

# 高 LH 環境は FSH 誘導性の卵胞発育を抑制する

## —アジア系女性に典型的な non-obese PCOS の病態解明を目指して—

折坂 誠

福井大学医学部産科婦人科

### はじめに

多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome; PCOS) は、①「両側卵巣に多数の小卵胞を形成 (多嚢胞卵巣)」し、②「無月経・稀発月経など月経異常」、さらには③「卵巣局所の男性ホルモン (アンドロゲン) 過剰」を3大主徴とする難治性の無排卵症である。PCOS の発症頻度は性成熟期女性の約5~10%とけって低くなく、Stein と Leventhal によって初めて報告されて以来 [1], 75年以上経った現在でも排卵障害や不妊症の深刻な原因であり続ける。PCOS は多種多様な病態を包括する症候群であり、表現型の人種差も大きいことから、その病因を一元的に説明するのは著しく困難とされる。本稿では、PCOS の診断基準に関する歴史的変遷を概説したうえで、日本を含めたアジア系女性で高頻度にみられる肥満を伴わない PCOS (non-obese PCOS) の病態解明を目指した *in vitro* モデルの成績についてご紹介したい。

### 欧米における PCOS 診断基準の変遷

PCOS の診断基準は、北米でアンドロゲン過剰が最重視されるのに対し、ヨーロッパでは超音波検査による多嚢胞卵巣所見が重要視されてきた。

1990年に NIH が初めて提唱した診断基準では、PCOS は卵巣性アンドロゲン過剰症候群と位置付けられ、①「慢性的な無排卵・稀発排卵」、および②「アンドロゲン過剰に伴う男性化徴候 (多毛など) あるいは高アンドロゲン血症」の両者を呈するものと制定された (NIH 診断基準1990) [2]。

その後の臨床知見の蓄積に伴い、PCOS の病態や表現型がより広範にわたる可能性が指摘されるようにな

り、2003年に欧州生殖医学会 (European Society for Human Reproduction and Embryology) とアメリカ生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine) の合同ワークショップ開催に至った。そこで新たに合意された診断基準は、①「無排卵あるいは稀発排卵」、②「アンドロゲン過剰に伴う男性化徴候あるいは高アンドロゲン血症」、③「超音波検査による多嚢胞卵巣所見」の3項目のうち2項目を満たすものとされている (ロッテルダム診断基準2003) [3, 4]。

ロッテルダム診断基準2003は現在最も汎用されているが、NIH 診断基準1990からの移行 (基準緩和) に際して、①「多嚢胞卵巣とアンドロゲン過剰を呈するが排卵周期は保たれているケース」と、②「多嚢胞卵巣と排卵障害を呈するがアンドロゲン過剰は明らかでないケース」という、2つのカテゴリーが新たに追加されたことを留意しておきたい。

その後も、ロッテルダム診断基準2003に異を唱える北米のグループ (Androgen Excess Society) が、①「アンドロゲン過剰徴候 (多毛あるいは高アンドロゲン血症)」と、②「卵巣機能不全 (無排卵・稀発排卵あるいは多嚢胞卵巣)」の両者を満たすべきとする AES ガイドライン2006を再提唱するなど [5], 人種差が比較的乏しい欧米でさえ PCOS 診断基準に関する混乱は続いており、未だ意見の一致をみていないのが現状である。

### 日本産科婦人科学会が提唱する PCOS 新診断基準2007

日本を含むアジア系女性では、欧米と比較して血中のアンドロゲンレベルが低く、多毛など男性化徴候の出現頻度も低いことが以前より知られており、人種差を考慮しつつ欧米の診断基準とも矛盾しない、本邦の現状に即した PCOS 診断基準の確立が求められてきた。日本産科婦人科学会は、1993年に提唱した独自の診断基準 (日産婦診断基準1993) について、いくつかの問題点や諸外国の動向を踏まえながら再検討を重ねたうえで、2007年に新しい診断基準 (日産婦新診断基準2007) を公表して

連絡先：折坂 誠、福井大学医学部産科婦人科  
〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3  
TEL：0776-61-3111  
FAX：0776-61-8117  
E-mail: orisaka@u-fukui.ac.jp

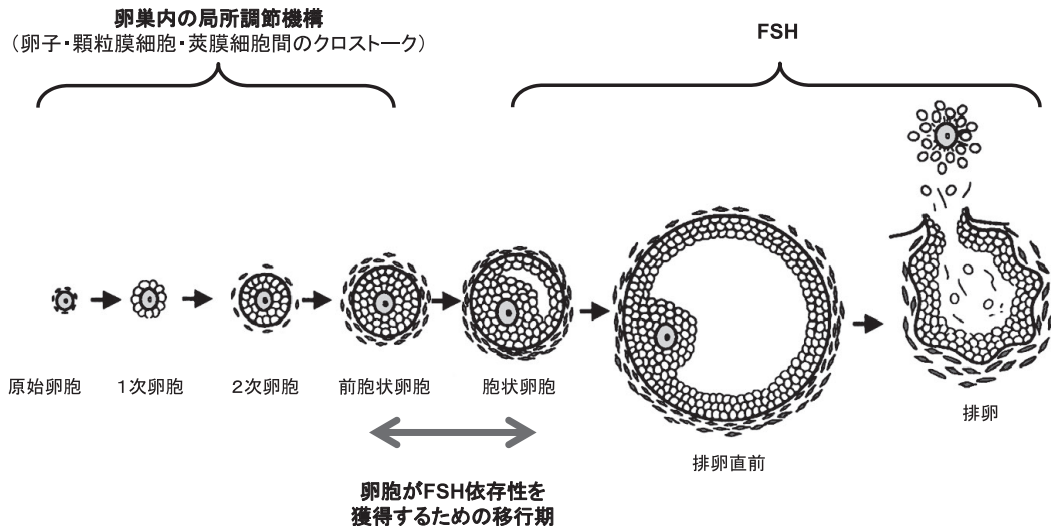


図1 卵胞発育におけるメイン制御システムの変遷

いる [6].

日産婦新診断基準2007では、①「無月経・稀発月経・無排卵周期などの月経異常」、②「超音波検査による多嚢胞卵巣所見」、③「血中アンドロゲン高値あるいは黄体化ホルモン (LH) 高値・卵胞刺激ホルモン (FSH) 正常」の3項目をすべて満たすべきとしている。この新診断基準は、ロッテルダム診断基準2003との互換性を強く意識しながらも、アンドロゲン過剰について下垂体～卵巣系のアンドロゲン活性亢進と解釈し、LH高値を男性化活性の指標に採用した点が独創的である [7]。日産婦新診断基準2007は、判定基準の設定から除外診断に至るまで細心の注意が払われており、本邦の生殖医療の現状に即した「いまの最善解」といえよう。

### 卵胞発育におけるアンドロゲンの役割

卵胞がゴナドトロピン依存性を獲得する以前の初期発育過程 (原始卵胞～前胞状卵胞) では、卵胞を構成する卵子・顆粒膜細胞・莢膜細胞の3者間のクロストークが、発育制御の main regulator であることが明らかになっている (図1)。これまで莢膜細胞由来のアンドロゲンは、顆粒膜細胞のアポトーシス誘導を介して卵胞閉鎖を促進するなど [8]、卵胞発育のあらゆるステージに対して抑制的・阻害的に作用すると考えられてきた。ところが近年、莢膜細胞で産生される至適レベルのアンドロゲンは、初期の卵胞発育を促進的に制御する重要なプレーヤーの1つであり [9]、このアンドロゲン作用を制御するのは卵子由来の成長分化因子 (GDF9) である可能性も報告されている [10]。

続く前胞状卵胞から胞状卵胞への移行期は、発育制御のメインシステムが卵巣内局所調節からゴナドトロピン (特に FSH) へと切り替わるターニングポイントであり、卵胞が FSH 依存性を獲得するうえできわめて重要なステージといえる (図1)。この前胞状卵胞から胞状卵胞への移行期に、莢膜細胞/アンドロゲン系の活性が過剰亢進した場合、(後述のように) FSH に対する卵胞の反応異常 (排卵誘発剤に対する無・低反応) につながる可能性がある。

### アジア系女性では non-obese PCOS が典型的である

PCOS における卵胞発育停止の本態は、卵巣局所における LH 作用の過剰発現と、それに伴う卵巣アンドロゲン活性の過剰亢進と考えられている。PCOS は多様な病態を包括しており、LH 作用やアンドロゲン活性が亢進する病因にも人種差があるかもしれない。すなわち、①欧米女性に典型的なインスリン抵抗性を伴う肥満型 PCOS では、高インスリン血症が卵巣局所の LH 作用を相加的に増強するのに対して、②アジア系女性に典型的な non-obese PCOS では高 LH 血症を特徴としており、卵巣局所の高 LH 環境がアンドロゲン活性の亢進をきたす可能性が推測されている。

日本産科婦人科学会の PCOS に関する全国調査では、本邦における肥満型 PCOS の頻度は26～33%であり、大半が non-obese PCOS であったと報告されている [6]。われわれが経験した PCOS 症例においても、肥満型 PCOS は2割にすぎず、non-obese PCOS が8割を占めていた。このような現状を背景に、本邦の PCOS

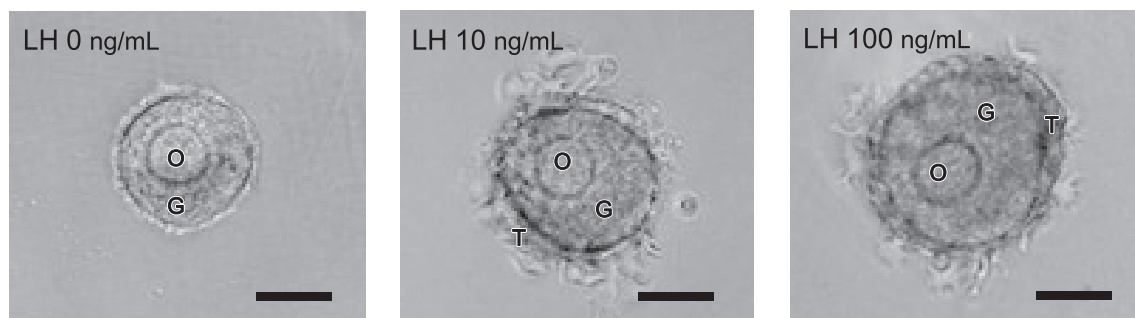


図2 LHはラット前胞状卵胞の発育を促進する  
O: 卵子, G: 顆粒膜細胞, T: 莢膜細胞, Scale bar: 100  $\mu$ m

診療に際して、欧米で強調されるインスリン抵抗性をそのままあてはめるのはいささか短絡的であり、アジア系女性に特徴的な高 LH 環境が莢膜細胞/アンドロゲン系に及ぼす（悪）影響も考慮すべきでないかと考える。

### LH は莢膜細胞のアンドロゲン産生を介して前胞状卵胞の発育を促進する

従来、初期の卵胞発育と LH の関連を調べた報告は皆無であった。そこで筆者らは、アジア系女性に典型的な non-obese PCOS の *in vitro* モデル作成を目標に、ラット卵胞培養系を高 LH 環境に曝すことにより、LH が前胞状卵胞の FSH 依存性獲得プロセスにどのような影響を及ぼすのか検討した。

幼若雌ラットの卵巢から単離した前胞状卵胞を種々の濃度の LH で刺激したところ、LH は濃度依存的に卵胞発育を促進し、前胞状卵胞を胞状卵胞サイズ (>直径 200 $\mu$ m) へ増大させた。培養卵胞を鏡検すると、顆粒膜細胞と莢膜細胞はいずれも増殖し重層化していた (図 2)。

このときのステロイド産生を調べると、LH はアンドロゲン産生とその律速酵素である 17 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼ発現を促進した。LH は前胞状卵胞の発育を促進するが、培養系にアンドロゲン受容体の特異的阻害剤を添加すると、LH 誘導性の卵胞発育は完全に抑制された。

以上の事実は、「LH 刺激によって莢膜細胞で産生されたアンドロゲンが、その卵胞発育促進効果を発揮することにより、前胞状卵胞の発育を促進した」可能性を示唆する。

ちなみに、実際の不妊治療で高齢女性に排卵誘発を試みる際、pure FSH 製剤よりも LH 成分を含む hMG 製剤の方が効果的なことは経験的によく知られている [11]。

### 高 LH 環境は FSH 受容体の発現抑制を介して FSH 依存性の卵胞発育を阻害する

前胞状卵胞を高 LH 環境で 4 日間培養すると、卵胞中の FSH 受容体の発現が抑制されていた。さらには、高 LH 環境で前培養した前胞状卵胞を FSH で刺激してみると、FSH が本来呈するはずの卵胞発育促進効果が有意に減弱していた。

これらの事実は、「LH 刺激によって前胞状卵胞が胞状卵胞サイズまで大きくなったとしても、それらの卵胞では FSH に対する反応性が減弱している」可能性を示唆する。なお LH による発現抑制は FSH 受容体に特異的であり、LH 受容体の発現は促進もダウンレギュレーションもされない。

アンドロゲンをを用いて同様な実験を行ったところ、アンドロゲンは前胞状卵胞の発育を濃度依存的に促進したが、LH 刺激でみられたような FSH 受容体の発現抑制は観察されなかった。すなわち LH が FSH 受容体発現に及ぼす影響を、莢膜細胞由来のアンドロゲン作用だけで説明するのは困難であり、LH による何らかの直接効果の存在が推測された。

### おわりに

前胞状卵胞から胞状卵胞への移行期は、発育制御のメインシステムが卵巢内局所調節から FSH に切り替わるターニングポイントであり、卵胞が FSH 依存性を獲得するうえできわめて重要なステージである。この時期に non-obese PCOS でみられるような高 LH 環境に曝されると、莢膜細胞由来のアンドロゲン作用によって前胞状卵胞から胞状卵胞への発育が促進される可能性がある。しかしながら、高 LH 環境を背景に増大した卵胞は FSH に対する通常の反応性を失っており、FSH 依存性をうまく獲得できないために、小卵胞以降の発育・成熟過程

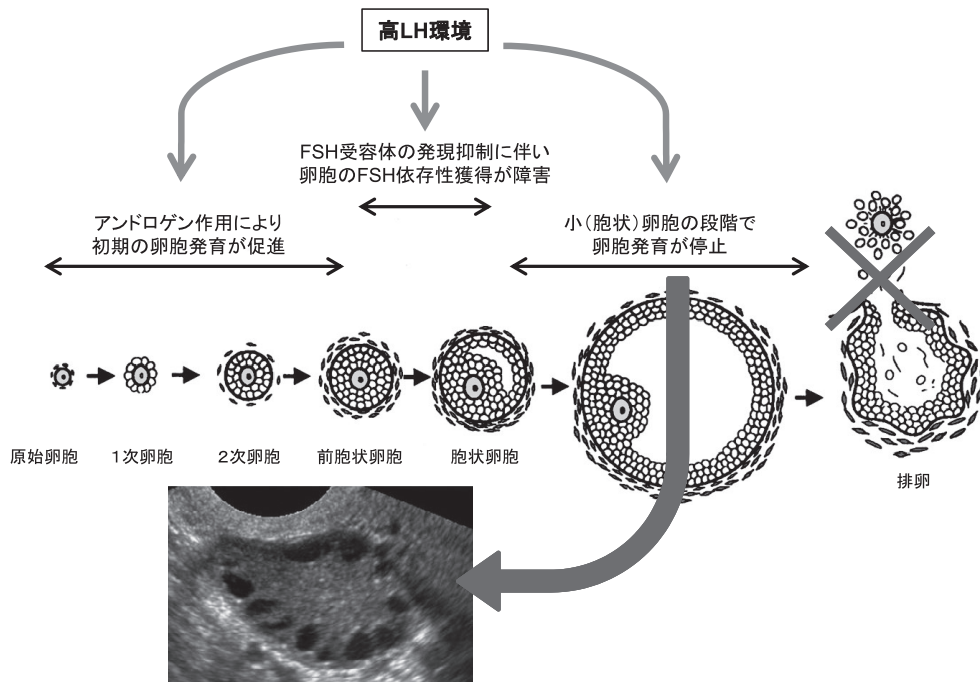


図3 Non-Obese PCOSの病態メカニズム(仮説)  
 ~高LH環境はFSH依存性の卵胞発育を抑制する~

が障害されている可能性が推測された(図3)。

PCOSでは、クロミフェンやFSH製剤になかなか反応せず、やむなくFSHを増量した途端に卵胞が5個も10個も発育してしまうという、排卵誘発剤に対するcapacityの狭さをしばしば経験する。ひょっとすると、少なくともnon-obese PCOSでは、高LH環境に伴うFSH受容体の発現抑制がこれらの誘因の1つかもしれない。

筆者らは、PCOSの主病因を「GnRHパルス分泌異常に起因する高LH血症」に求めるつもりはない。高LH血症はむしろ、何らかの理由により排卵障害とプロゲステロン分泌不全が先行し、2次的にGnRHパルス分泌の制御異常(持続亢進)に陥ったことに伴う続発性変化と考えるのが妥当であろう[12, 13]。

それでもなおnon-obese PCOSで見られるような高LH血症を放置すれば、卵巣局所の高アンドロゲン環境が増悪し、卵胞の発育障害がより深刻化するという、負のスパイラルに陥りかねない。

PCOS研究の現状について、病因はともかく、治療に結びつく病態解明と治療法の開発が要請されている[14]。今回の研究成果にもとづき、例えば「挙児希望を有するnon-obese PCOSに対して、まずプロゲステロン補充療法やエストロゲン・プロゲステロン補充療法(カウフマン療法や低用量ピルなど)を行い、血中のLH/アンドロゲンレベルを低下せしめたうえで、クロミフェンや(少量の)FSH製剤を用いて排卵誘発した方がよ

り安全かつ効果的でないか」といった治療上の工夫を模索しながら、不妊診療と基礎研究を続けている。

#### 謝辞

本稿は2011年度日本生殖内分泌学会学術奨励賞を受賞した研究についてまとめたものです。本稿の執筆の機会を与えてくださった日本生殖内分泌学会理事長 苛原 稔 教授、第16回日本生殖内分泌学会学術集会会長 宮本 薫 教授に心より感謝申し上げます。

#### 引用文献

- Stein IF, Leventhal ML (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29, 181-191.
- Zawadzki JK, Dunaif A (1992) Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds) *Polycystic ovary syndrome*. Blackwell Scientific, Boston, pp. 377-384.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19, 41-47.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81, 19-25.
- Azziz R (2006) Diagnosis of polycystic ovarian syndrome:

- The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 781-785.
6. 日本産科婦人科学会・生殖内分泌委員会（水沼英樹，苛原稔，久具宏司，堂地 勉，藤井俊策，松崎俊也）（2007）本邦における多嚢胞性卵巣症候群の診断の基準設定に関する小委員会（平成17年～18年度）検討結果報告．*日産婦会誌* 59, 868-886.
  7. 水沼英樹，藤井俊策，森 崇英（2011）多嚢胞性卵巣症候群の診断基準．森 崇英（総編集）*卵子学*．京都大学学術出版会，京都，983-995.
  8. Billig H, Furuta I, Hsueh AJ (1993) Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology* 133, 2204-2212.
  9. 森 崇英（2009）卵胞発育におけるアンドロゲンの意義．*Hormone Frontier In Gynecology* 16, 76-86.
  10. Orisaka M, Jiang JY, Orisaka S, Kotsuji F, Tsang BK (2009) Growth differentiation factor 9 promotes rat preantral follicle growth by up-regulating follicular androgen biosynthesis. *Endocrinology* 150, 2740-2748.
  11. Mohamed MA, Sbracia M, Pacchiarotti A, Micara G, Linari A, Tranquilli D, Espinola SM, Aragona C (2006) Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) is more effective than recombinant FSH in older women in a controlled randomized study. *Fertil Steril* 85, 1398-1403.
  12. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC (2006) The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 12, 351-361.
  13. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA (2005) PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 118, 4-16.
  14. 苛原 稔（2011）多嚢胞性卵巣症候群．森 崇英（総編集）*卵子学*．京都大学学術出版会，京都，969-971.