

# 論文内容要旨

論文題目

閉経後女性の内臓脂肪組織では酸化ストレスが亢進している

Oxidative stress in visceral fat increased in postmenopausal women

責任講座： 産科婦人科学 講座  
氏 名： 成味 恵

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

【目的】 女性は閉経後にメタボリック症候群の有病率が増加する。メタボリック症候群の基盤病態である内臓脂肪型肥満では、脂肪細胞の肥大化と脂肪組織内の酸化ストレス亢進が起きていることが知られている。内臓脂肪組織における活性酸素種 (ROS : reactive oxygen species) の産生亢進は、インスリン抵抗性とアディポネクチン産生異常を引き起こし、メタボリック症候群の病態形成に重要な因子である。今回私は、抗酸化作用を有するエストロゲンが減少する閉経後の内臓脂肪組織では、酸化ストレスが亢進しているのではないかと仮説をたてた。これを証明するため、閉経前および閉経後女性の脂肪組織中の酸化ストレスの状態を比較検討した。また培養脂肪細胞を用いてエストロゲンの抗酸化作用機構も検討した。

【方法】 本研究は当院倫理委員会の承認を受け、患者からの書面による同意を得た上で行われた。婦人科腫瘍患者 38 人から皮下・内臓脂肪組織を手術時に採取した。Thiobarbituric acid-reactive substances 法を用いて過酸化脂質量を測定し閉経前群と閉経後群で比較した。マウス線維芽細胞 3T3-L1 を分化させた脂肪細胞において、 $H_2O_2$  刺激に対するエストラジオール (E2) の細胞内 ROS 産生抑制効果を nitroblue tetrazolium 法を用いて調べた。E2 が ROS 産生酵素である NADPH oxidase 4 (Nox4) と抗酸化酵素である superoxide dismutase (SOD)、glutathione peroxidase (Gpx)、heme oxygenase-1 (HO-1)、quinine oxydoreductase-1 (NQO-1)、glutamate-cysteine ligase (GCL) の mRNA 量発現に及ぼす影響についても調べた。

【結果】 内臓脂肪組織中の過酸化脂質量は、閉経後群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。皮下脂肪組織では両群で有意な差はなかった。 $H_2O_2$  刺激に対する脂肪細胞内 ROS 量は、E2 添加群で有意に低下した ( $p < 0.01$ )。Nox4、Cu/ZnSOD、MnSOD、Gpx では E2 添加による mRNA 発現量の変化は認めなかったが、HO-1、NQO-1、GCL では有意に発現量が増加した ( $p < 0.01$ )。

【結論】 閉経後の内臓脂肪組織では閉経前と比較して酸化ストレスが亢進していること、培養脂肪細胞において E2 が抗酸化酵素遺伝子群の HO-1、NQO-1、GCL の発現を促進することが初めて明らかになった。閉経後の低エストロゲン状態が、脂肪組織中の酸化ストレス亢進を惹起し、閉経後のメタボリック症候群発症に関与している可能性が示唆された。

(1132 文字)

平成 28 年 1 月 13 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名：成味 恵

論文題目：Oxidative stress in visceral fat increased in postmenopausal women

(閉経後女性の内臓脂肪組織では酸化ストレスが亢進している)

審査委員：主審査委員 藤井 順逸



副審査委員 本郷 誠治



副審査委員 永瀬 智



審査終了日：平成 28 年 1 月 8 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

女性のメタボリック症候群の有病率は閉経を機会に急速に増加するが、卵巣ホルモン、とりわけエストラジオールの産生が閉経により低下することが主な原因とされている。エストラジオールは多様な機能を有し、中でも活性酸素種の生成を抑える作用が知られている。活性酸素はインスリン抵抗性をもたらし、メタボリック症候群の病態にも深く関わる。本研究では、(I) 婦人科の腫瘍患者から手術時に採取した皮下脂肪と内臓脂肪を用いて、組織学的検討に加えて脂質過酸化物を定量し、閉経前と後における酸化ストレスの程度について評価した。また、(II) マウス線維芽細胞株を脂肪細胞に分化させた後に、エストラジオール処理を行い、代表的な活性酸素種である過酸化水素に対する感受性について検討し、さらに活性酸素産生酵素(NOX4)や抗酸化に働く酵素(Cu/ZnSOD, MnSOD, GPX, HO-1, NQO-1, GCL)の mRNA 発現への影響について調べた。

その結果、(I) 皮下脂肪については閉経前後で脂肪細胞の大きさ、ならびに過酸化脂質の含有量に違いは認められなかった。しかし内臓脂肪組織については、肥満のない女性であっても、閉経後では閉経前に比べて脂肪細胞が肥大しており、脂質過酸化物の含有量が有意に高値を示したことから、酸化ストレスの関与を示唆する結果が得られた。(II) マウス線維芽細胞株から分化させた脂肪細胞をエストラジオール処理することで、過酸化水素に対して耐性を示した。エストラジオール処理は NOX4, Cu/ZnSOD, MnSOD, GPX の発現に影響を与えなかったが、HO-1, NQO-1, GCL の発現を増加させた。エストラジオール受容体阻害剤を用いた検討結果などを合わせて考えると、転写調節因子の Nrf2 を介した経路がこうした遺伝子の活性化に関わると考えられた。抗酸化に関わる遺伝子の発現に働いていたエストラジオールが閉経後に低下することによって、活性酸素種が増加しそれが酸化ストレスを亢進させた可能性が考えられる。

本研究は、閉経後にエストラジオールが低下することで抗酸化に働く遺伝子の発現が低下し、それが内臓脂肪組織における酸化ストレスの亢進をもたらす、メタボリック症候群の病態に関与している可能性を示唆しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと判断した。

(1, 200字以内)