トピックス

多嚢胞性卵巣症候群患者のステロイド代謝

国立成育医療研究センター研究所　分子内分泌研究部
齊藤　和毅，深見　真紀

1．はじめに

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は排卵障害，卵巣多嚢胞像およびアンドロゲン過剰産生を主徴とし，生殖年齢女性の10％程度に認められる疾患である．本症の発症にはインスリン抵抗性などの内分泌学的異常が関与することが知られているが，いまだその病因は明らかにされていない．その臨床像には人種間で差があり，アジア人では肥満を呈する患者が少なく，アンドロゲン過剰徴候が比較的軽度であることが報告されている［1］．

近年，ステロイド測定において，従来の免疫学的測定法に代わりガスクロマトグラフ・質量分析（GC-MS）や液体クロマトグラフ・タンデム質量分析（LC-MS/MS）などの質量分析法が開発された．PCOS患者においてもこれらを用いた研究が行われ，新たな知見が報告されている．本稿では，PCOS患者および正常女性のアンドロゲン産生における最近のトピックを紹介する．

2．卵巣および副腎のアンドロゲン産生について

生殖年齢女性におけるアンドロゲンの主要産生臓器は，卵巣と副腎である［2］．卵巣では莢膜細胞が黄体化ホルモンの刺激を受けてアンドロゲンを産生する．一方副腎では網状帯においてdehydroepiandrosteroneを主とするアンドロゲンが産生される．これら臓器において産生されたアンドロゲンは，主として卵巣の顆粒膜細胞のアロマターゼによってエストロゲンへと変換される．

これまでの研究によって，PCOSのアンドロゲン過剰には卵巣が大きく寄与することが明らかとなった．Rosenfieldらは PCOS患者を含むアンドロゲン過剰症の女性に対してgonadotropin releasing hormoneおよびcorticotropin releasing hormone負荷試験を行い，アンドロゲン産生における卵巣および副腎の寄与を検討した［3］．その結果，アンドロゲン過剰症女性の58％で卵巣におけるアンドロゲン過剰産生が確認された．一方，25％の症例では卵巣アンドロゲン異常産生を伴わない副腎の異常アンドロゲン産生が認められた．他の研究者によるPCOS患者を対象とした研究の結果も同様であり，いずれもPCOSにおける過剰アンドロゲンは主に卵巣に由来し，2～3割程度の患者において副腎でのアンドロゲン過剰が生じることを示唆している［4］．

卵巣でのアンドロゲン産生経路［cholesterol→pregnenolone→DHEA→androstenedione（Δ4A）→testosterone（T）］において，cholesterolからΔ4Aまでの合成は莢膜細胞により担われる．一方で莢膜細胞にはアロマターゼが存在しないため，莢膜細胞で合成されたアンドロゲンであるΔ4AやTは基底膜を通過した後に，顆粒膜細胞でestroneやestradiolなどのエストロゲンへ変換される［5］．

PCOS患者の卵巣由来細胞の研究から，莢膜細胞の機能異常がアンドロゲン過剰状態に関与することが報告されている．Nelsonらは卵巣の莢膜細胞の培養実験を行い，PCOS患者の莢膜細胞では*CYP11A1*および*CYP17A1*のmRNAの発現が亢進していること，およびこれらに起因するprogesterone, 17-OH progesterone, Tの産生が亢進していることを報告した［6］．一方，Δ4AをTに変換する酵素である17β-hydroxysteroid dehydrogenase（17βHSD）は，PCOS患者のアンドロゲン産生には影響を与えないことが見い出された［7］．以上の結果よりNelsonらは，PCOS患者におけるTの過剰はΔ4AをTに変換する17βHSDの酵素活性の亢進によるものではなく，Δ4AなどのTの前駆体の蓄積の結果であると結論づけている．

3．質量分析法によるステロイド測定

アンドロゲンの過剰状態がPCOSの主要病態であることは明白であるが，臨床の現場においてアンドロゲン過剰の診断は困難である．主要な問題点の1つは，女性における血清中アンドロゲンの測定精度が低いことである．血清学的アンドロゲン過剰は，多くの場合には血清

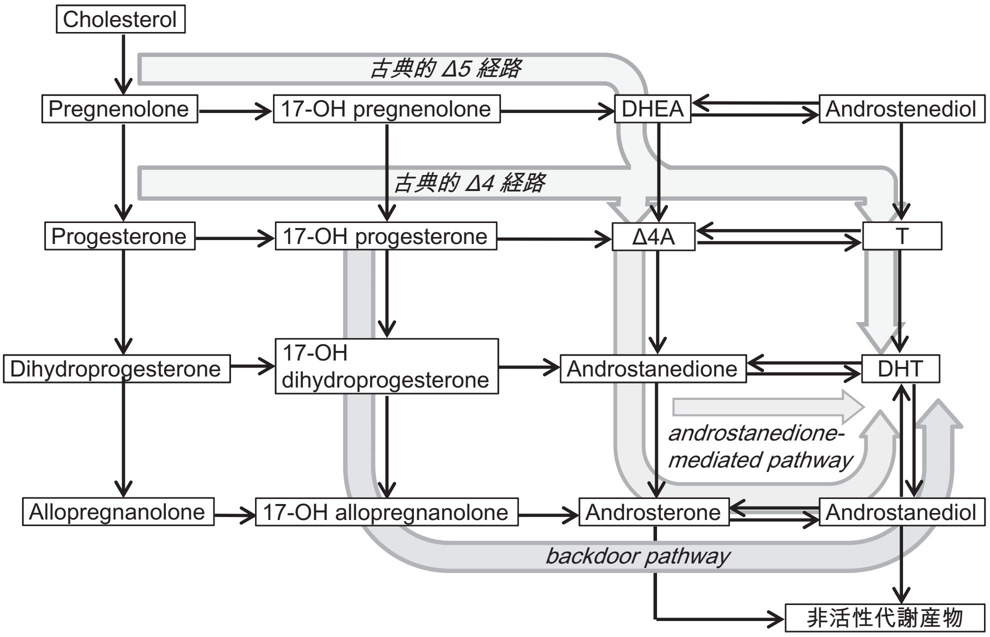

図１　古典的および非古典的アンドロゲン産生経路（文献10 graphical abstract より引用，一部改編）
従来知られている古典的アンドロゲン産生経路に加え，近年，非古典的アンドロゲン産生経路として androstanedione mediated pathway と backdoor pathway が知られるようになった．非古典的アンドロゲン産生経路は testosterone を介さずに最も強力なアンドロゲンである dihydrotestosterone（DHT）を産生する．

中 total T および sex hormone-binding globulin を測定することにより診断される．しかし女性の血清 T 濃度は男性に比べて低く，免疫学的測定法はこの低濃度域を測定するのには適さない．近年，質量分析法を用いた血清中ステロイドの測定が行われるようになった．GC–MS や LC–MS/MS と呼ばれるこれらの手法は，従来法に比して高い選択性と感度を有しており，構造が類似するステロイドの交差反応が比較的少ないという特徴を有する．

Stener-Victorin らは74名の PCOS 患者と31名の正常月経女性を対象に，エストロゲン，アンドロゲン，およびその前駆体ならびに代謝産物を測定した［８］．その結果，PCOS 患者では正常女性と比較して，血清中の多くの性ステロイドおよびその前駆体，代謝物の濃度が有意に高値であった．しかし年齢および body-mass index を考慮したその後の多変量解析では，PCOS の罹患・非罹患に関連するのは estrone と free T のみであった．また，これらのうち estrone がより強い PCOS のリスク因子であり，receiver-operating characteristic analysis においても estrone が PCOS の診断における感度・特異度が優れていた．一方 Keefe らは PCOS 患者および正常月経女性を対象に，アンドロゲンと progesterone の血中濃度について LC–MS/MS および radioimmunoassay（RIA）での測定値を比較した［９］．その結果，RIA での測定値はいずれも LC–MS/MS を用いた測定値よりも高く，特に低濃度域の測定において交差反応の影響を強く受けることが明らかとなった．今後，GC–MS や LC–MS/MS によるステロイドの精密な測定により，PCOS の診断に有用な血清マーカーが明らかになると期待される．そのためには，今後さらに多様な人種で測定を行い，データを蓄積することが必要である．

４．非古典的アンドロゲン産生経路

近年，ヒトおよび他の生物において，従来知られている古典的経路（Δ４，Δ５経路）とは異なる新たなアンドロゲン産生経路が同定された．これらの非古典的経路では，T を介さずに最も強力なアンドロゲンである dihydrotestosterone（DHT）が産生される．この非古典的経路にはΔ４A から androstanedione を経由して DHT を産生する androstanedione mediated pathway や，胎児期男児の外性器形成に関わる backdoor pathway（pregnenolone →17–OH allopregnanolone→androsterone→DHT）が含まれる（図１）［5，10］．最近著者らは，正常月経女性および PCOS 患者を対象に，これらの非典型的アンド

ロゲン産生経路も含めたステロイド代謝産物をLC-MS/MSで測定した［11］．２群間の比較および各ステロイド間の関係について統計解析を行い，各経路上のステロイド濃度の関連を検討した．その結果，正常月経女性においてDHTが古典経路上の前駆ステロイドであるTのみならず，非古典的経路における前駆体であるandrostanedioneおよびandrostanediolと相関することが見い出された．さらにandrostanedioneとandrostanediolは，各非古典的経路上のステロイドと有意に相関した．この結果は，正常月経女性において古典的経路と非古典的経路がともに働いていることを示唆する．一方でPCOS患者では，正常月経女性と比較してT，androstanedione，androstanediolのいずれも高値であったが，DHTとの相関に関してはTが弱く相関するのみであった．この結果は，PCOS患者のアンドロゲン過剰状態の形成において古典的経路が主要な役割を担い，非古典的経路は補助的な役割であることを示す．さらにPOCS患者では正常月経女性と比較して各ステロイドの相関関係が弱いことから，古典的および非古典的経路のバランスに個人差が存在することが示唆される．したがって，PCOS患者においては，臨床像が多様であることと同様に，ステロイド代謝パターンも多様であると推測される．

５．おわりに

質量分析法を用いたホルモン測定により，従来法と比較して高い選択性と感度でアンドロゲンの測定が可能になった．これによってPCOS患者では複数のステロイド産生経路を介してアンドロゲン過剰の病態が形成されること，さらにステロイド代謝パターンに症例間差異があることが明らかとなった．今後，多数の患者を対象とした検討により，PCOSの診断に役立つ血清マーカーが同定されると期待される．

謝　辞

本研究に関してご指導をいただきました徳島大学産婦人科の苛原　稔先生と松崎利也先生に感謝申し上げます．

引用文献

1．Fauser BC, et al（2012）Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome（PCOS）: the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil Steril 97, 28-38.
2．Burger HG（2002）Androgen production in women. Fertil Steril 77, S3-S5.
3．Ehrmann DA, et al（1992）Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. N Engl J Med 327, 157-162.
4．Goodarzi MO, et al（2015）DHEA, DHEAS and PCOS. J Steroid Biochem Mol Biol 145, 213-225.
5．Miller WL, et al（2011）The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocr Rev 32, 81-151.
6．Nelson VL, et al（1999）Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. Mol Endocrinol 13, 946-957.
7．Nelson VL, et al（2001）The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 86, 5925-5933.
8．Stener-Victorin E, et al（2010）Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? J Clin Endocrinol Metab 95, 810-819.
9．Keefe CC, et al（2014）Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. PLoS ONE 9 : e93805.
10. Fassnacht M, et al（2003）Beyond adrenal and ovarian androgen generation : Increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 88, 2760-2766.
11. Saito K, et al（2015）Steroidogenic pathways involved in androgen biosynthesis in eumenorrheic women and patients with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol 158, 31-37.