

1. 報告者氏名：佐田 晶
2. 所属施設：東京女子医科大学第二内科（帰国前後とも）
3. 留学先：Sydney, Australia
4. 留学施設：Pituitary Research Unit, Garvan Institute of Medical Research 及び Department of Endocrinology, St. Vincent Hospital
5. 指導者：Professor Ken Ho
6. 期間：2006年7月より2008年8月
7. 留学の趣旨、目的；成長ホルモンに関する研究に従事する

8-10 研究課題、成果、要点

留学期間中に従事した研究は現在も共同研究者により進行中であるため、結果の一部をここに報告します。

課題

SERMs が GH 系に及ぼす影響についての検討

背景

成長ホルモン（GH）は成人における体組成の重要な調節因子であるが、その作用機序に性ホルモンが影響を及ぼすことが知られている。

Estrogen は経口投与された場合は血清 IGF-I、脂肪酸化及び蛋白新生を抑制し、除脂肪体積の減少及び体脂肪の増加につながる。男性では testosterone は GH 分泌を促進するが、その作用には testosterone の estrogen への変換が必要とされる。Selective estrogen receptor modulators (SERMs) は estrogen 受容体に結合し組織特異的に estrogen の agonist や antagonist として作用する。Tamoxifen は乳腺組織において antagonist として作用することより乳癌治療薬として臨床応用されている。

目的

GH 体系において性ホルモンが影響を及ぼすことは報告されているものの、その機序に関しては明らかになっていない。そこで、性ホルモンの作用機序を解明する一助として SERMs の一つである tamoxifen を用いて GH の分泌と作用に関する検討を行った。

方法

閉経後健常女性 10 人（50–65 歳）を対象に、tamoxifen 10mg/day 及び 20mg/day をそれぞれ 2 週間投与した。Tamoxifen 各容量投与前後に arginine 負荷による GH 反応の評価、IGF-I、SHBG (sex hormone binding globulin) の測定を行った。

結果

Tamoxifen 20mg 投与後に arginine 負荷後の GH 頂値の有意な低下が認められた (13.6 ± 4.4 vs 4.2 ± 1.4 mIU/L)。Tamoxifen 10mg では有意な GH 分泌の低下はなかった。IGF-I 値も同様に高容量 tamoxifen 投与のみで有意な低下が認められた (16 ± 1.6 vs 12.3 ± 1.6)。SHBG は tamoxifen の容量に依存して上昇した ($24 \pm 6\%$, $30 \pm 6\%$)。

考察

閉経後女性において、tamoxifen は arginine 負荷後の GH 分泌を減じ、血中 IGF-I を低下させた一方、SHBG を上昇させた。SHBG は estrogen sensitive hepatic protein であり estrogen の経口投与による肝臓への agonist 作用で上昇することが知られている。SHBG の上昇は tamoxifen が肝臓へ agonist 様に作用したことを示唆し、これは IGF-I の肝臓での生成低下を意味する。

Tamoxifen 投与後に IGF-I 低下したことによる GH 系への negative feedback の減少にも関わらず、GH 分泌が低下したということは、tamoxifen が中枢性に GH 分泌を抑制したことが示唆される。

まとめ

健常女性において GH の中心性制御に女性ホルモンが影響を及ぼすことを証明した初めての研究であり、性ホルモンの GH 動態への複雑な作用機序を解明する一助として有用な研究であると考えられる。

11. 感想

Garvan Institute of Medical Research は美しいシドニーの中心地より徒歩で 20 分ほどのところにあり、世界各国より研究者が集まる国際色豊かな研究機関でありました。通りをはさんで歴史ある St. Vincent Hospital があり、そこで働く多くの医師が臨床の傍ら Garvan Institute で研究活動にいそんでいました。Garvan Institute では臨床、基礎研究いずれも活発で、研究者たちの発表、意見交換会、各部署間での交流も活発でありました。

恵まれた環境のなかで 2 年間の充実した研究生活を過ごせたこと、多くの友人を得られたことは大変素晴らしい経験でありました。助成をいただきました成長科学協会及び関係者の皆様に心より感謝いたします。どうもありがとうございました。