

論 文 内 容 要 旨

題目 Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition

(周閉経期において血中 monocyte chemoattractant protein-1 とインターロイキン-8 は異なる動態を示す)

著者 Anna Tani, Toshiyuki Yasui, Sumika Matsui, Takeshi Kato, Kotaro Kunimi, Naoko Tsuchiya, Mitsutoshi Yuzurihara, Yoshio Kase, Minoru Irahara

平成 25 年 4 月発行 Cytokine 第 62 巻第 1 号

86 ページから 90 ページに発表済

内容要旨

女性の周閉経期にはエストロゲンの減少、ゴナドトロピンの増加という大きなホルモン変化が起こる。それに伴い、女性は閉経後に動脈硬化や骨粗鬆症を発症しやすくなる。動脈硬化や骨粗鬆症の発症には interleukin (IL)-1、IL-6、IL-8、IL-10、tumor necrosis factor (TNF)- α 、Monocyte Chemoattractant Protein (MCP)-1、Macrophage inflammatory protein (MIP)-1 β などのさまざまなサイトカインが関係していることが知られている。一方、周閉経期における血中サイトカイン値の変化についても種々の報告がなされており、閉経後には IL-6、IL-18 が増加し TNF- α が減少することなどが知られている。

我々はこれまでに閉経後に血中 IL-2、IL-4、Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor、Granulocyte colony-stimulating Factor 値が増加することを明らかにした。さらに、Gonadotropin releasing hormone アゴニスト投与による低エストロゲン状態では MCP-1 および MIP-1 β が増加すること、閉経後のホルモン補充療法により MCP-1、MIP-1 β が減少することを報告した。このように周閉経期の性ホルモン変化とサイトカインの動態には深い関連性がある。

周閉経期のホルモン変化は視床下部-下垂体-卵巣系のフィードバック機構により制御されており、その内分泌学的変化は複雑であるが、これまでの閉経とサイトカインの変化に関する報告は閉経前と閉経後の 2 点間の検討であった。そこで我々は今回、周閉経期を月経周期と Follicle Stimulating Hormone (FSH) 値によって、規則月経期から閉経後 5 年以上の 7 群に分類して、IL-1 β 、IL-5、

様式(8)

IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- α , MIP-1 β , MCP-1 の 9 種類のサイトカインを計測し、それぞれのサイトカインがどのような動態を示すか検討した。その結果、IL-8 は閉経後から増加するのに対し MCP-1 は不規則月経の段階から増加し、その動態に違いがみられることを示した。また MCP-1 は FSH と正の相関を示し、閉経前からのホルモン変化の影響を受けやすい可能性が示唆された。

この研究は、動脈硬化に関係するサイトカインである IL-8 と MCP-1 は、周閉経期においてそれぞれ異なった動態を示すことを明らかにしたものである。

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙医第1749号	氏名	谷 杏奈
審査委員	主査 金山 博臣 副査 佐田 政隆 副査 安友 康二		

題目 Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition

(周閉経期において血中 monocyte chemoattractant protein-1 とインターロイキン-8 は異なる動態を示す)

著者 Anna Tani, Toshiyuki Yasui, Sumika Matsui, Takeshi Kato, Kotaro Kunimi, Naoko Tsuchiya, Mitsutoshi Yuzurihara, Yoshio Kase, Minoru Irahara

平成 25 年 4 月発行 Cytokine 第 62 巻第 1 号

86 ページから 90 ページに発表済

(指導教授 苛原 稔)

要旨 女性の周閉経期には、エストロゲンの減少とゴナドトロピンの増加という視床下部-下垂体-卵巣系の急激でダイナミックな内分泌変化が起こるとともに、閉経後に動脈硬化や骨粗鬆症などの各種疾病発症が増加する。これらの疾病の発症には様々なサイトカインが関係しており、閉経後の疾病増加に関しても周閉経期以降のサイトカインの動態と深い関連性があることが示唆されている。以前の研究から、周閉経期のサイトカインの動態はエストロゲンの変化と関連することが示唆されてきたが、これまでの研究は閉経前と閉経後の 2 点間の比較が中心であった。しかし、周閉経期以降の女性の疾病増加機序を明らかにするためには、急激でダイナミックなホルモンの変化と疾病発症に關与するサイトカイ

ンの変化の関係を、より詳細に検討することが必要であると考えられる。そこで申請者らは、女性の周閉経期以降の疾病増加の機序を知る一環として、周閉経期を細分化して、サイトカインの変化を詳細に検討している。

徳島大学病院産婦人科外来を受診した健康な周閉経期女性 554 人を対象とし、月経周期の状態と血中 follicle stimulating hormone (FSH) 値によって周閉経期を、1) 閉経前・早期、2) 閉経前・後期、3) 閉経移行期・早期、4) 閉経移行期・後期、5) 閉経後・超早期、6) 閉経後・早期、7) 閉経後・後期の 7 群に分類し、エストロゲン値の変化と、特に動脈硬化に関係があるとされる 9 種類のサイトカインの動態、およびそれらの関連性について検討し、以下の結果を得た。

1. 検討した動脈硬化に関連する 9 種類のサイトカインのうち、周閉経期においては interleukin (IL)-8 と monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 が有意に増加し、IL-7 が有意に減少していた。
2. MCP-1 は、閉経移行期・後期から有意に増加し、一方 IL-8 と IL-7 は、閉経後・後期から増加・減少しており、サイトカインにより変化する時期が異なることが判明した。
3. 閉経移行期において MCP-1 は FSH と正の相関を示した。

以上の結果から申請者らは、動脈硬化発症と関係するサイトカインのうち MCP-1 は閉経前の段階から、IL-8 は閉経後に高値を示すことを明らかにし、周閉経期の各サイトカインの動態には時期的な特徴があることを示した。また、MCP-1 は閉経前の月経不規則なゴナドトロピンの変化の段階(閉経移行期・後期)から増加し FSH 値と相関することから、閉経前からの血管炎症発生に関与していることが示唆された。

本研究で得た知見は、周閉経期以降の女性の疾病発症を解明する上で有意義であり、女性ヘルスケア医療に寄与すること大であり、学位授与に値すると判定した。