

審査の結果の要旨

氏名 小林 恒文

女性が性成熟期から老年期へ移行する時期を更年期と呼び、この時期に自覚される症状のうち、器質的疾患の裏付けに乏しい不定愁訴症候群を更年期障害と言う。更年期障害には多彩な症状が含まれるが、最も代表的な症状は、顔面紅潮、胸部発汗などを伴う「ほてり感」、即ち「Hot Flush」と呼ばれるもので、更年期婦人の半数以上が経験する。

Hot Flush の主たる原因は卵巣機能低下に基づく急激な性ホルモン、特に血中エストロゲン濃度の減少と考えられており、その発症機序は「ホルモン減少が、生殖及び体温調節機能を司る視床下部に影響を及ぼして生じる体温調節機能異常」と理解されている。しかし、発症時に観察される皮膚温上昇などメカニズムの詳細は十分には解明されていない。Hot Flush 発症メカニズムの解明には臨床症状を反映する動物モデルが有用であるが、いまだ適当なモデルがなく、これが Hot Flush 研究を停滞させる原因の一つとして考えられている。

本研究はラットを用いて新規 Hot Flush モデルを作製し、臨床病態との関連性及び薬剤の治療効果を調べることでモデルの妥当性と有用性を実証したものである。また、Hot Flush 発症時には血管作動物質の関与が推察されることから、カルシトニン遺伝子関連ペプチドに着目して、Hot Flush モデルを応用した実験系を構築し、ホルモン減少時の皮膚温調節機能を精査して Hot Flush 発症メカニズムについても新たな知見を得ている。以下に本研究によって得られた主要な知見をまとめる。

1. 新規更年期 Hot Flush モデルの構築

Hot Flush は 1 日に数回の割合で散発的に発症し、顔面や四肢末端部の皮膚温上昇を伴うことから、皮膚温上昇反応は Hot Flush の客観的指標として用いられている。そこで申請者は、更年期と同様なホルモン環境を卵巣摘除 (OVX) により惹起し、評価の指標には皮膚温を用いて新規 Hot Flush モデルを構築した。即ち OVX ラットの尾部皮膚温を手術 2 週間後に偽手術 (Sham) 群と比較し、OVX ラットでは尾部皮膚温の平均値が Sham 群に比べて有意に上昇することを発見した。この OVX ラットの尾部皮膚温上昇は、体温調節機能の観点からはヒト Hot Flush と同様に「熱放散の増大」を意味すること、また末梢部位での皮膚温上昇は知覚神経刺激により温熱感を惹起し、「ほてり」の自覚症状の形成に関与する可能性が考えられることから、モデルとして十分な妥当性を有する現象である。

次に申請者は、Hot Flush が閉経後約 2 年間に最も高い発症頻度を示すが、その後自然に減少・消失すると言われていることに着目し、上記 Hot Flush モデルと臨床病態との経

時変化について関連性を調べた。その結果、Sham 群に対する OVX 群の尾部皮膚温上昇はホルモン減少後急性期（2 ～ 7 週間後）に発症するが、その後時間経過に従い減弱することから、臨床症状と類似の経時変化を示すことを明らかにした。

更年期には卵巣機能低下によりエストロゲン及びプロゲステロン（PRG）の性ホルモンが減少するため、Hot Flush 発症へ両ホルモンの関与が推察される。申請者は Hot Flush モデルにおいて 17β -エストラジオール（E2）及び PRG の予防効果を調べることで、病態発症への両ホルモンの関与を調べた。その結果、Hot Flush モデルはエストロゲン減少に基づく反応であるが、プロゲステロンの役割は小さいことを明らかにした。

続いて申請者は Hot Flush モデルにおける E2 の治療効果を調べた。その結果、OVX ラットの尾部皮膚温上昇は、Sham 群に対する有意な上昇がみられた手術 2 週間後からの E2 投与により完全に抑制されることを明らかにし、臨床でのエストロゲン補充療法の有用性を実験的に裏付ける成績を得た。

2. Hot Flush 発症メカニズムに関する研究

Hot Flush 発症時の皮膚温上昇は著明な血流増加を伴うことから、病態発症には血管作動物質の関与が推察される。カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）は強力な血管拡張作用を有する生理活性物質であり、ヒトに CGRP を静脈内投与した報告では Hot Flush 発症時と酷似した皮膚温上昇が観察されていることから、申請者は Hot Flush 発症に CGRP が関与する可能性を最初に着想した。

その後、申請者の共同研究者であった陳（癌研）らは臨床研究において、Hot Flush 発症時には血中 CGRP 濃度が著明に上昇することを明らかにし、CGRP の分泌亢進が Hot Flush 発症に寄与することを示した。しかし、Hot Flush 患者では皮膚温上昇を惹起する刺激に対して過敏に反応すると言われていることから、CGRP による皮膚温上昇に対して反応性が亢進している可能性も考えられる。そこで申請者は、雌性ラット尾部皮膚温測定系を用いて、CGRP による皮膚温上昇反応を検出する系を構築し、この CGRP による皮膚温上昇反応に対する卵巣摘除及び卵巣摘除後 E2 補充の及ぼす影響について調べた。その結果、CGRP による皮膚温上昇反応は卵巣摘除により有意に増大し、また OVX ラットの CGRP に対する反応性の増大は E2 補充により部分的に抑制される成績を得た。従って、Hot Flush の発症には CGRP の分泌亢進と同時に CGRP に対する反応性の増大も関与すること、またこの反応性の増大にはエストロゲン減少以外の機序が関与する可能性を示した。

以上、本研究は更年期 Hot Flush の臨床病態を反映した優れた新規モデルを開発すると同時に、本モデルを応用した実験系より Hot Flush の発症メカニズムについても独創的な観点から新たな知見を得た報告である。従って、本研究は病態生理学及び創薬科学の発展に多大な貢献をなすものと評価し、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。