

[9]

氏名(本籍)	丸山 智美 (東京都)		
学位	博士 (学術)		
学位記番号	博乙第 39 号		
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 8 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
論文題目	レプチンの生殖生理への影響 —無排卵におけるレプチンの臨床的意義—		
論文審査委員	(主査)	教授	戸谷 誠之
		教授	小此木 成夫
		教授	木村 修一
	日本医科大学 付属第二病院	助教授	可世木 久幸

論文要旨

【研究背景】

1994年に発見された脂肪細胞由来のホルモン「レプチン」は脂肪細胞由来の新しいエネルギー代謝調節因子として注目されている。その摂食調節因子としての作用は肥満の治療への応用の可能性があり活発な研究が行われている。レプチンは摂食調節因子作用を有するとともに、動物実験では生殖機能調節因子としての作用があることも報告されている。ヒトにおいてはレプチン欠損家系が1997年と1998年に報告され、これらの患者では hypothalamic hypogonadism の状態であった。また1998年には、原発性無月経で二次性徴を認めないレプチン受容体欠損家族も報告された。レプチンの飽食因子としての研究は加速度的に増加するなか、レプチンの生殖機能調節因子としての作用については未だ不明な点が多い。

【研究目的】

脂肪組織は生殖機能の発現およびエネルギー出納に密接に関与しており、肥満および、いわゆる女性では月経異常が高い頻度で起きることは良く知られている。エネルギー出納の差がすなわち脂肪量になるということは既知の事実である。これまでは肥満、いわゆるなどの栄養性月経異常はその脂肪組織量の異常により代償的な性ホルモン分泌量の変動すること由来すると考えられてきた。しかし臨床では正常体重でありながら月経異常を呈する患者や肥満でありながら正常月経を有する者も多く、その機序については未解明の部分が多い。現在のところ臨床で肥満およびいわゆる無排卵症を発症している患者に対する治療法は、積極的な方法としては HMG-HCG 療法（ヒトゴナドトロピン補充療法）をはじめとする性ホルモン補充療法、消極的な方法としては食事指導による減量もしくは体重増加による脂肪量調節により排卵を誘発する治療方法がある。不妊であり早急に正常排卵性月経を誘発したい場合には、性ホルモン補充療法と近年急速な技術

的進歩を遂げてきた ART 治療とによるものが治療の中心となっている。しかし治療効果の高い ART 治療では治療自体の心理社会的ストレス、治療期間の長期化、経済的負担、また性ホルモン補充治療法では卵巣腫大、腹水貯留などの危険な副作用を示すなど、それぞれ問題がある。

レプチンは、動物実験では卵巣でのエストロゲン産生を反映しており、レプチン投与により生周期遅延の回復、妊孕性の回復が報告されている。しかし、ヒトの血清レプチン濃度は大きく個体差が認められる。特に性ホルモン変動がある生殖可能年齢女性でのスクリーニングがヒトレプチンの生理的影響を知る上で重要であるが、疾患単位ではほとんど行われていない。これまでに筆者らは血清レプチン濃度と正常月経周期との相関について、ヒト女性についても月経周期内変動を認め（栄養学雑誌, 58-6, 261-265, 2000）エストロゲンと正相関することを見出している（Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 47, 87-89, 2001）。

そこで、本研究ではレプチンのヒト生殖生理への影響および栄養代謝との関連を調べることを目的とし、以下の研究を実施した。生殖可能年齢にある女性のヒト血清レプチン濃度を調べることにより、レプチンの正常な生殖機能すなわち排卵への影響を明確にすることについて調査した。本研究により、現在未解明である脂肪組織由来の栄養性無月経と性ホルモンとの相関が明確にされ、レプチンが無排卵発症リスクや治療法の有用な指標になる可能性が見出されることを期待した。

【研究概要】

1. 正常排卵性月経周期を有する正常体重女性および肥満におけるレプチン濃度の比較

血清レプチン濃度は、月経の有無を考慮しない場合、体脂肪率と強い相関を示す。正常排卵性月経を有する邦人について検討を行い、強い相関があることを見出した。また正常排卵性月経を有する肥満邦人女性では、血清レプチン濃度が正常体重女性よりも高いことを見出した（臨床栄養学会雑誌, 22: 42-46, 2001）。

2. 無排卵正常体重女性の血清レプチン濃度について

無排卵症では、低エネルギー摂取の場合には低レプチンであることが1998年アメリカで報告されている。本章では、視床下部-下垂体-卵巣系の機能環のうち下層環である卵巣ホルモンの異常がある1度続発性無月経に着目し、体重、体脂肪をマッチングさせ比較した。邦人女性では、エネルギー摂取は同程度でありながら無排卵女性では低レプチンであることを見出された。正常体重を有する無排卵症の場合、脂質摂取量が無排卵群では有意に高かったことから、低レプチンは生殖内分泌の影響に加えて栄養素摂取の影響もあることが示唆された（Journal of Nippon Medical School, 70, 270-273, 2003）。

3. 非妊娠無排卵女性における正常体重および肥満の血清レプチン濃度について

正常排卵性月経を有する場合には、肥満者と正常体重者で血清レプチン濃度とエネルギー動態には差異がある。そこで本章では、卵巣性ステロイドホルモンの上昇がなく排卵が認められない状態にある肥満者と正常体重者の血清レプチン濃度には差異があるのか、排卵が認められない状

態にある肥満者と正常体重者のエネルギー動態には差異があるのかを検討し、無排卵の状態では肥満者の血清レプチン濃度は正常体重者に比べて高値であったがエネルギー出納に差異がないことを見出した。無排卵における肥満の原因は、正常排卵性月経を有する場合と異なりエネルギー出納の差以外の要因、すなわち体内水分貯留量や基礎代謝量の差異である可能性が示唆された(臨床栄養学会雑誌, 24: 27-29, 2002)。

4. 無排卵女性における血清レプチン濃度と栄養素摂取量

正常排卵性月経を有する女性と無排卵女性とを比較すると、肥満者と正常体重者ともに無排卵では血清レプチン濃度が低値であることを見出した。正常体重では高脂質摂取量の影響により低レプチン血症である可能性が示唆され、肥満者では性ステロイドホルモン分泌が低く、栄養摂取量に差異が認められなかったことから、低レプチン血症が生殖内分泌に影響することが示唆された。また、摂食規律の不規則性も低レプチン血症の原因である可能性が示唆された(栄養学雑誌, 61(1), 25-29, 2003)。

【研究結果・考察】

これまでI度続発性無月経無排卵は、栄養素摂取による脂肪蓄積と性ホルモン作用がその誘発機序であるとされてきた。本研究により、無排卵者の脂肪蓄積についてはエネルギー出納のみでなく、基礎代謝量の低下、脂質の過剰摂取、摂食規律の不規則性が関与していることが見出された。また、無排卵症ではレプチン分泌量が少なく、性ホルモン分泌低下を誘発している可能性を見出した。本研究による新しい知見は、肥満やらしいそのような栄養性無月経無排卵症を発症している患者に対して現在臨床で行っている性ホルモン療法、エネルギー摂取を調節する方法の二療法に加え、レプチンのホルモン療法応用の可能性と新しい栄養摂取法を期待させるものである。

また、無排卵による不妊患者への不妊治療の分野においても、ART治療と性ホルモン補充療法に加えて、ストレスの少ない方法での治療の糸口が見出される可能性に期待したい。加えて栄養学的にはほとんどアプローチが行われていなかった排卵誘発治療および不妊治療に新しい視点で接近できる可能性を示し貢献をなすものと考えられる。

審査報告要旨

「レプチン」は新しいエネルギー代謝調節因子として注目されている脂肪細胞由来のホルモンで1994年にフリードマンらにより発見された物質である。その摂食調節作用は肥満の治療への応用の可能性があることから創薬の立場から注目されている。さらに、このレプチンには実験動物レベルの研究報告ではあるが、生殖機能調節因子としての作用が知られている。さらに、ヒトにおいてはレプチン欠損家系の存在や、原発性無月経で二次性徴を認めないレプチン受容体欠損家族も報告されている。このように、レプチンの生体内効果に関する研究は加速度的に増加するなか、レプチンの生殖機能調節因子としての作用についても新たな興味の対象となりつつあるが、具体的な成果は極めて少ない。

研究者は、このような背景の下で、生殖医学における重要な課題である不妊の要因として栄養性無月経についてレプチンとの関与を解明するために以下の研究を行った。具体的な課題として、本研究では生殖可能年齢にある女性のヒト血清レプチン濃度を調査し、以下の4項を立案し、研究を進めた。

1. 正常排卵性月経周期を有する正常体重女性および肥満におけるレプチン濃度の比較についての研究

血清レプチン濃度は、個体間差が大きく月経の有無を考慮しない場合、体脂肪率と強い相関を示すこと。正常排卵性月経を有する邦人については、月経(性ホルモン変動, エストロゲン)と強い相関があることを見出した。また正常排卵性月経を有する肥満邦人女性では、血清レプチン濃度が正常体重女性よりも高いことを見出した。

2. 無排卵正常体重女性の血清レプチン濃度について

既に、無排卵症において低エネルギー摂取の場合は低レプチン状態にあることが知られている。今回の検討では視床下部—下垂体—卵巢系の機能環のうち下層環に位置する卵巢ホルモンに異常を持つI度の続発性無月経に着目し、体重、体脂肪をマッチングさせ比較した。その結果、邦人女性では、エネルギー摂取は同程度でありながら無排卵女性では低レプチンであることを見出した。

3. 非妊娠無排卵女性における正常体重および肥満の血清レプチン濃度について

正常排卵性月経を有する場合は、肥満者と正常体重者で血清レプチン濃度とエネルギー動態には差異がある。そこで卵巢性ステロイドホルモンの上昇がなく排卵が認められない状態の肥満者と正常体重者における血清レプチン濃度の差異について、排卵が認められない肥満者と正常体重者のエネルギー動態の差異について、などの点について検討を行った。その結果、無排卵の状態では肥満者の血清レプチン濃度は正常体重者に比べて高値であるがエネルギー出納に差異がないことを見出した。

4. 無排卵女性における血清レプチン濃度と栄養素摂取量

次に、正常排卵性月経を有する女性と無排卵女性とを比較すると、肥満者と正常体重者ともに無排卵では血清レプチン濃度が低値であることを見出した。さらに、正常体重では高脂質摂取量の影響により低レプチン血症である可能性を示唆する結果をえた。以上の結果から、摂食規律の不規則性も低レプチン血症の原因である可能性を示唆した。

以上の成果を取りまとめると、既報ではI度の続発性無月経無排卵は、栄養素摂取による脂肪蓄積と性ホルモン作用がその誘発機序であるとされてきた。今回の研究成果として、無排卵者の脂肪蓄積はエネルギー出納のみでなく、基礎代謝量の低下、脂質の過剰摂取、摂食規律の不規則性が関与していることを見出した。また、無排卵症ではレプチン分泌量が少なく、性ホルモン分泌低下を誘発している可能性をも見出した。この結果は、これまで不妊症の原因の一つである栄

養性無月経は類縁の無月経症の中で臨床的にも明確な診断方法がなく、診断時期が遅れていたが新たな診断根拠としてレプチンが有用である事を示している。

本研究は、肥満や、痩せなどで栄養性無月経無排卵症を発症している患者に対して現在臨床で行われている性ホルモン療法、エネルギー摂取を調節する従来の療法に、レプチンを用いる新たなホルモン療法の可能性や、新しい栄養摂取法を期待させる成果をも導いた。また、無排卵による不妊患者の不妊治療の分野においても、現在 ART 治療と性ホルモン補充療法を行っているが、ストレスの少ないレプチン療法を付加すると言った新たな治療の糸口を見出す可能性を示した。よって審査員一同は本研究論文提出者の学術レベルの高さ、研究展開への意欲の豊かさ、ならびにその研究手法の確実性は学術博士の称号を与えるにふさわしいと判断した。