

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域社会医療総合医学教育研究分野 氏名 佐藤 諭
(論文題目) ASSOCIATION OF SEX HORMONES WITH NEUTROPHIL FUNCTION IN THE GENERAL POPULATION (一般住民における性ホルモンと好中球機能との関係)	
(内容の要旨) 【背景】 感染症や自己免疫疾患免疫、そして悪性腫瘍など免疫が関与する疾患には性差が存在することが指摘されている。この原因としてエストロゲンやテストステロン等性ホルモンの影響が指摘されている。免疫機構は自然免疫と獲得免疫の2つに大別され、性ホルモンとリンパ球を中心とした獲得免疫の関係を調査した先行研究は多いが、自然免疫との関係を調査した研究は少ない。また、性ホルモンは性別、月経周期、閉経の影響を強く受けるが、それらを考慮した疫学研究はみられない。本研究では、弘前市岩木地区の一般住民を対象に、性ホルモンと代表的な自然免疫機構である好中球機能との関係を疫学的に調査・検討した。 【方法】 2014年度岩木健康増進プロジェクトに参加した一般住民 1167 名のうち、悪性腫瘍、免疫疾患、婦人科疾患、糖尿病の既往のある者、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、性ホルモン剤服用者、妊娠・授乳中の女性、月経が不規則な未閉経女性、性ホルモン測定下限値未満の者を除外した 540 名(男性 358 名、未閉経女性 139 名、閉経後女性 43 名)を対象とした。対象者を男性、月経 14 日目以下の未閉経女性、月経 15 日目以降の未閉経女性、閉経後女性の 4 群に区分した。各々の群で好中球機能(平常時活性酸素種(ROS)産生量、異物投与時活性酸素種(ROS)産生量、食食能)と年齢、BMI、運動習慣、pack-year、アルコール摂取量との関係を Spearman の順位相関検定および Mann-Whitney <i>U</i> test により検討した。続いてエストラジオールおよびテストステロンと好中球機能(平常時 ROS 産生量、異物投与時 ROS 産生量、食食能)との関係を重回帰分析で検討した。重回帰分析では、好中球機能と有意な関係が認められた年齢、BMI、運動習慣、pack-years を調整項目とした。なお、平常時 ROS 産生量は生体への酸化ストレスを反映し、異物投与時 ROS 産生量および食食能は好中球の異物除去能を反映するとされている。 【結果】 Spearman の順位相関検定では異物刺激時 ROS 産生量と pack-year が正の相関関係を認め、閉経後女性においては、食食能と年齢、BMI との間に負の相関関係を認めた。Mann-Whitney <i>U</i> test では月経 15 日目以降の未閉経女性において、運動習慣がある群はない群に比べ、平常時 ROS 産生量が高値であった。 性ホルモンと好中球機能との関係では、男性では、エストラジオールと平常時 ROS 産生量との間に負の相関関係を認め、テストステロンと異物投与時 ROS 産生量および食食能との間には正の相関関係を認めた。一方、女性では未閉経女性全体では性ホルモンと好中球機能との間には関係はみられなかったが、月経 15 日目以降ではエストラジオールとテストステロンはいずれも平常時 ROS 産生量との間に負の相関関係を認めた。月経 14 日目以下の未閉経女性と閉経後女性では関係がみられなかった。	

【考察】

本研究では、男性と月経 15 日目以降の未閉経女性では性ホルモンと好中球機能との間に関係を認める一方、月経 14 日目以下の未閉経女性と閉経後女性では関係を認めなかった。グループ間で結果が異なる要因としてゴナドトロピンの影響が考えられた。ゴナドトロピンである **Luteinizing hormone(LH)**と **follicle stimulating hormone(FSH)**は脳下垂体から分泌され、エストロゲンやプロゲステロンの産生と分泌に関わる。一方で、ゴナドトロピンは好中球機能にも影響を及ぼし、**LH** と **FSH** はいずれも好中球の **ROS**を増加させるとも報告されている。ゴナドトロピンは月経周期の前半では増加し、月経周期後半では低下する等月経周期で変動する。また、閉経後は女性ホルモン低下による **negative feedback**によりゴナドトロピンは高値となり、男性のゴナドトロピンは女性に比べ低い。月経 14 日目以下の未閉経女性と閉経後女性ではゴナドトロピンが他の群に比べ高値であるため、性ホルモンと好中球機能の関係が描出されづらかった可能性が示唆された。エストラジオールとテストステロンはいずれも酸化ストレスを低下させる作用があると報告されているが、その機序のひとつとして好中球からの平常時 **ROS**産生能の低下作用がある可能性が考えられた。

また、男性においてはテストステロンと好中球の異物除去能を反映する異物投与時 **ROS**産生量および貪食能との間に正の相関関係を認めた。性ホルモンと好中球の異物除去能との関係は先行研究においても一定の見解が得られておらず、本研究結果も多くの先行研究と異なっていた。研究間での結果の相違は血液中のサイトカイン等の影響によると考えられ、今後の検討課題と思われた。

【結語】

本研究よりエストラジオールとテストステロンはいずれも、好中球の平常時 **ROS**産生量を低下させ、テストステロンは異物投与時 **ROS**産生量および貪食能を増加させた。さらに、性ホルモンと好中球機能との関係は性別だけでなく、女性においては月経周期や閉経の影響も受けることが示唆された。