

論文内容要旨

論文題目

Association of estrogen with glucocorticoid levels in visceral fat in postmenopausal women

(閉経後女性の内臓脂肪蓄積におけるグルココルチコイドの関与とエストロゲンによるその活性化制御についての研究)

責任講座： 産科婦人科学 講座

氏 名： 山 谷 日 鶴

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【目的】

女性は閉経後には内臓脂肪が増加し、メタボリック症候群 (MetS) の発症が増加する。特に脂肪組織内に多く発現している 11β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) 1 は不活性型の cortisone を活性型の cortisol に転換する酵素である。脂肪組織内におけるグルココルチコイド活性化は、MetS の中核をなす病態の一つとして注目されている。ラット脂肪組織ではエストロゲン (E) が、 11β -HSD1 の発現を抑制すると報告されているが、ヒトでは E が 11β -HSD1 の発現や活性を抑制するか否かは明らかとされていない。

本研究では、E が著しく低下する閉経後女性の内臓脂肪において、1) 有経時に比較して内臓脂肪面積が増加しているか否か、2) 11β -HSD1 mRNA の発現および cortisol 合成が亢進しているか否か、を検討した。また、3) 閉経後の内臓脂肪における、グルココルチコイドの活性化と、局所で産生される E との関係についても検討した。

【方法】

倫理委員会の承認後、婦人科手術患者 40 名 (有経群 15 名、閉経群 25 名) から書面にて同意を得た。手術前に皮下脂肪及び内臓脂肪面積を CT で測定し、手術時に内臓脂肪である大網及び皮下脂肪を摘出し、RNA を抽出した。 11β -HSD1、エストロゲン合成酵素である aromatase、E のうち生理活性の低い estrone (E1) と高い estradiol (E2) を相互に転換する酵素である 17β -HSD1 (E1→E2) 及び 2 (E2→E1) の各 mRNA 発現量を real-time PCR 法で測定した。有経及び閉経群各 8 名の、脂肪組織中の cortisol、cortisone、E1、E2 濃度を液体クロマトグラフタンデム型質量分析計で測定した。

【結果】

- 1) 皮下脂肪面積は両群間で差がなかったが、有経群に比較し閉経群の内臓脂肪面積は有意に増加していた。
- 2) 皮下脂肪では両群間で差がなかったが、有経群に比較し閉経群の内臓脂肪で 11β -HSD1 mRNA の発現量及び cortisol/cortisone 濃度比が有意に高値であった。
- 3) 閉経群の内臓脂肪において、aromatase mRNA の発現量は BMI に相関して増加したが、 17β -HSD mRNA 発現比 (17β -HSD1/ 17β -HSD2) は BMI に相関して低下し、E1/E2 濃度比が BMI に相関して増加した。cortisol/cortisone 濃度比と E1/E2 濃度比は正の相関を示した。

【考察】

ヒトでも E の低下する閉経後の内臓脂肪で、 11β -HSD1 mRNA の発現が増加すること、BMI の増加とともに生理活性の低い E1 がより優位になることを、本研究で初めて明らかとした。閉経に加え、肥満度が高くなると E1 が優位になるため、局所のグルココルチコイド活性化が高くなる可能性が想定された。

平成 25 年 1 月 8 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：山谷 日鶴

論文題目：Association of estrogen with glucocorticoid levels in visceral fat in postmenopausal women.

審査委員：主審査委員

上野 秀之



副審査委員

倉智 博久



副審査委員

本郷 誠治



審査終了日：平成 25 年 1 月 8 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

近年我が国でも問題となっているメタボリックシンドロームの病態形成に密接に関係する脂肪細胞に着目し、閉経後の内臓脂肪において1) コリチゾールの転換酵素である 11β -HSD 1 の遺伝子発現が増加していること、2) BMI の増加とともに生理活性の低いエストロンがより優位となることを、手術検体を用いて初めてヒトで明らかにした。非常に学術的価値は高く、また方法論的にも極めて適正に行われている。したがって学位論文に値すると考えられるが、考察において、

- 1) 今回みいだした結果が、premenopause 群と postmenopause 群との間に存在した年齢の差異に起因する可能性について言及するとともに、その可能性を排除するための今後の検証的研究について言及すること
- 2) 内臓脂肪と皮下脂肪で閉経に対する反応性が違ったことに対して、いかなる細胞生物学的な説明が可能か、その仮説を考察すること
- 3) 婦人科的な手術により人工的に閉経状態となっている場合に、今回みいだされたような状況が再現されているかについて考察すること

といった数点が補足されるとよいとの意見があった。

(1, 200字以内)