

氏 名	丸 岡 理 紗
(ふりがな)	(まるおか りさ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 26 年 7 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Ovarian Estradiol Production and Lipid Metabolism in Postmenopausal Women  (閉経女性における卵巣静脈血中エストラジオールの 脂質代謝へ及ぼす影響)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 花 房 俊 昭 教授 矢 野 貴 人 教授 玉 置 淳 子

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 《目 的》

閉経とは、卵胞の急速な消失により、主にエストラジオール (E2) の分泌低下に伴って月経が停止する状態で、平均 50 歳前後の女性でおこる現象である。

卵巣から分泌される E2 は、子宮内膜の増殖や乳腺の増大のみならず、肝における脂質代謝を改善させる作用や、血管内皮保護作用を有するため、有経女性の健康に対する影響は大きいと考えられる。たとえば、有経女性の心血管疾患の罹患率は、同世代男性と比較して低いものであるが、閉経後は一転してその発症頻度が急速に増加し、60 歳頃には男性とほぼ同じレベルに達すると報告されている。閉経後は卵巣からの E2 分泌が完全に消失するという考えが一般常識である一方で、閉経後 10 年以上経過した老年期女性が、E2 依存性の子宮内膜癌や乳癌に罹患することも珍しくはないことより、閉経後であっても、エストロゲンが卵巣から分泌されている可能性があると考えられるようになってきた。しか

し、卵巣から分泌されるホルモンを直接測定した研究はほとんどなく、ましてや女性の健康へあたえる影響との関連を検討した報告は現在のところ見当たらない。そこで我々は、閉経後女性の卵巣静脈から直接採血し、卵巣からの性腺ホルモン分泌を定量すること、および閉経後女性の性腺ホルモン分泌量と脂質代謝との関連を調べることを目的として本研究を行った。

## 《対象と方法》

2010年の1月から2012年の7月までに、大阪医科大学産婦人科で婦人科疾患に対して手術を行った閉経女性患者のうち、インフォームドコンセント後に書面で同意を得られた87例（子宮頸癌25例 子宮体癌43例 子宮頸部上皮異形成13例 筋腫6例）を対象とした。

対象患者を、閉経から10年未満の閉経早期群40例（ $56.8 \pm 5.8$ 歳）、閉経から10年以上経過した閉経後期群47例（ $66.6 \pm 5.7$ 歳）に分類した。

開腹手術の際、左右の卵巣静脈から卵巣静脈血（Ov）として5 mlずつ採取し、同時に上腕の静脈からも末梢静脈血（Peri）として5 ml採取した。直ちに遠心分離したのち、血清のみを保管した。OvとPeriのE<sub>2</sub>、エストロン（E<sub>1</sub>）、テストステロン（Ts）、および脂質プロファイル（総コレステロール・HDLコレステロール・LDLコレステロール・中性脂肪）の測定を行った。OvおよびPeri血中の性腺ホルモン濃度と脂質プロファイルとの相関関係をSpearmanの順位相関分析し、各々の性腺ホルモンが脂質プロファイルに与える影響を検討した。

## 《結 果》

### 閉経後卵巣からの性腺ホルモン分泌量

閉経早期・後期両群において、Ov-E<sub>2</sub>はPeri-E<sub>2</sub>と比較して有意に高値であり、閉経早期群ではOv-E<sub>2</sub> 31 pg/ml, Peri-E<sub>2</sub> 9.9 pg/ml ( $p < 0.01$ )、閉経後期群ではOv-E<sub>2</sub> 20.2 pg/ml, Peri-E<sub>2</sub> 9.8 pg/ml ( $p < 0.05$ )であった。また同様に、いずれの群においてもOv-TsはPeri-Ts

と比較して有意に高値であり、閉経早期群では Ov-Ts 0.35 ng/ml, Peri-Ts 0.15 ng/ml ( $p<0.01$ )、閉経後期群では Ov-Ts 0.39 ng/ml, Peri-Ts 0.14 ng/ml ( $p<0.01$ ) であった。また E1 については閉経早期群のみで、Ov-E1 は Peri-E1 より高値であった (Ov-E1 80.5 pg/ml, Peri-E1 55.6 pg/ml  $p<0.05$ )。一方、閉経後期群では Ov-E1 と Peri-E1 間に有意な差を認めなかった。

さらに、Ov-E2 は年齢 ( $r=-0.349$ ,  $p<0.05$ ) および閉経後経過年数 ( $r=-0.441$ ,  $p<0.05$ ) と有意な負の相関を認めた。同様に、Ov-E1 も年齢 ( $r=-0.353$ ,  $p<0.05$ ) および閉経後経過年数 ( $r=-0.422$ ,  $p<0.05$ ) と有意な負の相関を認めた。一方 Peri-E2・E1・Ts は、年齢や閉経後経過年数と相関を認めなかった。

#### 閉経後卵巣からの性腺ホルモン分泌と脂質プロファイルの関連

Peri-E2 濃度はいずれの脂質プロファイルとも相関を認めなかったが、Ov-E2 と HDL コレステロールは正の相関 ( $r=0.343$ ,  $p<0.05$ )、Ov-E2 と LDL/HDL は負の相関 ( $r=-0.417$ ,  $p<0.05$ ) を認めた。Ov-Ts・E1 および Peri-Ts・E1 においては、いずれの脂質プロファイルとも相関を認めなかった。

#### 《考 察》

これまでの報告より、閉経女性においては、卵巣から分泌される性腺ホルモンはアンドロゲンがメインであり、それが脂肪などの末梢組織でアロマターゼにより転換して生じたエストロゲンが局所で作用を及ぼすものと考えられていた。今回の検討で、閉経後 10 年以上経過した閉経後期群においても、なお卵巣から中央値 20 pg/ml 以上の E2 が分泌していることが明らかとなり、閉経後の卵巣機能が完全に消失するわけではないことが示された。

一方、閉経女性の Peri-E2 中央値は 10 pg/ml 未満であり、Ov-E2 と比較して有意に低値であった。その理由としては、Ov-E2 が体循環する際、E2 の主要な標的である心筋細胞や血管内皮細胞の E2 受容体へ E2 が結合し、局所で作用を及ぼし消費される可能性が考えられる。

また、Ov-E2 と HDL コレステロールの間に正の相関、Ov-E2 と LDL/HDL の間に負の

相関を認めたことより、閉経後卵巣から分泌される E2 の値が高いほど、これらの脂質プロファイルが良好な値を示す可能性があると考えられた。

倫理上の問題から健常女性の卵巣静脈血中濃度を測定することが困難であるため、本研究の最大の限界は、対象者がほぼ担癌患者であり、担癌状態が及ぼす未知の影響を除外することができないことだと思われる。

## 《結 論》

閉経後においても卵巣は E2 を分泌しており、脂質代謝に好影響を及ぼしている可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

閉経後は卵胞が急速に消失し、エストラジオール分泌が完全に消失するという考えが一般的である。一方で、閉経後であっても卵巣摘除により動脈硬化性疾患の罹患率上昇や骨密度の急速な低下が認められるという論文報告が近年散見されることから、閉経後も卵巣からのエストロゲン分泌が予想されていた。しかし、卵巣から分泌されるエストロゲンを直接測定し、女性の健康へあたえる影響との関連を直接に検討した報告はない。

本研究は、閉経から 10 年未満の閉経早期群（平均  $56.8 \pm 5.8$  歳）、閉経から 10 年以上経過した閉経後期群（平均  $66.6 \pm 5.7$  歳）の婦人科疾患に対して手術を行った患者を対象とし、閉経後卵巣からの性腺ステロイド分泌量を、術中に卵巣静脈から採血することで直接定量し、脂質代謝との関連を検討したものである。その結果、閉経後経過年数にかかわらず、卵巣静脈血中のエストラジオール濃度、テストステロン濃度ともに末梢血中濃度より高値であり、卵巣からの性腺ステロイド分泌が認められ、特に卵巣静脈血中エストラジオールは閉経後経過年数と有意な負の相関を認めた。つまり、エストロゲンとして一番強い活性を持つエストラジオールの卵巣からの分泌は、閉経後に突然消失するのではなく、徐々に減少していくことが今回初めて明らかとなった。

さらに、卵巣静脈血中エストラジオールは血清 HDL コレステロールと正の相関、LDL/HDL 比と負の相関を示したことから、閉経後卵巣からのエストラジオール分泌は、閉経後女性の脂質代謝に好影響を与えている可能性を初めて示した。

申請者らは本研究により、閉経後 10 年以上たっても卵巣がエストラジオールを分泌しているということを明らかにし、さらに閉経後卵巣の分泌するエストラジオールが脂質代謝に好影響を及ぼしている可能性があることを示した。本研究は、女性生殖生理学の知見を深め、閉経後の卵巣機能の重要性を示したという点で評価できる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

