



Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women

那須, 正道

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1997-11-12

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2176

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002176>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） 那 須 正 道

（京都府）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学位記番号 博ろ第1598号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の日付 平成9年11月12日

学位論文題目 Effect of natural menopause on serum levels of IGF-I and IGF-binding proteins:relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women
 （エストロゲン欠乏が血中IGF-IおよびIGF結合タンパクに及ぼす影響；閉経前後女性の骨密度や脂質代謝との関連）

審査委員 主査 教授 千 原 和 夫

教授 馬 場 久 光 教授 丸 尾 猛

論文内容の要旨

【序 文】

女性は、閉経前後で骨代謝や脂質代謝に著明な変化を生じるが、その機序に関しては、十分に解明されているとは言えない。インスリン様成長因子（IGF-I）は、成長ホルモン（GH）の作用を一部媒介しており、また、内分泌的、局所的因子として、骨形成に重要な役割を果たしている。血中では、IGF-Iは種々のIGF結合タンパク（IGFBP）、主としてIGFBP-3と結合し、標的組織に運ばれる。血中IGF-IやIGFBP-3は加齢と共に低下し、この低下が骨量減少につながっているとの報告もあるが、閉経期における骨量低下との関連については十分に解っていない。一方、血中IGF-Iはbody mass index（BMI）やlow-density lipoprotein cholesterolと負の相関があるとの報告や、血中IGFBP-2は栄養状態と関連しているとの報告もあるが、閉経期の骨代謝や脂質代謝の変化に、血中IGF-IやIGFBPが関連しているかどうかは解っていない。そこで今回閉経との関連を明確に調べる目的で、加齢を無視できる50歳前後の女性を対象に閉経前後での血中IGF-I、IGFBP-2及び3レベルと骨代謝動態、骨密度及び脂質代謝との関連を検討したので報告する。

【方 法】

対象は骨粗鬆症検診の目的で神戸西保健所を訪れた45-55歳の女性のうちで肝腎機能が正常で栄養障害や代謝性疾患のない健康女性121例（閉経前71例、閉経後50例）である。いずれの女性も骨代謝、脂質代謝に影響を及ぼす薬剤は投与されていない。骨密度はDEXA（Aloka社DCS-600）にて橈骨遠位端1/3を測定した。血中IGF-I、IGFBP-2と3値はRIAで測定した。

【結 果】

1. 閉経前後での骨代謝、脂質代謝

閉経後群は閉経前群に比べ、骨密度は有意に低く（ $p<0.01$ ）、血中Ca、Pは有意に高かった（ $p<0.01$ ）。血中ALP、尿中Ca/Crも閉経後群で有意に高かった（ $p<0.001$ ）。脂質系については、総コレ

ステロール(T-cho)が、閉経後群で有意に高かった。(p<0.01)。

2. 血中IGF-IとIGFBPの調節機構

閉経後群は閉経前群に比べ血中IGF-Iが有意に低値(P<0.01)であった。一方、血中IGFBP-2と3は閉経前後で有意の変動を示さなかった。また、血中IGFBP-3は血中IGF-Iと有意の正相関(R=0.46)を示したのに対し、血中IGFBP-2は血中IGF-I及びIGFBP-3と有意の負の相関を示した(IGF-I, R=-0.27; IGFBP-3, R=-0.35)。これらの相関は、閉経前後の2群に分けて検討しても同様の関係を示した。

3. IGF-Iと閉経後骨粗鬆症との関連

閉経前後で血中IGF-Iが有意に低下したので、次にIGF-Iと閉経後骨粗鬆症との関連について検討した。骨密度は血中IGF-Iと有意の正の相関を示した(R=0.21)。閉経後群で年齢が有意に高値を示したため、この相関に年齢が影響を及ぼすかどうかを重回帰分析にて検討したが、年齢を考慮に入れても両者は有意の正の相関を示した。IGFBP-2及び3は骨密度と有意な相関を示さなかった。

次に閉経後年数と血中IGF-I、骨代謝動態との関連を調べた。尿中Ca/Cr比、血中ALPは閉経後1年以内に閉経前に比べ有意に高値となり(P<0.01)、また血中IGF-Iも閉経後1年以内に閉経前に比べ有意に低値となったが(P<0.01)、その後はいずれも有意な変化を示さなかった。一方、骨密度は閉経後年数と有意の負の相関を示したものの、閉経後1年以内には有意の変化を示さなかった。

4. IGFBPと脂質代謝との関連

IGFBP-2はBMIや体重と有意の負の相関を示した(BMI, R=0.44; 体重, R=0.38)。この相関は年齢を考慮に入れても有意であり、またBMIを正常範囲内(19-24kg/m²)にとっても、同様であった。一方、血中IGFBP-3は血中T-cho及び中性脂肪(TG)と有意の正の相関を示し(T-cho, R=0.20; TG, R=0.32)、この相関は年齢を考慮に入れても同様であった。

【考 察】

今回の研究では、閉経前群に比べ、閉経後群で血中Ca, P, ALP, 尿中Ca/Crが有意に高値を示し、しかも血中ALP, 尿中Ca/Crは、閉経後1年以内に急激な変化を来しており、閉経早期の骨代謝動態の亢進をあらわしているものと考えられた。血中IGF-Iは閉経後有意に低下した。血中IGF-Iは、主に肝臓で産生され、GHの分泌量を反映すると考えられている。今回の対象はいずれも肝機能は正常であり、肝機能障害が血中IGF-Iに影響を及ぼしたとは考えにくい。一方、GH分泌量は閉経後低下し、エストロゲンはGH/IGF-I系に影響を及ぼすとの報告もあり、血中IGF-Iの低下はGHの低下を反映しているものと考えられた。また、今回の研究では、血中IGF-Iは骨密度と正の相関を示した。しかも、血中IGF-Iの低下は、血中ALPや尿中Ca/Crなどの骨代謝動態の変化と同様に、閉経後1年以内に起こり、その後骨密度の低下をきたした。最近閉経後骨粗鬆症の発症機序におけるIL-1やIL-6の役割が注目されているが、今回の結果より閉経後骨粗鬆症の発症に血中IGF-Iの低下も関与することが示唆された。

IGFBP-2は、IGFBP-3が十分量ないときに、それを補うようにIGFと結合すると考えられており、今回の研究でIGFBP-2がIGF-IやIGFBP-3と負の相関を示したのはこの事を反映したものと思われる。また、IGFBP-2は神経性食思不振症などの低栄養状態で増加し、その改善と共に、正常値に戻ると言われている。今回、血中IGFBP-2はBMIや体重といった体格を反映する指標と負の相関を示した。血中IGFBP-2は、インスリンにより調節を受けるため、今回の相関は一部インスリンが関与している可能性も考えられる。

IGFBP-3は、若年期にはGHの分泌量を反映すると考えられるが、年齢を重ねるとGHよりIGF-Iと強く相関するとの報告がある。今回血中IGF-Iと血中IGFBP-3が強い正の相関を示したのはこのためと思われる。また、今回の研究では、血中IGFBP-3は血中T-cho、中性脂肪と有意の正の相関を示した。これまでの報告で、GHは血中T-Choと負の相関があるとされているため、このIGFBP-3と脂質との相関にGHが関与しているとは考えにくい。今回の検討では、血中IGF-Iも脂質系と相関を示さないことより、閉経時期における血中IGFBP-3と脂質との相関は、GH/IGF-I系とは無関係の機序による可能性が考えられるが、その詳細の解明には、今後さらなる検討が必要と思われる。

【結 論】

①血中IGF-Iの調節機構にエストロゲンが重要な役割を担っていること、②閉経後骨粗鬆症の発症に血中IGF-I低下が一部関与すること、③IGFBP-2と3が肥満や脂質代謝と関連があることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

生体における代表的な蛋白同化ホルモンである成長ホルモン（GH）やインスリン様成長因子（IGF-1）は、骨代謝や脂質代謝に深く関与している。GH作用を媒介するIGF-1は血中では種々のIGF結合蛋白（IGFBP）に結合し標的臓器に運ばれるが、骨や脂肪組織をはじめ色々な組織において局所的にも産生され、その作用は同様に局所的に産生されたIGFBPの修飾を受ける。一方、女性は閉経後急速に骨量が低下し、また高脂血症を呈することが知られているが、この変化にIGF-1やIGFBPが関与しているか否かは十分には明らかでない。そこで申請者は、閉経前後の女性を対象にして血中IGF-I、IGFBP-2及び-3値と骨代謝動態、骨密度及び脂質代謝との関連を調べた。対象は骨粗鬆症検診を受けた121名の健康女性で年齢45～55歳（閉経前71名、閉経後50名）であった。閉経後群は閉経前群にくらべ骨密度は有意に低く、血中Ca、P、Alp値および尿中Ca/Cr値は有意に高く、閉経早期の骨代謝動態の亢進をあらわしていた。一方、血中IGF-I値は閉経後群で有意に低下していた。血中IGF-1の起源は、主に肝臓と考えられており、その濃度はGH分泌量を反映するといわれている。エストロゲンはGH/IGF-1系に促進的に作用しており閉経時のエストロゲンの低下がGHおよびIGF-1産生を低下させたと考えられた。IGF-1と閉経後骨粗鬆症との関連をみるために骨密度との相関を調べた所、血中IGF-1は骨密度と有意に正の相関を示した。さらに重回帰分析で調べたところ、年齢を考慮に入れてもIGF-1と骨密度には正の相関がみられ両者間の緊密な関係が明確になった。次に閉経後年数と血中IGF-1、骨代謝動態との関連を調べたところ、尿中Ca/Cr比、血中Alp値は閉経後1年以内に閉経前にくらべ有意に高くなり、また血中IGF-1値の低下も閉経後1年以内に起こり、その後は有意な変化を示さなかった。すなわち、閉経後1年以内におこる骨代謝動態の亢進にはIGF-1が深く関与していると考えられた。一方、骨密度は閉経後1年以内には有意な変化はなかったが閉経後年数がたつにつれ減少していた。血中IGFBP-2と-3は閉経前後で有意の変動を示さなかったが、IGFBP-2はBMIや体重など体格を表す指標と有意な負の相関を示し、IGFBP-3は血中IGF-1および総コレステロール、中性脂肪と有意な正の相関を示した。また、血中IGFBP-2は血中IGF-1及びIGFBP-3と優位な負の相関を示した。IGFBP-2はIGFBP-3が不足している時、それを補うようにIGF-Iに結合すると考えられており、IGFBP-2と-3が負の相関を示したのはこの仮定に矛盾しない。IGFBP-3は、若年期にはGH分泌量を反映すると考えられるが、年齢を重ねるとIGF-1との相関が強

くなると報告されている。本研究でIGF-1とIGFBP-3が強い正の相関を示したことも矛盾はしない。一方、GHは血中総コレステロールとは負の相関があると報告されているが、今回の研究では血中IGFBP-3は血中総コレステロールと中性脂肪値に対して正の相関を示した。IGFBP-3値はGH分泌量に依存するとすれば、これらの結果は矛盾しており、閉経期の脂質代謝には、GH/IGF-1/IGFBPs系以外の因子が大きく関与している可能性を考慮しなければならない。以上、本研究は、閉経期女性の骨代謝および脂質代謝についてGH/IGF-1/IGFBP-2および-3の意義を研究したものであるが、従来ほとんど知られていなかったIGF-1の役割について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者には、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。