

## 周閉経期女性におけるサイトカイン動態に関する研究

周閉経期には急激なエストロゲン減少にともない、いわゆる更年期障害としてほてりやのぼせといった血管運動神経症状、抑うつや易疲労感などの精神神経症状などがみられる。しかし、これらの原因は十分に解明されていない。卵巣機能の低下によるエストロゲンの減少によって、ノルエピネフリン、プロスタグランジン、カテコールエストロゲン、カルシトニン遺伝子関連蛋白などを介した可能性も考えられているが、明確にされていない。我々はこの原因の 1 つとしてサイトカインが関係しているかどうかについて検討を行った。

### (1) 周閉経期におけるサイトカインの変化

我々は、新たに開発されたサイトカイン一括測定システム(Bio-Plex サイトカインアッセイキット)を用いて、周閉経期女性の血清中の 17 種類のサイトカインを同時に測定し、その動態を検討した。その結果、IL-6 が加齢とともに有意な正の相関を示した。また、月経および閉経状況別では、IL-2、granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)は、規則月経を有する女性に比べて閉経後 5 年未満の女性で有意に高くなり、その後減少するパターンを示した。一方、IL-4 は規則月経を有する女性に比べて閉経後 5 年以上経過した女性において有意に高いパターンを示した。これらのことから、周閉経期におけるサイトカインの変化は、その種類によって異なることを明らかにした。

### (2) 内因性エストロゲンとサイトカイン

我々は、IL-2、IL-6、IL-8、GM-CSF の 4 つのサイトカインが、血中エストラジオール濃度と有意な負の相関関係を示すことを明らかにした。

### (3) ホットフラッシュとサイトカイン

我々は、ホットフラッシュの程度を FDA の基準により、mild、moderate、severe に分類し、サイトカイン濃度との関係を検討した。その結果、severe なホットフラッシュを有する女性ならびに両側卵巣摘出後女性においては、IL-8、macrophage inflammatory protein (MIP)-1、IL-6 の値が、ホットフラッシュがみられない女性に比べて有意に高いことがわかった。さらに、ラットでは、これらのサイトカインのうち IL-8(ラットでは Cytokine induced neutrophil chemoattractant) がホットフラッシュに関連して視床下部で産生されることを明らかにした。

### (4) 精神神経症状とサイトカイン

我々は、周閉経期女性にみられる更年期障害としての精神神経症状について Greene's score を用いて評価し、サイトカインとの関連をみたところ、不安や抑うつなどの症状を有する女性では IL-6、IL-8、IL-10 の値が有意に高いことを明らかにした。

以上のように、新しいサイトカイン測定システムを用いてサイトカインを測定することにより、周閉経期女性のサイトカインの動態が明らかになり、内因性エストロゲンとサイトカインの関係、ホットフラッシュや精神神経症状とサイトカインとの関連が明らかとなった。内分泌、神経、免疫系の間には密接なクロストークが存在し、周閉経期にみられる内分泌学的な変化は、ホットフラッシュや精神神経症状に影響するとともに、免疫系すなわちサイトカインにも影響することが考えられる。さらに、サイトカインは閉経後から増加する動脈硬化性疾患や骨粗鬆症などとの疾患とも密接に関連することも知られており、周閉経期におけるサイトカインの意義や役割を明らかにすることは、閉経以降に発生する疾患と関連する可能性があり、今後の研究が重要になると思われる。

## 文献

- 1 Yasui T, Maegawa M, Tomita J et al. Changes in serum cytokine concentrations during the menopausal transition. *Maturitas* 56: 396-403, 2007
- 2 Yasui T, Maegawa M, Tomita J et al. Association of serum cytokine concentrations with psychological symptoms in midlife women. *J Reprod Immunol* 75: 56-62, 2007
- 3 Yasui T, Uemura H, Tomita J et al. Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4805-4808, 2006