F．引用文献

(1) Speroff L, Fritz M. The clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2005

(2) 本邦におけるホルモン補充療法ガイドライン（案）.日本産婦人科学会雑誌 61(1):35-97,2009

(3) Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP. Isolation of the bovine and human genes for müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell 45(5):685-698,1986

(4) Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Matti MG, Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, Guerrier D, Hors-Cayla MC, Josso N, Frzal J. Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet 44(1):2-6,1987

(5) Vigier B, Picard JY, Tran D, Legeai L, Josso N. Production of anti-müllerian hormone: Another homology between sertoli and granulosa cells. Endocrinology 114(4):1315-1320,1984

(6) Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: An instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. Endocr Rev 22(5):657-674,2001

(7) de Vet A, Laven JSE, de Jong F, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: A putative marker for ovarian aging. Fertil Steril 77(2):357-362,2002

(8) Hale G, Zhao X, Hughes C, Burger H, Robertson D, Fraser I. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the staging of reproductive aging workshop(STRAW) staging system. J Clin Endocrinol Metab 92(8):3060-3067,2007

(9) Tehrani F, Solaymani-Dodaran M, Azizi F. A single test of antimullerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause. Menopause 16(4):797-802,2009

(10) La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. Hum Reprod 21(12):3103-3107,2006

(11) 岩瀬 明 石塚 文平. 卵巣予備能の評価. 日本産婦人科学会雑誌 61(9):330-334,2009

(12) Sowers M, Eyvazzadeh A, McConnell D, Yosef M, Jannausch M, Zhang D, Harlow S, Randolph J. Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab 93(9):3478-3483,2008

(13) La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update,2009

(14) Knight P, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction 132(2):191-206,2006

(15) Andersen C, Rosendahl M, Byskov A. Concentration of anti-müllerian hormone and inhibin-B in relation to steroids and age in follicular fluid from small antral human follicles. J Clin Endocrinol Metab 93(6):2344-2349,2008

(16) Welt CK, Martin KA, Taylor AE, Lambert-Messerlian GM, Crowley WF, Smith JA, Schoenfeld DA, Hall JE. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: Evidence for FSH control of inhibin B in normal women. J Clin Endocrinol Metab 82(8):2645-2652,1997

(17) Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Control of primordial follicle recruitment by anti-müllerian hormone in the mouse ovary. Endocrinology140(12):5789-5796,1999

G．研究発表
1．論文発表
(1) 上野光一、松本友香理、佐藤洋美.薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方.(2010) 更年期と加齢のヘルスケア 第9号 (印刷中)

2．学会発表
1) 菅井波名、鵜飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一：更年期障害におけるERβ遺伝子多型解析と臨床応用 (*Journal of Traditional Medicines 26 suppl.* p.116、2009 8月、幕張)
2) 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査 (*Journal of Traditional Medicines 26 suppl.* p.122、2009年 8月、幕張)
3) 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394、2009 10月、長崎)
4) 松本友香理、柿倉遥、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究 (第3回性差医学・医療学会学術大会、2010 2月、東京)
5) Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K :Association of ERβ gene polymorphisms with climacteric symptoms. (国際東洋医学会、2010年 2月、幕張)
6) Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K：Association of serum Anti-mullerian hormone(AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会、2010年2月、幕張)
7) Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K：Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会、2010年2月、幕張)
8) 柿倉遥、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体β遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究 (第130回日本薬学会年会、2010年 3月、岡山)

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1．特許出願
出願番号：特願2010-29562号
出願日　：平成22年2月12日

Table.1 Characteristics of serum hormone levels and Kupperman index in females by age. P-values are calculated by Steel-Dwass test.

	age group			
	20-29 (n=23)	30-39 (n=67)	40-49 (n=60)	50-59 (n=13)
AMH (pmol/L)	28.85 ± 6.59	22.21 ± 10.07 [a]	6.56 ± 8.41 [bd]	0.015 ± 0.038 [bde]
FSH (mIU/mL)	4.18 ± 1.42	5.12 ± 4.43	14.10 ± 19.59 [ac]	54.71 ± 20.08 [bde]
E2 (pg/mL)	139.9 ± 128.7	124.1 ± 139.8	99.0 ± 111.2	14.5 ± 14.9 [bde]
Kupperman index	13.5 ± 8.07	14.6 ± 9.27	15.3 ± 8.32	17.6 ± 6.67

mean ± S.D.

[a] $P<0.05$ compared with 20-29
[b] $P<0.01$ compared with 20-29
[c] $P<0.05$ compared with 30-39
[d] $P<0.01$ compared with 30-39
[e] $P<0.01$ compared with 40-49

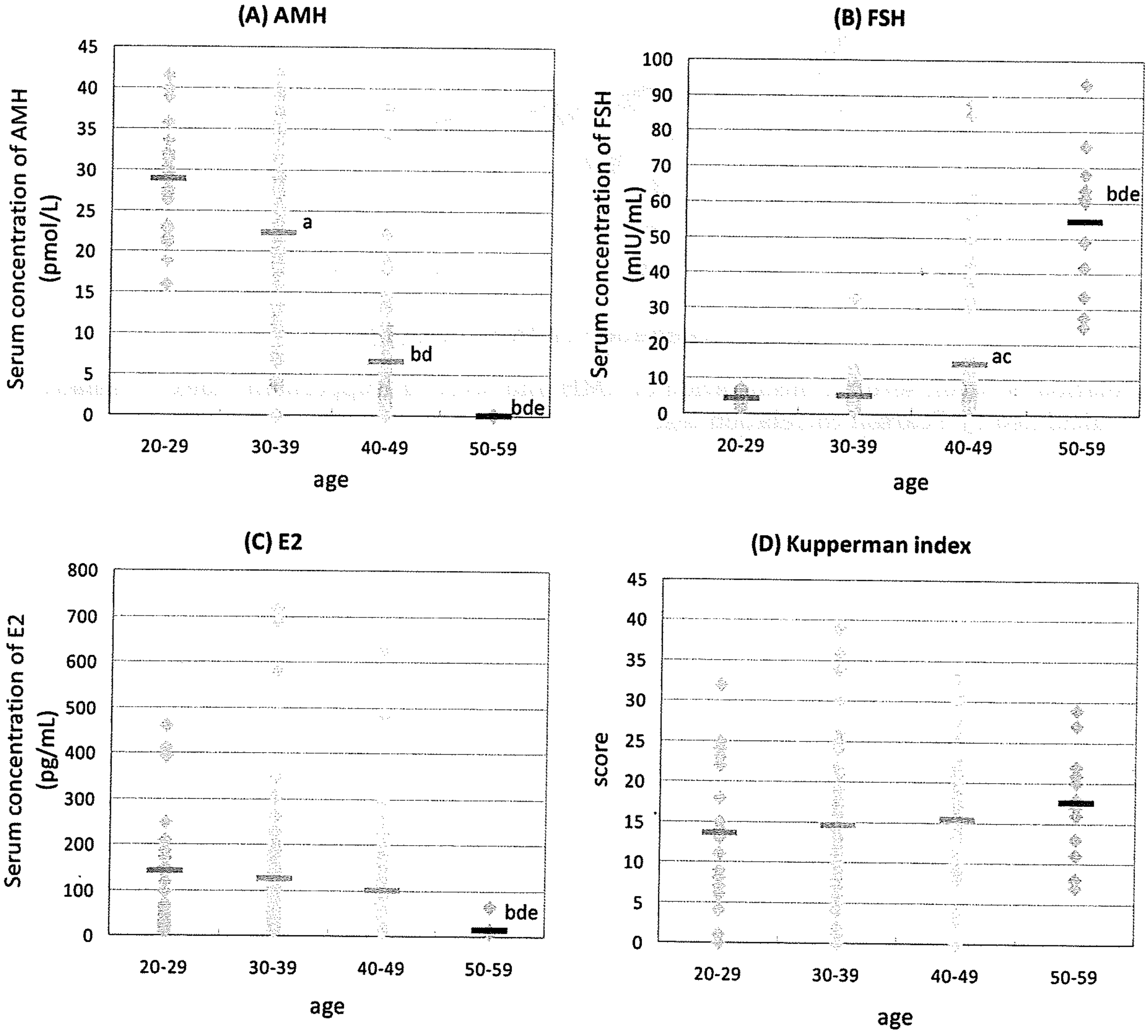

Fig.1 Characteristics of serum hormone levels and Kupperman index in females by age. P-values are calculated by Steel-Dwass test.

[a] $P<0.05$ compared with 20-29
[b] $P<0.01$ compared with 20-29
[c] $P<0.05$ compared with 30-39
[d] $P<0.01$ compared with 30-39
[e] $P<0.01$ compared with 40-49

Table.2 Correlation coefficient between score of Kupperman index and serum concentration of hormones in females.

	AMH	FSH	E2
r	-0.233	0.066	0.055
P	0.001	0.371	0.450

r and *P* are calculated by Pearson correlation test.
r : correlation coefficient

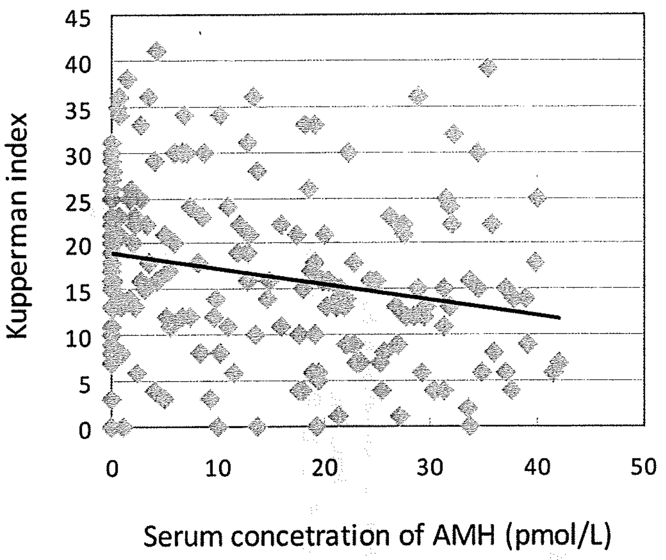

Fig.2 Correlation between serum concentration of AMH and score of Kupperman index in females. P-value is calculated by Pearson correlation test.

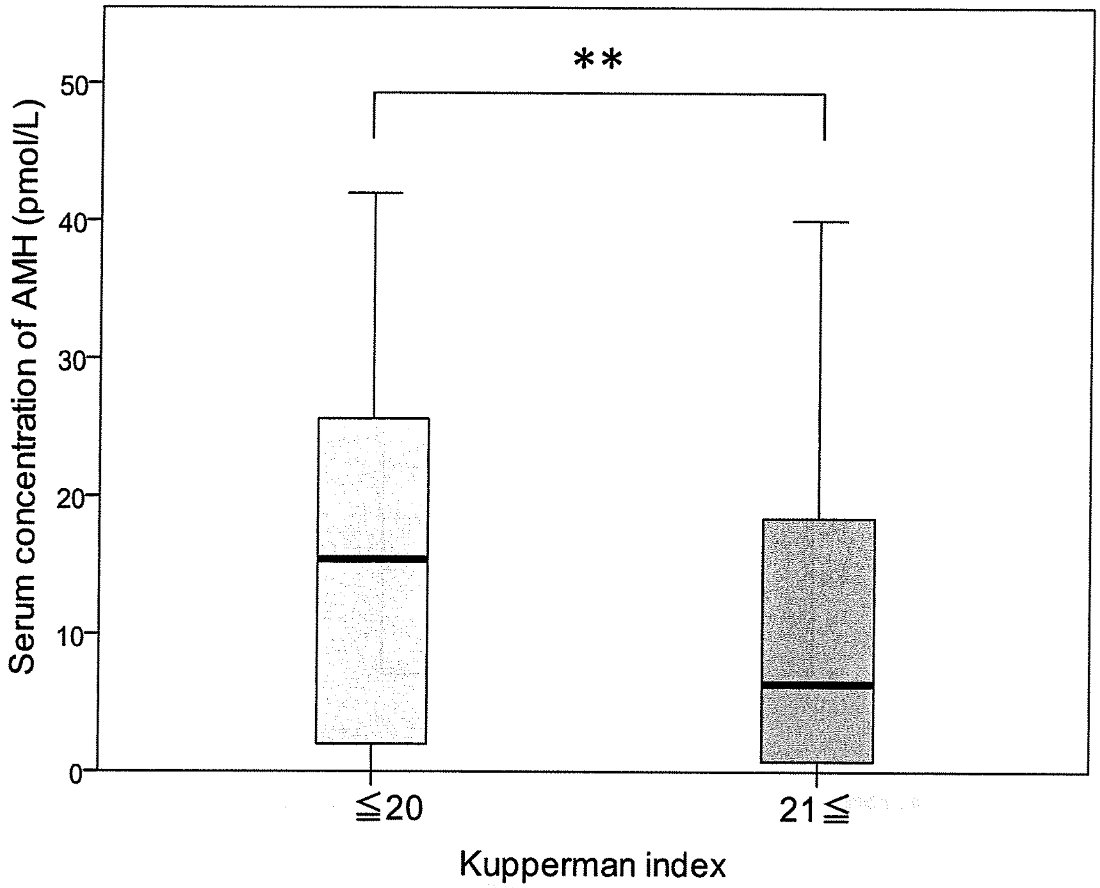

Fig.3 Comparison of serum concentration of AMH by Kupperman index : normal (≦20) and higher (21≦). P-value is calculated by Student's *t*-test. ** P<0.01

Table.3 Sensitivity and specificity of Kupperman index cut off by serum AMH levels.

	AMH (pmol/L)					
	6	10	13	14	15	16
sensitivity	0.50	0.59	0.66	0.70	0.70	0.72
specificity	0.65	0.59	0.54	0.52	0.50	0.50
P	0.059	0.020	0.014	0.005	0.008	0.005

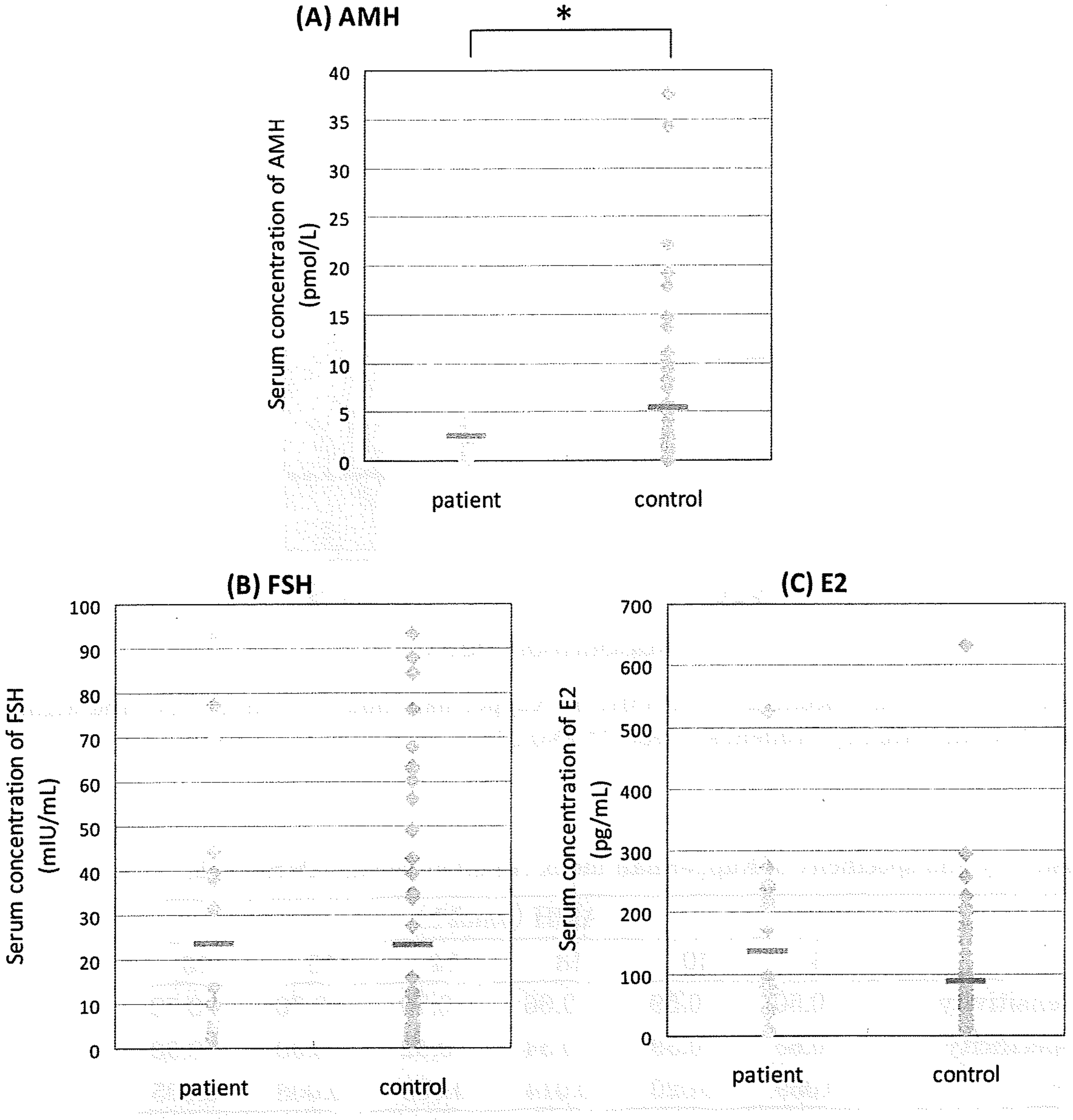

Fig.4 Comparison of serum concentration of hormones between patients of climacteric symptoms (patient) and healthy subjects (control). P-values are calculated by Student's *t*-test or Welch's *t*-test.
* P<0.05

別紙3

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
（分担）研究報告書

健常男性における血中抗ミュラー管ホルモン値の経年変化の検討

研究分担者　地野　充時　千葉大学大学院医学研究院　助教

研究要旨

健常男性において血中抗ミュラー管ホルモン（AMH）濃度は女性よりも高く、年代が上がるにつれ減少傾向を示した。男性におけるAMHはFSH・LHと有意な相関がみられ、精子形成の制御に関わっている可能性が示唆された。

研究分担者氏名：地野　充時
所属研究機関名：千葉大学・大学院
医学研究院・助教

A．研究目的

1．背景

AMHはミュラー管抑制物質（Mullerian inhibiting substance：MIS）とも呼ばれ、TGF-βファミリーに属する140kDaのグリコプロテインホルモンである(1)。AMHをコードしている遺伝子は2.75kbで5つのexonからなり、染色体19p3.3に位置している(2)。

男性においてAMHは性の決定に非常に重要な役割を果たしている。男性においてAMHはセルトリ細胞から分泌されており(3)、受精後約8週目に大量のAMHが分泌されることにより、ミュラー管の退縮が起こり、ウォルフ管および男性生殖器の形成が起こる(4)。このAMHの大量暴露がないと、ミュラー管の退縮は起こらず、女性生殖器の形成が起こる。胎児期から精子形成が行われるようになるまでの間、AMHはテストステロン（T）分泌を抑制していることがわかっている(5)。AMHは思春期にかけて高濃度で分泌されおり、思春期を迎えるとAMHの分泌は減少し、このためTの分泌が増加して二次性徴が起こる。その後AMHは徐々に減少し、成人男性でも低濃度で分泌され続けている(4, 6)。発生時のミュラー管退縮に関する研究や、思春期早発症(7)など思春期以前の男性生殖器の成長段階に AMH がどう影響しているかという研究が行われているのに対し、成人における AMH の研究は少なく、その正常値や役割いまだ解明されていない。

2．目的

本研究では健常成人男性における AMH がどのような測定値を示し、その他生殖機能に関わるホルモンとどのような関連があるのかを検討するのが目的である。

B．研究方法

健常男性における年代別 AMH 値及び生殖機能に関わるホルモン（テストステロン（T）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体刺激ホルモン（LH）、フリーテストステロン（free T）、プロゲステロン（P）、17β-エストラジオール（E2）、プロラクチン（PRL）、インスリン様成長因子（IGF-1））を測定し、AMH の年代別推移と上記ホルモンとの関連性について検討した。

【対象者】

20 歳代から 60 歳までの健常男性 30 人

【同意取得】
対象者に説明文を用いて説明を行い、問診表、同意書の記入をお願いした。

【問診表項目】
生年月日
生殖機能疾患の既往歴
その他の既往歴

【血液検査項目】…9 項目
抗ミュラー管ホルモン（AMH）
黄体形成ホルモン（LH）
卵胞刺激ホルモン（FSH）
総テストステロン（T）
プロラクチン（PRL）
プロゲステロン（P）
フリーテストステロン（free T）
インスリン様成長因子（IGF-1）
17β–エストラジオール（E2）

【血液検査】
医療従事者による採血を行い、株式会社エスアールエル（SRL）に検査を委託した。

【統計解析】
年代間の比較は StatLight 1997（Yukms）を用い、Bartlett test にて等分散性を確認し、等分散の場合は Tukey-Kramer test にて、非等分散の場合は Steel-Dwass test にて多重比較を行った。相関係数は PASW statistics 18 を用い、Pearson correlation test により求めた。

【倫理面への配慮】
本研究は千葉大学大学院医学研究院、千葉大学大学院薬学研究院において各倫理審査委員会の承認を得て行った。

C．研究結果（図表は業績の後に添付）

AMH およびその他のホルモンの年代別平均値を Table.1 に示す。男性の血清 AMH 濃度は 20 代から 30 代にかけて上昇し、40 代以降減少する傾向であったが、年代間に有意な差はみられなかった（Fig.1）。その他のホルモンに関しては 20 代と比較して、PRL において 50 代で、P と IGF-1 において全ての年代で有意に減少していた（Table.1）。また、男性の血清 AMH 濃度は女性よりも高かった（Fig.2）。

AMH と年齢および他のホルモンとの相関係数を算出したところ、LH および FSH との間で有意な相関がみられた（Table.2、Fig.3）。

年齢とその他のホルモンとの相関係数を算出したところ、T・PRL・P・free T・IGF-1 との間で有意な負の相関がみられた。また、有意ではないものの FSH と弱い正の相関がみられた（Table.3、Fig.4）。

その他のホルモン間で特に有意な相関が認められたのは、LH-FSH、T-free T、T-E2 の 2 項目間であった（Table.4、Fig.5）

D．考察

成人男性において血清 AMH 濃度と年齢に関する報告は少なく、どのような役割を果たしているのかということはまだ明らかになっていないため、今回健常人男性についても AMH の測定を行い、他のホルモンとの関連を検討した。その結果、男性の血清 AMH 濃度は女性よりも高い濃度で保たれており、30 代以降減少する傾向がみられた（Fig.1、Fig.2）。女性では AMH の年代ごとに顕著な減少がみられたのに対し、男性では有意な相関はみられなかった。今回の健常人の中には 50 代で高値を示す人や 20 代で低値を示す人も数人いたため、サンプル数を増やすことで有意な相関がみられる可能性もある。近年、男性不妊症において AMH が低下するという報告が出ており(8, 9)、成人男性において AMH が生殖機能に関与している可能性が示唆されている。今回問診表にて既往歴の確認を行っているが、若年者で未婚の場合、無精子症・精子無力症など自覚症状のない不妊症である可能性も考えられる。今回は健常人のボランティアを対象としているため、AMH 低値の方の不妊症の有無の追求までは行っていない。より正確な検討を行うには、専門医による診断が行える環境、条件で研究を行うことが望ましい。

男性において AMH と相関がみられたホルモンは FSH と LH であった(Table.1、Fig.4B,C)。FSH と LH はともに GnRH の作用により下垂体前葉から分泌され、精子形成に関与しているホルモンである(10)。このため、FSH と LH との間にも強い相関がみられた（Fig.5A）。男性における両ホルモンの役割は、LH がライディッヒ細胞に作用して T 分泌を促進させるのに対し、FSH はセルトリ細胞に作用して T とは

別過程で精子形成促進に関わっており、異なる働きをしている(11)。男性における AMH の作用はまだあまり解明されていないが、男性不妊症において FSH は上昇し AMH は低下していると報告されている(12)。また、女性においても AMH の主な役割は FSH を制御し、排卵を調節することであると言われており、AMH と FSH は密接に関連している(13)。このため、AMH と FSH の間に生殖機能における関連がみられる可能性が示唆されている。しかし、男女ともに LH との相関についてはいまだ報告されていない。AMH と LH の相関は今後さらなる研究が必要であるが、LH と FSH にともに GnRH の作用により分泌が促進されるという点で強い相関があり、それが AMH と LH の相関にも影響しているという可能性も考えられる。

T に関しては年齢と負の有意な相関がみられ (Fig.4D)、加齢により低下していく傾向にあったが、50 代以降でも高い人もいた。T は加齢により減少していくが、その減少度はゆるやかで、60 歳以降でも正常範囲内であったり、80 歳以上でも生殖能力を保っている場合も多いという(13)。女性において AMH が生殖機能に関与しているため、男性においても男性ホルモンである T との相関を期待したが、有意な相関はみられない結果となった。女性において AMH が高値である PCOS の患者では男性平均値程度まで AMH が上昇しており、T などのアルドステロン分泌量が増し、多毛などの男性化を引き起こすといわれている(14)。このため AMH と T にも何らかの相関がある可能性がある。

成人男性における精子形成の働きは、主に①精子形成初期の FSH による精原細胞の増殖促進、②精子形成後期の T による精子形成促進の 2 段階がある(13)。このため、AMH は初期段階に FSH と関連して精子形成の制御を行っている可能性が示唆された。

LH は年齢が上がるにつれ低下し (Fig.4B)、FSH は上昇している結果になっているが (Fig.4C)、文献によると FSH・LH ともに加齢により上昇し、FSH は顕著に上昇していくが、LH の上昇はきわめてゆるやかであり、年代ごとに 80代までプロットしてもほとんど変わらないということであった(13)。LH の刺激によりライディッヒ細胞より T が分泌され、その T 分泌量を受けて、LH のネガティブフィードバックが起こる。T は加齢により減少していくがその減少度はゆるやかであり、今回 50 代男性の n が少なく T が高めの人が多かったため、LH のフィードバックが起こり、LH が減少傾向に見えてしまったのではないかと考えられる。

free T は遊離テストステロンであるため、T と非常に強い相関がみられた (Fig.5B)。free T は男性更年期の診断材料として T・FSH とともに測定されている。加齢により FSH が上昇し、その作用でアンドロゲン結合タンパク (ABP) が増加し、free T が低下するため(13)、free T は T よりも加齢による低下度が大きい。AMH は女性において更年期との相関が強く認められたため、男性においても free T と同様に更年期の指標となることを期待したが、T の分泌量の個人差が少なく、加齢によりあまり変化がないということ、AMH と T および free T に相関がみられなかったため (Fig.3G)、今回の研究では示すことができなかった。

E2 は男性においては T の活性化体としてはたらいている。T はそれ自身でも作用を起こすが、大部分はデヒドロテストステロン (DHT) や E2 に代謝されて作用を発揮している(42)。このため、T と E2 の間で強い相関がみられたと考えられる (Fig.5C)。

IGF-1 はプロインスリンと類似した構造を有するペプチドで、成長ホルモン GH の刺激により分泌される。GH は 2～3 時間ごとに間欠的に分泌されるため、日内変動が大きく、個人間でばらつきが出てしまう可能性がある。一方 IGF-1 は日内変動がなく、このため GH の分泌能を評価するため IGF-1 の測定が行われている(15)。GH および IGF-1 も生殖器の成熟や精巣内細胞の分裂促進に関与しており(16)、生殖機能に関わっていると考えられたため今回測定を行った。その結果、年齢との有意な相関がみられたが (Fig.4H)、AMH や T との相関はみられなかった (Fig.3H)。

男性において、AMH は精液中からも検出され、その濃度は血清中よりも高いということが報告されている(12)。このため精液中の AMH 濃度のほうが精巣機能をより正確に反映するのではないかと考えられる。しかし、AMH は精液中のプロテアーゼにより分解されやすく、精巣機能が正常な男性でも AMH が低濃度の場合もあったという見解がなされている。また、IGF-1 も精巣(セルトリ細胞や精細管など)から分泌されているが(17)、肝臓からの分泌が主であるため、血清中の測定では実際の生殖機能に対する作用の強さを反映できていない可能性も考えられる。より正確な研究を行うためには精液中のホルモン測定が望ましいが、採取

条件を厳しく規定しなければならないことや、採取後直ちに測定を行わなければならないなど専門医や専門の医療機関で行わない限り困難である。今後専門機関での研究や、サンプル数を増やした検討、男性更年期障害・不妊症などの疾患との関連についての研究が発展していくことを期待したい。

E．結論

(1) 男性において血清 AMH 濃度は女性よりも高く、年代が上がるにつれ減少傾向を示した。
(2) 男性における AMH は FSH・LH と有意な相関がみられ、精子形成の制御に関わっている可能性が示唆された。

F．引用文献

(1) Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP 1986 Isolation of the bovine and human genes for müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell 45(5):685-698
(2) Cohen-Haguenauer O, Picard JY, Matti MG, Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, Guerrier D, Hors-Cayla MC, Josso N, Frzal J 1987 Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet 44(1):2-6
(3) Tran D, Muesy-Dessole N, Josso N 1977 Anti-müllerian hormone is a functional marker of foetal sertoli cells. Nature 269(5627):411-412
(4) Rey R 2005 Anti-müllerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. Arq Bras Endocrinol Metabol 49(1):26-36
(5) Rey R 1998 Endocrine, paracrine and cellular regulation of postnatal anti-müllerian hormone secretion by sertoli cells. Trends Endocrinol Metab 9(7):271-276
(6) Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT 1996 Mullerian inhibiting substance in humans: Normal levels from infancy to adulthood. J Clin Endocrinol Metab 81(2):571-576
(7) Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, Chaussain J L, Josso N 1993 Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely during normal and precocious pubertal development. J Clin Endocrinol Metab 77(5):1220-1226
(8) Zalata AA, Hassan AH, Nada HA, Bragais FM, Agarwal A, Mostafa T 2008 Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism and seminal anti-müllerian hormone in fertile and infertile men. Andrologia 40(6):392-397
(9) Duvilla E, Lejeune H, Trombert-Paviot B, Gentil-Perret A, Tostain J, Levy R 2008 Significance of inhibin B and anti-müllerian hormone in seminal plasma: A preliminary study. Fertil Steril 89(2):444-448
(10) Kaivola S, Johansson CJ 1969 Excretion of gonadotrophins (FSH and LH), 17-ketosteroids and oestrone in men with normal and abnormal spermatogenesis. Ann Chir Gynaecol Fenn 58(4):272-278
(11) O'Shaughnessy PJ, Morris ID, Huhtaniemi I, Baker PJ, Abel MH 2009 Role of androgen and gonadotrophins in the development and function of the sertoli cells and leydig cells: Data from mutant and genetically modified mice. Mol Cell Endocrinol 306(1-2):2-8
(12) Fnichel P, Rey R, Poggioli S, Donzeau M, Chevallier D, Pointis G 1999 Anti-müllerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 14(8):2020-2024
(13) La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, Stabile G, Volpe A 2009 Anti-mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod Update
(14) Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D 2003 Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. J Clin Endocrinol Metab 88(12):5957-5962
(15) Okubo Y, Hizuka N 2005 【広範囲血液・尿化学検査　免疫学的検査　その数値をどう読むか】　内分泌学的検査　間脳下垂体関係(Subunitを含む)　インスリン様成長因子(IGF)-IおよびIGF-II. 日本臨牀 63(Suppl 8):177-179

(16)Villalpando I, Lira E, Medina G, Garcia-Garcia E, Echeverria O 2008 Insulin-like growth factor 1 is expressed in mouse developing testis and regulates somatic cell proliferation. Exp Biol Med 233(4):419-426

(17) Cailleau J, Vermeire S, Verhoeven G 1990 Independent control of the production of insulin-like growth factor I and its binding protein by cultured testicular cells. Mol Cell Endocrinol 69(1):79-89

G．研究発表

1．論文発表

(1)上野光一、松本友香理、佐藤洋美. 薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方.（2010）更年期と加齢のヘルスケア　第9号（印刷中）

2．学会発表

(1)菅井波名、鵜飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一：更年期障害におけるERβ遺伝子多型解析と臨床応用（*Journal of Traditional Medicines 26 suppl.* p.116、2009　8月、幕張）

(2)柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査（*Journal of Traditional Medicines 26 suppl.* p.122、2009年　8月、幕張）

(3)柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査（第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394、2009　10月、長崎）

(4)松本友香理、柿倉遥、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究（第3回　性差医学・医療学会学術大会、2010　2月、東京）

(5)Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K :Association of ERβ gene polymorphisms with climacteric symptoms.（国際東洋医学会、2010年　2月、幕張）

(6)Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K：Association of serum Anti-mullerian hormone(AMH) level for climacteric symptoms（国際東洋医学会、2010年　2月、幕張）

(7)Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K：Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms（国際東洋医学会、2010年　2月、幕張）

(8)柿倉遥、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 β 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究（第130回日本薬学会年会、2010年　3月、岡山）

Table.1 Characteristics of serum hormone levels in males by age.

	age group			
	20-29 (n=13)	30-39 (n=7)	40-49 (n=6)	50- (n=4)
AMH (pmol/L)	72.6 ± 33.5	84.7 ± 28.5	70.4 ± 22.0	60.1 ± 44.3
LH (mIU/mL)	3.27 ± 1.41	2.02 ± -0.77	2.40 ± 0.81	2.48 ± 1.00
FSH (mIU/mL)	3.47 ± 1.85	3.85 ± 1.85	3.57 ± 1.59	5.15 ± 1.49
T (ng/mL)	6.10 ± 1.79	4.32 ± 1.39	3.96 ± 2.19	4.69 ± 1.90
PRL (ng/mL)	15.43 ± 4.01	11.12 ± 3.64	10.81 ± 3.07	8.36 ± 6.82 [a]
P (ng/mL)	0.794 ± 0.232	0.457 ± 0.236 [a]	0.457 ± 0.142 [a]	0.338 ± 0.188 [b]
free T (pg/mL)	12.51 ± 4.78	8.31 ± 1.72	7.07 ± 2.79	9.10 ± 1.28
IGF-1 (μg/mL)	228 ± 49.8	160 ± 20.2 [b]	155 ± 25.8 [b]	140 ± 27.2 [b]
E2 (pg/mL)	22.0 ± 4.74	21.4 ± 4.58	18.0 ± 8.20	22.3 ± 6.95

Results are shown as mean ± S.D.
P-values are calculated by Tukey-kramer
[a] $P<0.05$ compared with 20-29
[b] $P<0.01$ compared with 20-29

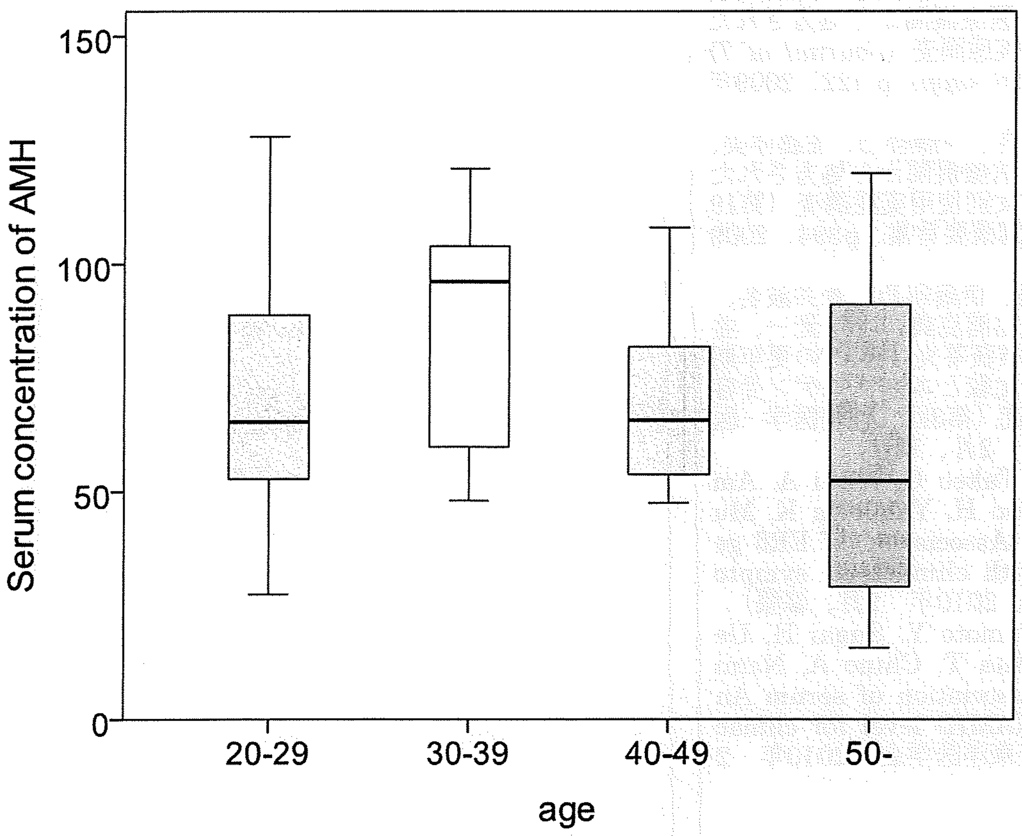

Fig.1 Box plot of serum concentration of AMH in males

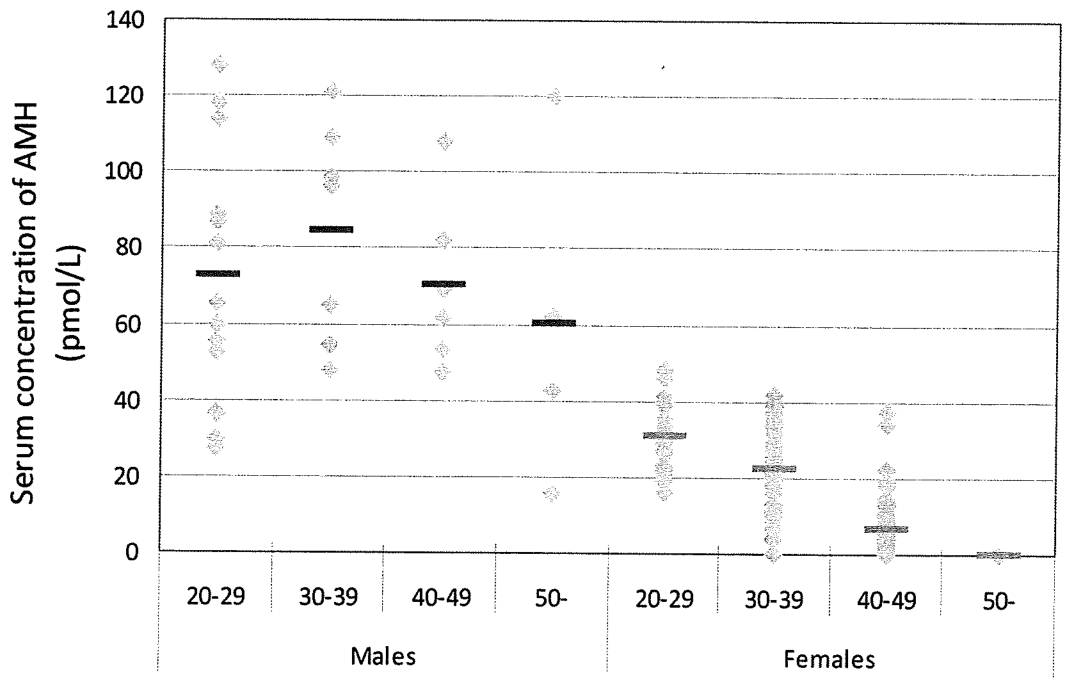

Fig.2 Comparison of serum concentration of AMH by sex.

Table.2 Correlation coefficient between serum levels of AMH and the other hormone in males.

	age	LH	FSH	T	PRL	P	free T	IGF-1	E2
r	-0.165	-0.366	-0.402	0.204	0.180	-0.179	0.172	0.236	0.210
P	0.382	0.047	0.028	0.280	0.369	0.370	0.392	0.210	0.303

r : correlation coefficient

r and P-values are calculated by Pearson correlation test.

Table.3 Correlation coefficient between age and serum hormone levels in males.

	AMH	LH	FSH	T	PRL	P	free T	IGF-1	E2
r	-0.165	-0.245	0.338	-0.390	-0.533	-0.641	-0.438	-0.074	-0.092
P	0.382	0.192	0.067	0.033	0.004	0.000	0.022	0.000	0.656

r : correlation coefficient

r and P-values are calculated by Pearson correlation test.

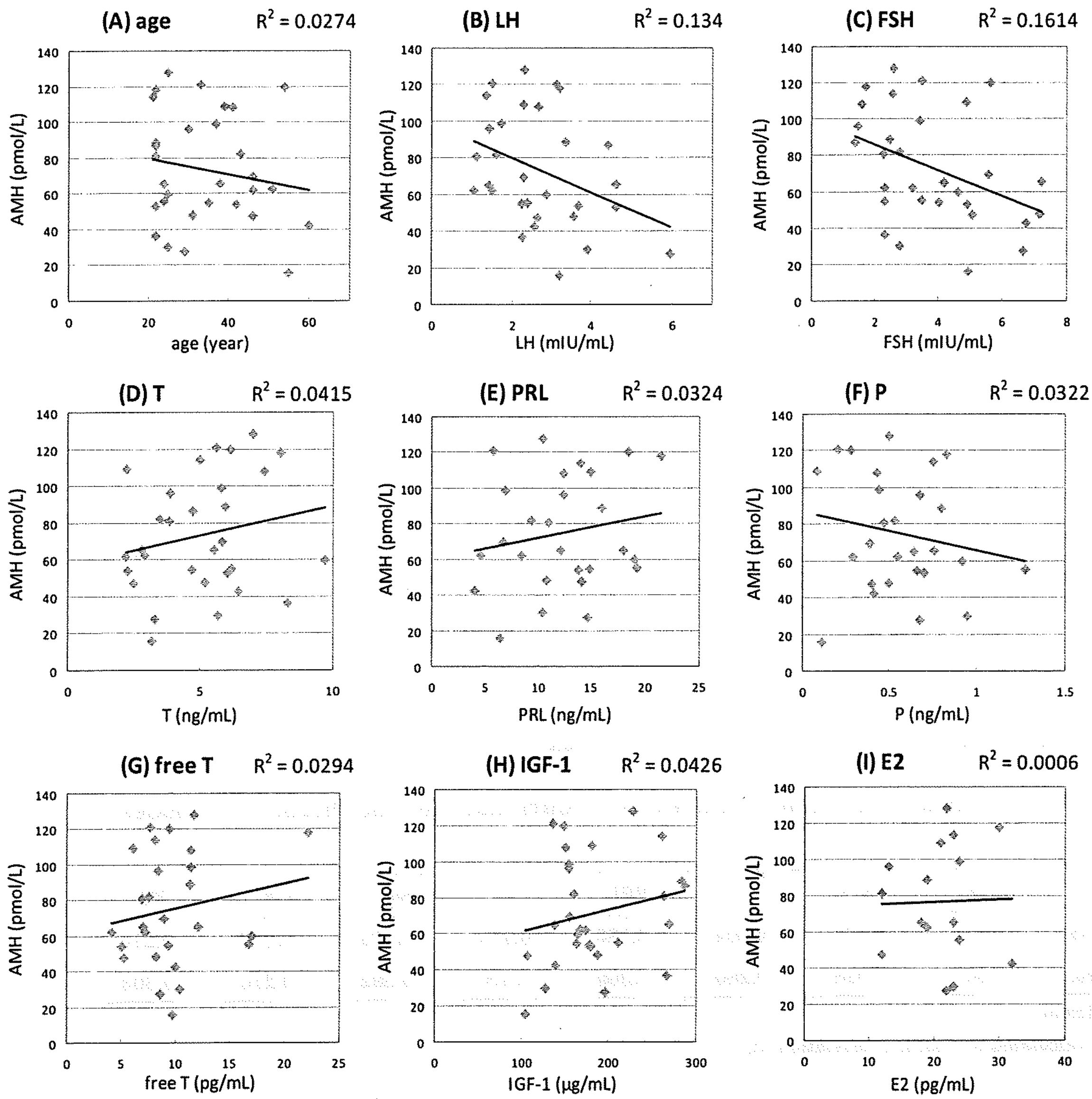

Fig.4 Correlation between serum levels of AMH and the other hormone in males. P-values are calculated by Pearson correlation test.

Table.4 Correlation coefficient between serum levels of hormones which have significant correlations in males.

	LH-FSH	T-free T	T-E2
r	0.438	0.813	0.709
P	0.015	0.000	0.000

r : correlation coefficient

r and P-values are calculated by Pearson correlation test.

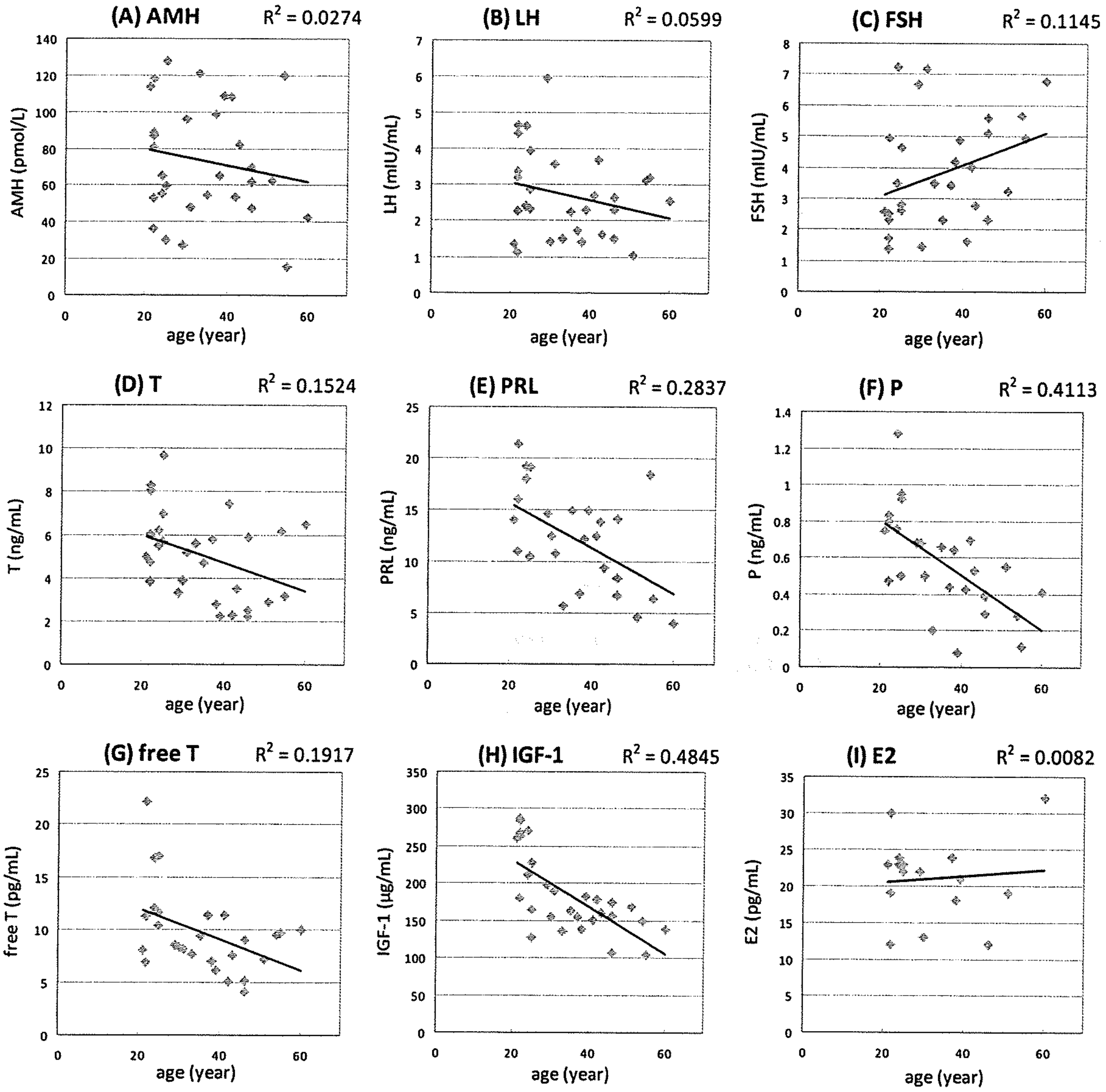

Fig.4 Correlation between age and serum hormone levels in males. P-values are calculated by Pearson correlation test.

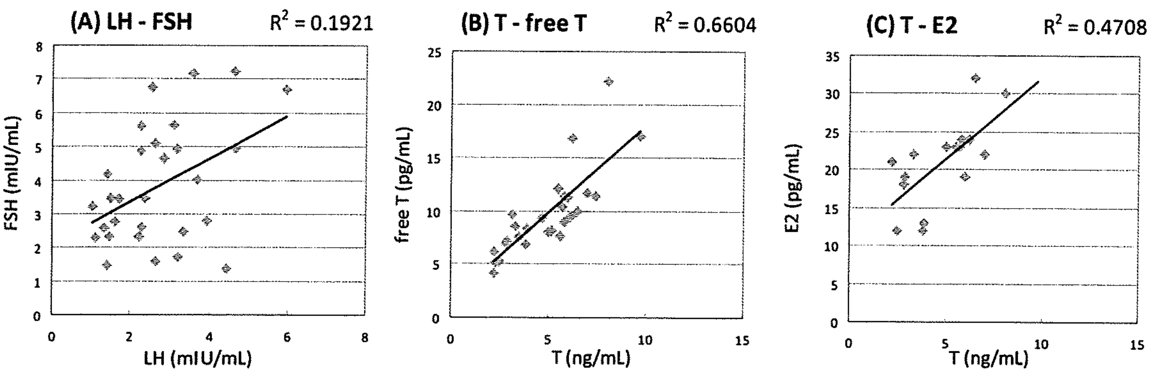

Fig.5 Correlation between serum levels of hormones which have significant correlations in males. P-values are calculated by Pearson correlation test.

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上野光一	女性ホルモンはどのような働きを持っているの？薬剤への影響は？	上野光一、松田昌子、河端恵美子	女性とくすりQ&A	じほう	東京	2008	13-15他

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上野光一、松本友香理、佐藤洋美	薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方	更年期と加齢のヘルスケア	第9号(印刷中)		2010

テーラーメイド薬物治療の第一歩

女性とくすりQ&A

―患者に適した薬剤選択のために―

監 修

上野 光一 千葉大学大学院 薬学研究院 教授

松田 昌子 山口大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

河端恵美子 静岡県立大学短期大学部看護学科 教授

じほう

れる傾向があります。

閉経前でも，糖尿病や喫煙習慣があると，危険因子としての作用は男性以上に心筋梗塞の発症に影響します。エストロゲンが血清コレステロールの低下作用をもつため，閉経前の女性の多くは正常な血清脂質レベルを示しますが，閉経後はしばしば男性以上に上昇します。

2）糖尿病

糖尿病の有病率は男性が高い傾向を示しますが，それには女性ホルモンと男性ホルモンのバランスが男性ホルモン優位となるためインスリン抵抗性が増加することが関与しているようです[5]。しかし，閉経後はエストロゲン低下とともに，女性の肥満者も増加し，糖尿病の発症率も男性なみに近づくか，男性以上に増加するといわれています。

また，心血管疾患の危険因子として，女性の糖尿病は男性に比較しイベント発症率を高めるため，より積極的な治療が必要だと考えられます。

（松田　昌子）

参考文献

1）Legato MJ：Eve's rib．Harmony Books．2002．
2）National Institute of Allergy and Infectious Diseases：Progress in autoimmune diseases research．2005．
3）大野裕：女性のメンタルヘルス．性差と医療 3：622，2006．
4）McSweeney JC，Cody M，O'Sullivan P，et al：Women's early Warning Symptoms of Acute Myocardial Infarction．Circulation 108：2619-2623，2003．
5）池上博司，荻原俊男：2型糖尿病における性差．性差と医療 1：427-430，2004．

Q-4 女性ホルモンはどのような働きをもっているの？　薬剤への影響は？

A　女性では，性腺機能の成熟から老化過程にかけて，初経と閉経に代表される血中女性ホルモン濃度の変化があります。女性ホルモンは，17β-エストラジオール，エストロン，エストリオールなどのステロイドホルモンの総称であり，女性生殖器の発達・機能維持をはじめ，さまざまな働きをすることが知られています。

女性ホルモンの多彩な作用

女性ホルモンは多様な生理作用や薬理作用をもっています。たとえば，心血管系において女性ホルモンは，血管内皮細胞におけるNO産生促進を介した血管拡張作用や，LDL-コレステロールおよび中性脂肪などの脂質低下作用をもっています。また，血液凝固・線溶系に対して血小板凝集を抑制するが，アンチトロンビンⅢや血管壁プラスミノゲンアクチベータを低下させるなどの多彩な作用をもっています。

中枢神経系においては，女性ホルモンは種々の神経伝達物質や疾患関連蛋白質の分泌や代謝などに影響を与えることによって女性のうつ病や統合失調症，アルツハイマー病などの発症を抑制すると考えられています。

骨代謝系においては，女性ホルモンによる骨吸収抑制作用が知られています。近年ではその分子メカニズムも明らかとなり，塩酸ラロキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体作動薬（SERM）が閉経期の骨代謝改善薬として開発されました。

免疫調節作用に関しては，女性のライフサイクルにおけるエストロゲン量の変動が個々の免疫系疾患の発症に大きな影響を与えています。妊娠期のように血中エストロゲン濃度が高い状態ではヘルパーT細胞のう

ちTh2細胞へより多く分化し，液性免疫が優位となる結果，全身性エリテマトーデス（SLE）や多発性硬化症（MS）などB細胞依存的な疾患の発症が促進するといわれています。一方，閉経期のように血中エストロゲン濃度が低下すると，Th1へ多く分化し細胞性免疫が優位となる結果，関節リウマチ（RA）のような組織傷害性T細胞の寄与が大きい疾患の発症が促進されます。

ところで，現在使用されている医薬品の多くは，チトクロムP450（CYP）の分子種であるCYP3A4によって代謝されますが，この薬物代謝活性に対しても女性ホルモンが影響を及ぼします。また女性ホルモンを含む経口避妊薬と他の薬物との相互作用も知られています（表）。

表 CYP3A4で代謝される薬物と相互作用を示す主な医薬品

ステロイド薬	プレドニゾロン，デキサメタゾン，エストラジオール，プロゲステロンなど
免疫抑制薬	タクロリムス，シクロスポリン
抗菌薬	クラリスロマイシン，リファンピシン
抗真菌薬	イトラコナゾールなど
抗ウイルス薬	リトナビル，インジナビル，アタザナビルなど
抗ヒスタミン薬	オキサトミド，terfenadine，ロラタジン
PPI	オメプラゾール，ラベプラゾール
スタチン類	アトルバスタチン，シンバスタチン
ベンゾジアゼピン類	ブロチゾラム，ミダゾラム，トリアゾラム，ジアゼパムなど
抗がん薬	イリノテカン，ゲフィチニブ，タモキシフェン
吸入ステロイド薬	ブデソニド，フルチカゾンなど
抗うつ薬	イミプラミン，トラゾドン
鎮痛薬	フェンタニル，methadone，ブプレノルフィン
Ca拮抗薬	ニフェジピン，ベラパミル，ニカルジピン
局所麻酔薬	リドカイン，ブピバカイン，ロピバカイン
その他	ジゴキシン，シメチジン，tililazadなど

女性ホルモンと薬物代謝および相互作用

女性ホルモンは核内受容体であるプレグナンX受容体（PXR）を介した転写調節によりCYP3A4を誘導します。そのため月経期や妊娠末期には，小腸や肝臓でのCYP3A4発現量が増加することが考えられます。女性ホルモン自体はCYP3A4で代謝されますが，CYP3A4発現量増加が併用薬の代謝や効果に影響を及ぼすことがあります。また，女性ホルモンを含む経口避妊薬との薬物相互作用としては，血中濃度が低下し効果が減少する薬物として，フェニトインやリファンピシンなどがあります。逆に，血中濃度が上昇し効果が増強される薬物として，イミプラミン，プレドニゾロンやテオフィリンなどが知られています。表にCYP3A4で代謝される薬物と相互作用を示す主な医薬品を示しました。

以上のように，女性ホルモンは多彩な生理作用・薬理作用に加え，薬物の代謝などにも深く関わっています。

（鵜飼 加奈子，上野 光一）

参考文献

1）上野光一：性差医療．日薬理誌 130：430-432，2007.
2）Schwartz JB：Drug Metabolism：Principles of Gender-Specific Medicine（editor Legato MJ）. pp825-830，Elsevier-Academic Press，2004.