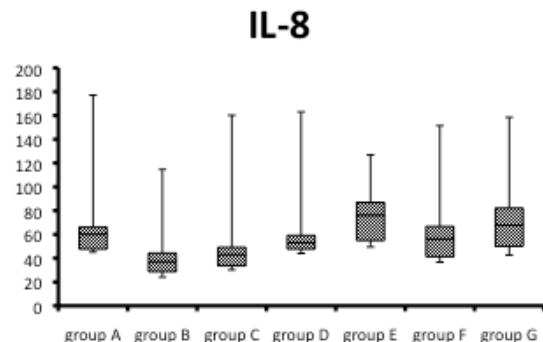
(4) ホルモン補充療法については投与経路毎（経口ならびに経皮）に、投与前後での内分泌学的因子、サイトカインやケモカイン、代謝や血管機能を測定し、それぞれの間の関連を検討する。

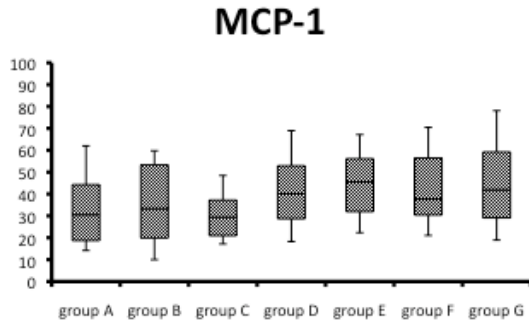
4. 研究成果

(1) 周閉経期におけるテストステロンの変化は各群において有意な変化を示さなかったが、遊離テストステロンならびに bioavailable テストステロンは徐々に減少することが明らかとなった。また DHEA-S も加齢とともに減少し、SHBG は増加した。

(2) 周閉経期におけるサイトカインおよびケモカインの動態を STRAW 分類に準じて検討すると、MCP-1 は、不規則月経（稀発月経）でかつFSHが増加している群以降で有意な増加を示したのに対して、IL-8 は閉経後になってから有意な増加を示すことが明らかとなり、同じ動脈硬化の進展に関連するサイトカインであっても、その動態に時間的ずれがみられた（図1）。さらに、FSHとMCP-1との有意な相関は、不規則月経群にみられたが、FSHとIL-8との有意な相関は閉経後群においてみられ、内分泌とサイトカインの間には時間的影響が存在することが明らかとなった。

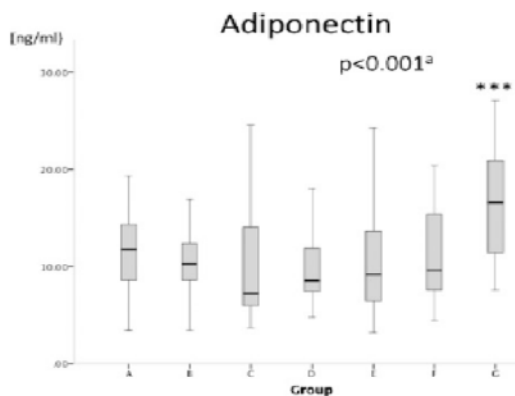
図1 周閉経期から閉経後における IL-8 と MCP-1 の変化





(3) 周閉経期から閉経後にかけてのアディポネクチンの動態は、月経が不規則（稀発月経）になった段階で減少し、その後は増加するといった U 字型の変化を示すことが明らかとなった（図 2）。この U 字型の変化はテストステロンや LH の変化と相関がみられ、アディポネクチンの変化にはエストロゲンよりも男性ホルモン関与し、しかも周閉経期にみられた。アディポネクチンについては、今後、高分子アディポネクチンに関してテストステロンとの関係を検討することが必要である。

図 2 周閉経期から閉経後にかけてのアディポネクチンの変化

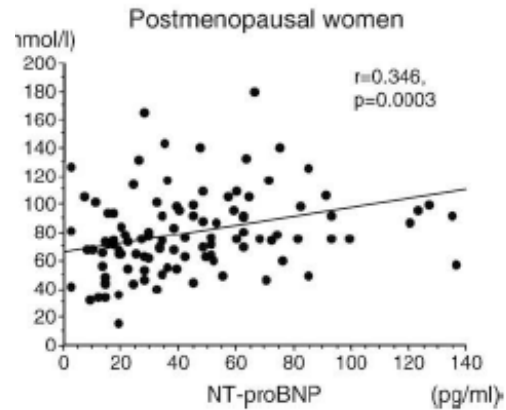


(4) AMH については、40 歳代前半までであれば測定感度以上の値を得ることができたが、40 歳代後半になると、月経が規則的であってもほとんど測定感度未満であった。現在、AMH は生殖年齢における卵巣機能を評価するマーカーとして用いられ、周閉経期における意義は明らかではない。閉経の予測因子として考えられているが、エストロゲン欠乏による種々の代謝の変化における予測因子としての検討が必要である。

(5) 周閉経期の各時期において炎症マーカーである高感度 CRP、VCAM、ICAM、E-selectin とテストステロンとの間には有意な関連を認めることはできなかった。

(6) 周閉経期から閉経後にかけて SHBG は徐々に増加した。特に、インスリン抵抗性との関連が注目されている NT-proBNP との関連を検討すると、図 3 のような正の相関関係が認められ、閉経前よりも閉経後の女性においてより有意な関連を認めた。

図 3 SHBG と NT-proBNP の関係



(7) サイトカインと骨代謝マーカーとの関連については、IL-7 と TRAP-5b との間に有意な負の相関関係が認められた。IL-7 は動脈硬化がみられる初期段階で変化するサイトカインと考えられている。そのサイトカインが骨吸収マーカーと相関したことより、骨と血管との間をつなぐサイトカインとして働いている可能性が示唆された。

(8) GnRH アゴニストによって急激なエストロゲン欠乏とともに MCP-1 の有意な増加が認められた（図 4）。また、インスリン抵抗性の指標である HOMA 指数の増加がみられ、この変化はテストステロンの変化率や SHBG と関係がみられた。さらに、HOMA 指数の基礎値が低い群と高い群に分けて検討すると、低い群では有意に増加した（図 5）。

図 4 GnRH アゴニストによる MCP-1 の変化

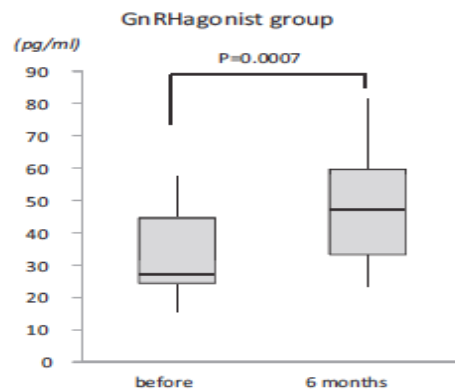
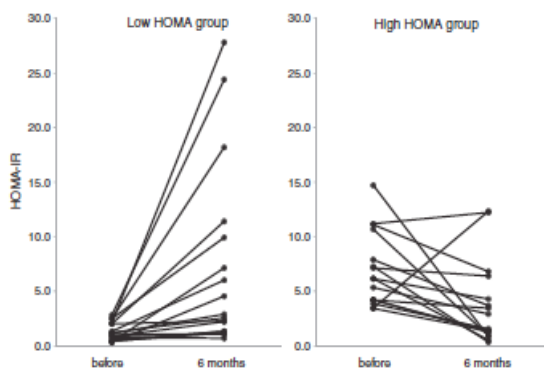


図5 GnRH アゴニストによる HOMA の変化

(9) HRT によってエストロゲンが増加した状態におけるサイトカインの変化については、経口や経皮といった投与経路の差にか



かわらず、IL-7は減少すること、経皮投与ではIL-8が減少することが明らかとなった。これらのサイトカインの変化は動脈硬化の進展を阻止できる可能性を示唆している。

(10) 本研究から、周閉経期に変化する内分泌学的因子のうち、エストロゲンやFSHは動脈硬化の初期段階に関与するIL-8やMCP-1の増加と関係し、テストステロンの変化はインスリン感受性に関連したアディポネクチンやNT-proBNPの増加に関与することが示された。これまで、エストロゲンの変化が中心に考えられてきたが、男性ホルモンも周閉経期の代謝に関与していることを示すことができ、今後の研究につながる興味ある知見を得ることができた。また、これらの自然にみられる変化はGnRHアゴニストによる急激なエストロゲン減少(人工閉経)においても同様の結果を認めた。

これまでの研究は、閉経前と閉経後といった群における比較が中心であったが、閉経後につながる代謝を考える上においてSTRAW分類のように周閉経期を詳細に検討する必要があることが明らかとなった。周閉経期後半から閉経後早期にかけてみられるこれらの変化は、閉経後にみられるインスリン抵抗性や動脈硬化の進展に関与し、アディポネクチンやNT-proBNPの増加は閉経後に発生する疾患に対して防御的に作用している可能性が示唆された。今後、その臨床的意義について研究していく必要がある。

(11) 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。

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6件)

- ① Matsui S, Yasui T (他7名、2番目)、 Association of circulating adiponectin with testosterone in women during the menopausal transition. *Maturitas*, 査読有、73(3)、2012、255-260、DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.08.003.
- ② 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*, 62、査読有、2013、86-90、DOI:10.1016/j.cyto.2013.02.011.
- ③ Yasui T、 Androgen in postmenopausal women. *The Journal of Medical Investigation*. 査読有、59、2012、12-27
- ④ Matsui S, Yasui T (他10名、2番目)、 Changes in insulin sensitivity during GnRH agonist treatment in premenopausal women with leiomyoma. *Clinica Chimica Acta*, 査読有、413、2012、960-965、DOI:10.1016/j.cca.2012.01.040.
- ⑤ Yasui T (他7名、1番目)、 Association of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and sex hormone binding globulin in non-obese and postmenopausal women, *Clinica Chimica Acta*, 査読有 411、2010、280-284、doi: 10.1016/j.cca.2009.11.025.
- ⑥ Matsui S, Yasui T (他7名、2番目) Induction of circulating monocyte chemoattractant protein-1 in women with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Journal of Reproductive Immunology* 査読有 90、2011、227-234、DOI: 10.1016/j.jri.2011.04.011.

[学会発表] (計19件)

- ① 安井敏之 女性医学とHRT、東予産婦人科医会、2013.1.16、リーガロイヤル新居浜(新居浜市)
- ② 安井敏之 生涯にわたる女性の骨の管理-周閉経期の骨の管理-、第27回日本女性医学学会学術集会、2012.10.13、山形国際ホテル(山形市)
- ③ 安井敏之 (他6名)、周閉経期女性における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3回テストステロン研究会、2012.9.14、福岡大学病院メディカルホール(福岡市)
- ④ 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と性ステロイドホルモンとの関係についての検討、第 12 回日本内分泌学会四国支部学術集会、2012. 9. 9、愛媛県医師会館 (松山市)

- ⑤ 安井敏之、女性ホルモンと更年期障害、第 13 回更年期と加齢のヘルスケア学会神奈川支部会、2012. 7. 22、三菱重工横浜ビル (横浜市)
- ⑥ 松井寿美佳、安井敏之 (他 5 名、2 番目)、Gonadotropin-releasing hormone agonist 投与によるテストステロンの動態ならびにインスリンの感受性の変化、第 2 回テストステロン研究会、2011. 11. 25、福岡大病院メディカルホール (福岡市)
- ⑦ 松井寿美佳、安井敏之 (他 5 名、2 番目)、Gonadotropin-releasing hormone agonist 投与がインスリン抵抗性に与える影響、第 26 回日本女性医学学会、2011. 11. 12、神戸国際会議場 (神戸市)
- ⑧ 安井敏之、周閉経期におけるエストロゲンとサイトカイン 第 26 回日本女性医学学会、2011. 11. 12、神戸国際会議場 (神戸市)
- ⑨ 安井敏之、各ライフステージにおける bone health - 性成熟期における bone health-、第 13 回日本骨粗鬆症学会、2011. 11. 4、神戸国際会議場 (神戸市)
- ⑩ 松井寿美佳、安井敏之 (他 3 名、2 番目)、GnRHagonist の投与によって血中 monocyte chemoattractant protein-1 は増加する、第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会、2011. 8. 29、大阪国際会議場 (大阪市)
- ⑪ 安井敏之、Testosterone in women、6th JAPAN-ASEAN Conference on Men's Health & Aging、2011. 6. 2、建長寺 (鎌倉市)
- ⑫ 安井敏之、女性におけるテストステロン、第 11 回日本抗加齢医学会総会、2011. 5. 29、国立京都国際会館 (京都市)
- ⑬ 松井寿美佳、安井敏之 (他 2 名、2 番目)、エストロゲン補充療法の傾向および経皮投与によるサイトカインの動態の違い、第 84 回日本内分泌学会学術総会、2011. 4. 21、神戸国際会議場 (神戸市)
- ⑭ 安井敏之、女性におけるテストステロン、第 1 回テストステロン研究会、2010. 11. 28、時事通信ホール (東京都)
- ⑮ 安井敏之、閉経後の女性はなぜ元気？、第 2 回日本泌尿器抗加齢医学研究会 2010. 11. 28、時事通信ホール (東京都)
- ⑯ 上村浩一、安井敏之 (他 3 名、4 番目)、閉経周辺期女性の血管脈波伝播速度に影響を及ぼす因子の検討、第 25 回日本更年期医学会、2010. 10. 3、城山観光ホテル (鹿児島市)
- ⑰ 安井敏之、生涯を通じたトータルヘルスケアをめざして、第 25 回日本更年期医学

会、2010. 10. 2、城山観光ホテル (鹿児島市)

- ⑱ 安井敏之、Different effects of oral and transdermal estrogen therapy on circulating cytokines in postmenopausal women with hysterectomy、The 4th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation、2010. 9. 26、Sydney Convention and Exhibition Centre、シドニー (オーストラリア)
- ⑲ 松井寿美佳、安井敏之 (他 3 名)、Circulating N-terminal proB-type natriuretic peptide levels are associated with sex hormone-binding globulin in peri- and postmenopausal women、The 4th Scientific Meeting of the Asia Pacific Menopause Federation、2010. 9. 26、Sydney Convention and Exhibition Centre、シドニー (オーストラリア)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安井 敏之 (YASUI TOSHIYUKI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：40230205

(2) 研究分担者

苛原 稔 (IRAHARA MINORU)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授
研究者番号：20160070
山本 哲史 (YAMAMOTO SATOSHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・講師
研究者番号：40346599

(3) 連携研究者

()

研究者番号：