

ヒト女性における性周期に伴う HDL-コレステロール, その他の血清脂質の変動

跡見 順子* 深代 泰子**

* 東京大学教養学部

** 鹿屋体育大学

The Variations of HDL-Cholesterol and Other Serum Lipids, Related to Menstrual Cycles in Human Females.

Yoriko, Atomi* and Taiko Ichikawa**

* Department of Sports Sciences, College of Arts and Sciences, University of Tokyo

** Kanoya Physical Education College.

Abstract

The purpose of this study was to investigate the variations of HDL-Cholesterol (HDL-C) and serum lipids, related to menstrual cycles in human females. Four healthy adult females were volunteered to participate in this experiment, HDL-C, total cholesterol (T-C), serum triglyceride (STG) and lipoprotein fractions (by cephalose electrophoresis) were determined of 2 to 3 cycles per one female. Blood sampling was done after 12-h fasting 2 days a week. Two females showed higher HDL-C/T-C ratio in luteal phase compared to follicular phase every cycles. Other two females showed the same tendency although in not all cycles. The values of STG were lower in luteal phase, corresponding the changes of HDL-C/T-C ratio. A significant positive relation between HDL-C concentration and HDL-C/T-C ratio, and a significant negative relation between STG or T-C and the HDL-C/T-C ratio were observed in the samples of the same subjects. From these results it is shown that relatively higher ratio of HDL-C/T-C in luteal phase may be related to the relatively lower concentration of STG and/or T-C and higher HDL-C in the same phase, in human female subjects.

Table 1. Age, body fat and menstrual cycle for each subject.

Subject	Age (years)	Body fat (%)	Menstrual cycle (days)
A	23	23	30-32
B	25	19	29-30
C	30	18	28-29
D	25	21	28-30

Subject	Follicular phase (days)	Luteal phase (days)
A	17-18	19-11
B	11-12	17-19
C	10-11	17-19
D	15-16	18-11

Subject	Follicular phase (days)	Luteal phase (days)
A	12.5 ± 0.4	10.8 ± 0.2
B	12.5 ± 0.4	11.1 ± 0.2
C	12.5 ± 0.4	11.1 ± 0.2
D	12.5 ± 0.4	11.1 ± 0.2

Values are mean ± S.D. Values in parentheses are C.V. Obtained samples in each subject are 12, 19, 24 and 25 days for subj. A, B, C and D.

1. 研究目的

女性の性周期に伴い、女性ホルモンであるエストロジェン、プロジェステロンは周期的に変化する。これらのホルモンは、特に肝及び脂肪組織での脂質の代謝に影響を及ぼしている。女性は男性に比べ体脂肪が多いにもかかわらず、抗冠動脈疾患の因子の一つである HDL コレステロールが、男性に比べて高い³⁾のもこの女性ホルモンの影響であることが推定されている。

卵巣を摘出したラットへのエストロジェン及びプロジェステロンの投与実験では、両ホルモンが、体重、食欲、脂肪組織のリポプロテインリパーゼ (LPL) 活性、血清中性脂肪値 (STG) 値にかなり異った影響を与えることが明らかにされている。⁴⁾ 即ちエストロジェンは肝での脂肪分解を亢進し、脂肪組織での合成を低下させ血清 TG 値を上げる。プロジェステロンは、エストロジェンによる前処置の後のエストロジェンとの同時投与で、逆に脂肪分解を低下させ、脂肪組織での合成を亢進し、血清 TG 値を下げる。これらの脂肪代謝への女性ホルモンの影響は当然 LDL 代謝、HDL コレステロール代謝に影響を与えていると考えられる。しかしヒトを対象としてこれらの点を明らかにした研究はほとんどない。

そこで本研究では正常な月経周期を有するヒト女性 4 名を対象として、月経周期に伴う HDL コレステロールを中心とした血中脂質の変化について検討を行った。

2. 研究方法

被検者は 23~35 歳の基礎体温で正常な月経周期を示す健康な女子 4 名である。表 1 に被検者の体脂肪率、月経周期、卵胞期、黄体期の変動巾を示した。採血は 1 週間に 2 日の割合で 1~3 周期継続した。月経及び排卵日は基礎体温で確認した。採血は 12 時間以上の絶食の後、早朝空腹時に行った。総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪は酵素法、HDL 分画の分離は硫酸デキストラン-塩化マンガン法で行った。セルロースアセテート膜を用いて電気泳動を行い、 α , β , pre β のリポ蛋白 3 分画を分離し Oil red O により染色し、デントメーターで各分画比率を計測した。体脂肪量は水中体重秤量法、残気量は Rahn et al. の窒素希釈法で測定した。

3. 結果

表 2 に各被検者ごとの全採血日の血清脂質及び

Table 1. Age, body fat and menstrual cycle for each subject.

	Age (years)	Fat (%)	Menstrual Cycle	Menstruation -Ovulation (days)	Ovulation- premenst. (days)
A	23	23	30-32	13-14	17-18
B	25	19	29-30	17-19	11-12
C	30	18	28-29	17-19	10-11
D	35	21	28-30	13-14	15-16

Table 2. Serum lipids and lipoprotein for each subject.

Subj	Hb (mg/dl)	Serum protein (mg/dl)	T. Chol. (mg/dl)	HDL- Chol. (mg/dl)	HDL-Chol/Total Chol Ratio (%)	T-Chol Ester Ratio (%)	TG (mg/dl)	β (LDL) (%)	pre- β (VLDL) (%)	α (HDL) (%)
A	13.9±0.5 (3.4)	7.8±0.3 (4.3)	257±27 (10.3)	72±5 (6.7)	28.1±3.1 (11.0)	76.9±3.6 (4.6)	99±18 (18.5)	47±8 (17.3)	24±10 (41.4)	29±4 (14.8)
B	13.8±0.5 (3.7)	6.8±0.3 (3.7)	162±10 (6.4)	58±3 (5.4)	35.8±2.7 (7.5)	73.1±2.1 (2.9)	70±7 (10.0)	49±6 (12.0)	13±6 (47.4)	38±6 (15.3)
C	13.1±0.4 (3.0)	7.5±0.3 (3.6)	181±16 (9.0)	79±5 (6.9)	43.2±3.5 (8.2)	73.1±2.4 (3.3)	70±10 (14.0)	47±2 (5.2)	10±3 (30.8)	43±2 (3.7)
D	12.5±0.4 (2.9)	6.8±0.2 (3.5)	213±11 (5.1)	54±4 (7.1)	25.3±2.3 (9.0)	71.1±4.1 (5.8)	80±11 (13.0)	55±6 (11.0)	14±7 (53.8)	31±4 (14.4)

Values are mean±S.D.. Values in () are C.V.. Obtained samples in each subject are 12, 19, 24 and 22 days for subj. A, B, C and D.

リポ蛋白分画の平均値及び標準偏差 (SD) を示した。血清脂質, リポ蛋白分画ともに個人内でいずれも変動巾が大きく, 総コレステロール (T-C) は被検者 A, B, C の順に 162~219, 150~190, 190~233 mg·dl⁻¹ であり, 同一個人内で 30~40 mg·dl⁻¹ の変動巾があった。HDL-C は同様に順に 66~92, 52~65, 46~59 mg·dl⁻¹ で, 同一個人内では 13~26 mg·dl⁻¹ であった。性周期に伴う HDL-C, HDL-C/T-C 比の変動を個人別に図 1 に示した。排卵日を 0 にして 2~3 周期を比較した (時間の経過は○→△→●の順である)。HDL-C は各周期によって個人内でも幾分水準が変わる傾向がみられた。また卵胞期で低く, 黄体期で高くなる周期とほとんど変化のみられない周期があった。また個人によってその傾向がみられる者とみられない者に分れた。HDL-C/T-C 比は被検者 A 及び D では毎周期, 被検者 B と C ではその傾向がみられる時とみられない時があり, 一定しなかった。

同一個人内で HDL-C/T-C 比と他の脂質分画との相関を求めると (図 2), 全員で有意な相関がみ

られたのは T-C との関係であった。特に Subj. A では $r = -0.809$ ($P < 0.001$) と最も相関が高かった。また HDL-C/T-C 比と HDL-C との間には Subj. D で $r = +0.820$ ($P < 0.001$) との高い相関がみられたが, Subj. A では有意な関係はみられなかった。

これらの HDL-C/T-C 比と脂質分画の間の有意な相関が性周期の影響を受けているかどうかを明らかにするために, 各測定値を被検者ごとに卵胞期と黄体期に分けてその分布をみた (図 3)。HDL-C/T-C 比に周期性のみられない周期の測定値は ×印で区別した。被検者 A と D では全測定値を, 被検者 B と C では 1 周期のみを分けてプロットした。被検者 A では T-C が顕著な差を示した。被検者 D では T-C よりむしろ STG 及び HDL-C の方の差が顕著であった。被検者 B と C でも HDL-C/TC に差のみられた周期の時の STG, T-C 値は卵胞期に高く黄体期で低かった。

電気泳動で分画した α 分画は中性脂肪と負の有意な ($r = -0.657$, $P < 0.001$), HDL-C/T-C 比と $r = 0.748$ ($P < 0.001$) の有意な相関がみとめられ

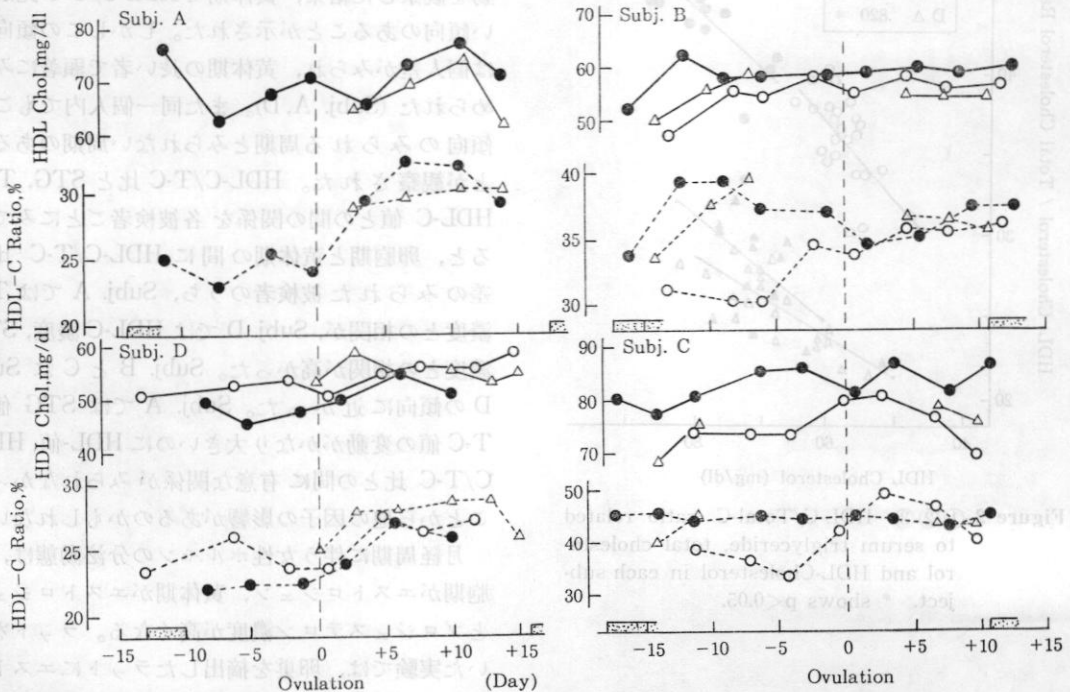


Figure 1. The changes of HDL-Cholesterol and HDL-Cholesterol/Total Cholesterol ratio corresponding to menstruation cycle for four subjects. shows menstruation.

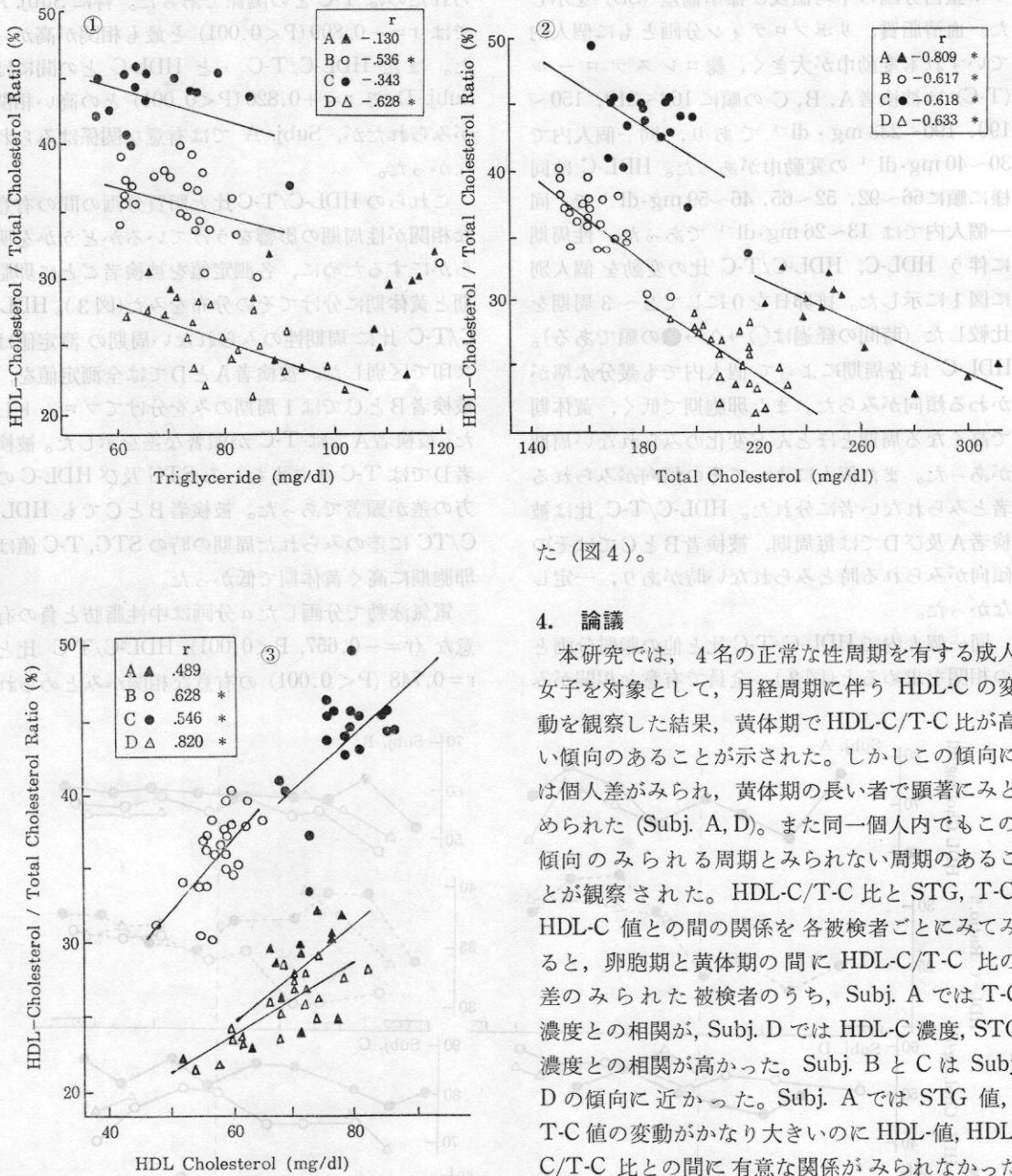


Figure 2-①②③ HDL-C/Total-C ratio related to serum triglyceride, total cholesterol and HDL-Cholesterol in each subject. * shows $p < 0.05$.

た (図4)。

4. 論議

本研究では、4名の正常な性周期を有する成人女子を対象として、月経周期に伴う HDL-C の変動を観察した結果、黄体期で HDL-C/T-C 比が高い傾向のあることが示された。しかしこの傾向には個人差がみられ、黄体期の長い者で顕著にみとめられた (Subj. A, D)。また同一個人内でもこの傾向のみられる周期とみられない周期のあることが観察された。HDL-C/T-C 比と STG, T-C, HDL-C 値との間の関係を各被検者ごとにみてみると、卵胞期と黄体期の間に HDL-C/T-C 比の差のみられた被検者のうち、Subj. A では T-C 濃度との相関が、Subj. D では HDL-C 濃度、STG 濃度との相関が高かった。Subj. B と C は Subj. D の傾向に近かった。Subj. A では STG 値、T-C 値の変動がかなり大きいのに HDL-値、HDL-C/T-C 比との間に有意な関係がみられなかったことから他の因子の影響があるのかもしれない。

月経周期に伴う女性ホルモンの分泌動態は、卵胞期がエストロジェン、黄体期がエストロジェンとプロジェステロン濃度が高くなる。ラットを用いた実験では、卵巣を摘出したラットにエストロジェンを投与すると脂肪組織の LPL 活性は低下する。¹⁾ 同様にエストロジェンを投与したラット

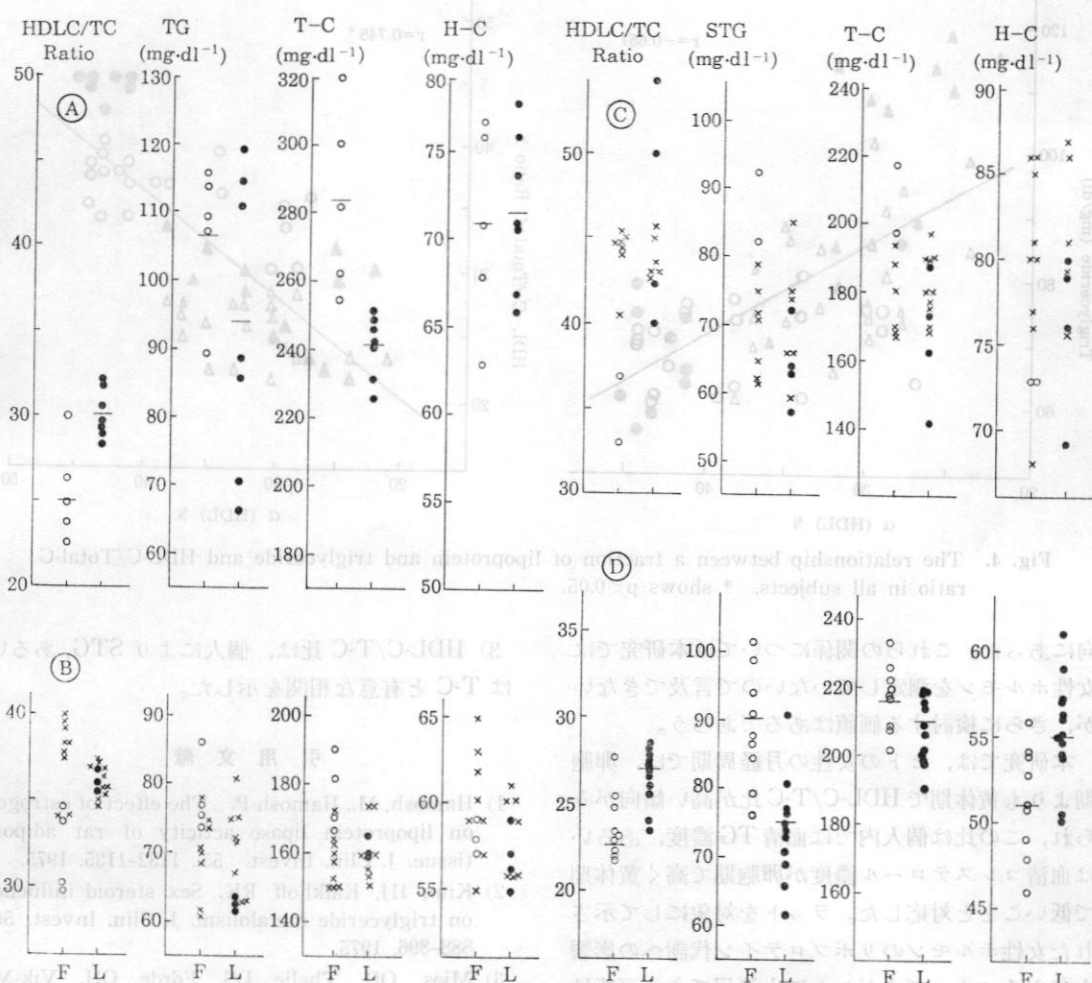


Figure 3. Distribution of HDL-C/T-C Ratio, serum triglyceride, total and HDL cholesterol in follicular and luteal phase, respectively, in each subject. Open and closed circles are for follicular and luteal phase, respectively, in which the difference of HDL-C/T-C-Ratio was found. Cross mark was for each phase, in which its difference can not be found.

に同時にプロジェステロンを投与すると脂肪組織のLPL活性が上昇する^{1,6)}。LPL活性は細胞内脂質分解と相反的な関係にあり⁴⁾、脂肪の蓄積を亢進する。脂肪組織のLPL活性は血中HDL-Cと正の有意な相関を示す⁵⁾。またエストロジェンは肝のTG産生を促進するので、脂肪組織のLPL活性の低下と相俟って血清TG値を上昇させる²⁾。これに対しエストロジェン投与後、プロジェステロンと同時に投与すると肝のTG産生は低下し、脂肪組織のLPL活性の上昇と相俟って血清TG値を減少させる。これらのホルモンのリポプロテイン

代謝への影響を考慮すると、本研究で血清TG値あるいはT-C値とHDL-C/T-C比あるいはHDL-C濃度が個人内で負の有意な相関を示したことは、同一被検者内で卵胞期と黄体期で顕著な差がみられたことから、リポプロテイン代謝への女性ホルモンの影響を推定することができるであろう。HDL-CあるいはHDL-C/T-C比とこれらの他の血清脂質濃度との関係は異った個人を一諸にすると必ずしもよい相関はえられない(図2)。またHDL-C/T-C比が月経周期で顕著に変化した者はその比が必ずしも高くなく、逆にやや低い傾

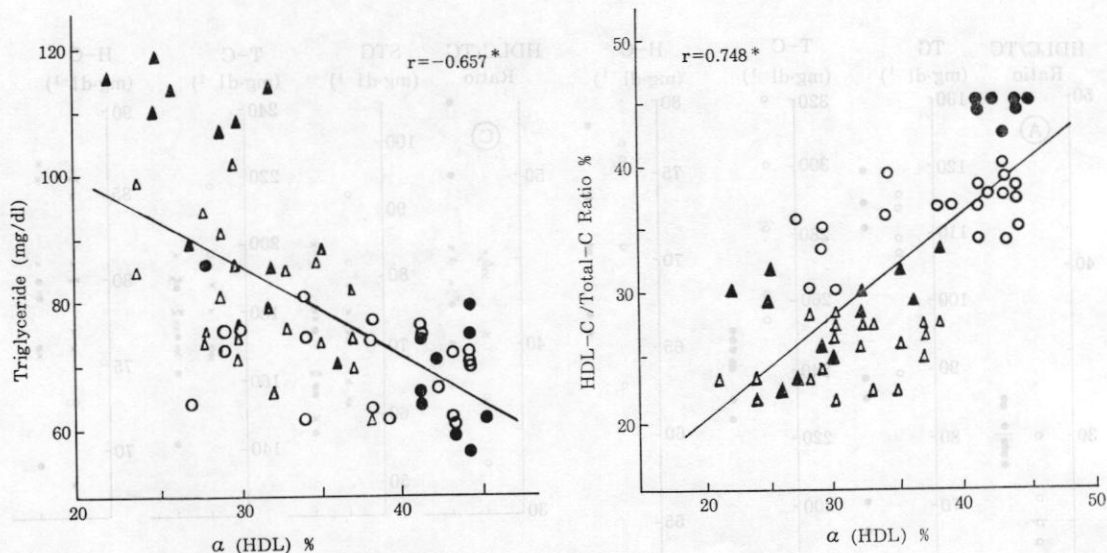


Fig. 4. The relationship between a fraction of lipoprotein and triglyceride and HDL-C/Total-C ratio in all subjects. * shows $p < 0.05$.

向にあった。これらの関係については本研究では女性ホルモンを測定していないので言及できないが、さらに検討する価値はあるであろう。

本研究では、ヒトの女性の月経周期では、卵胞期よりも黄体期で HDL-C/T-C 比が高い傾向がみられ、この比は個人内では血清 TG 濃度、あるいは血清コレステロール濃度が卵胞期で高く黄体期で低いことと対応した。ラットを対象にして示された女性ホルモンのリポプロテイン代謝への影響を与えるメカニズムがヒトにも適用できる可能性は否定されなかった。個人差、個人内の周期による差もあるがヒトにおいても女性ホルモンの脂質代謝への影響はかなり大きいものと推定された。

まとめ

本研究では、正常な月経周期を有する 4 人の健康な成人女子を対象として、月経周期に伴う HDL-コレステロールおよびその他の血清脂質の変動について検討した。1 人につき 2~3 周期にわたり週 2 日、12 時間以上の絶食の後、早朝採血を行った。その結果、次のことが明らかとなった。

- 1) HDL-C/T-C 比は黄体期で高い傾向がみられた。
- 2) STG 値も HDL-C/T-C 比の変動と対応して、黄体期で低値を示した。

3) HDL-C/T-C 比は、個人により STG、あるいは T-C と有意な相関を示した。

引用文献

- 1) Hamosh, M., Hamosh P. The effect of estrogen on lipoprotein lipase activity of rat adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 55: 1132-1135, 1975.
- 2) Kim, HJ, Kalkhoff RK. Sex steroid influence on triglyceride metabolism. *J. Clin. Invest.* 56: 888-896, 1975.
- 3) Mjøs, OD, Thelle DS, Førde OH, Vik-Mo H. Family study of high density lipoprotein cholesterol and the relation to age and sex. *Acta. Physiol. Scand.* 201: 323, 1977.
- 4) Nestle PJ, Austin W. Relationship between adipose lipoprotein lipase activity and compounds which affect intracellular lipolysis. *Life Sci.* 8: 157-164, 1969.
- 5) Nikkilä EA, Taskinen M-R, Rehunen S, Haröner M. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners: relation to serum lipoproteins. *Metabolism* 27: 1661-1671, 1978.
- 6) Sleingrimsdottir L, Brasel JA, Greenwood MRC. Hormonal modulation of lipoprotein lipase may alter food intake in rats. *Am. J. Physiol.* 239 (Endocrinol. Metab.): E 162-E 167, 1980.
- 7) Wade GN, Gray JM. Theoretical review. Gonadal effects on food intake and adiposity. A metabolic hypothesis. *Physiol. & Behavior* 22: 583-593, 1979.