九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

肥満，糖・脂質代謝とステロイドホルモン

庄野，菜穂子
Department of Community Health Science, Saga Medical School

熊谷，秋三
Institute of Health Science, Kyushu University

佐々木，悠
Second Division of Internel Medicine, Fukuoka University, Chikushi Hospital

https://doi.org/10.15017/642

出版情報：健康科学. 18, pp.21-44, 1996-03-31. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

—総 説—

肥満，糖・脂質代謝とステロイドホルモン

庄野菜穂子　熊谷秋三*　佐々木　悠**

Obesity, Glucose and Lipid Metabolism, and Steroid Hormones

Naoko SHONO, Shuzo KUMAGAI*, and Haruka SASAKI**

Summary

In this review, we firstly focused on the role of muscle fiber composition and neuroendocrinological disturbance as an etiology of the development of obesity, and secondarily summarized the relationships between muscle fiber composition and lipid, and glucose metabolism, and the muscle adaptation to training on these relationships. In addition, we discussed the relationships of steroid hormones to lipid and glucose metabolism in men and women with obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Although muscle fiber composition was originally determined by genetic factor, it contributed to improvement of lipid and glucose metabolism through muscle adaptations to endurance training. In recent articles, it has been postulated as hypothesis that activation of hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis by so-called "psychosocial stressors" was one of the main triggers of adipose tissue accumulation, especially visceral fat. Lastly, we discussed the possibility that both male and female hormones were important physiological regulators of lipid and glucose metabolism, regardless of sex difference. However, cause and effect on this relationship are still remains to be clarified at present time. Further research is needed for understanding above mentioned problems.

Key words : Obesity, Muscle fiber composition, Stress, Physical training, Lipid and glucose metabolism, Steroid hormones, Non-insulin dependent diabetes mellitus.

(Journal of Health Science, Kyushu University, 18 : 21-44, 1996)

Department of Community Health Science, Saga Medical School, Saga 849, Japan.

* Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816, Japan.

** Second Division of Internel Medicine, Fukuoka University, Chikushi Hospital, Chikushino 818, Japan.

はじめに

肥満は，体脂肪が過剰に蓄積した状態と定義されるが，その成因には遺伝及び環境要因双方が含まれることは承知の事実である[18]。最近，肥満の成因としての筋線維組成の関与[124]や内臓脂肪蓄積への種々のストレス刺激を介した神経内分泌的（視床下部－下垂体－副腎系）な障害の関与[14]が仮説として提唱されている。そこで本稿では，まず肥満の成因としての上記の2因子に焦点を絞り解説する。特に，骨格筋に関しては糖・脂質代謝との関連性や，身体トレーニングに伴う骨格筋の適応が糖・脂質代謝の改善に及ぼす影響[62][63]に関しても若干の解説を加える。

近年，臨床的観点から「肥満症」なる概念が提唱されてきたが，この肥満症に伴う精神的健康の阻害や糖・脂質代謝異常の発現には，体脂肪量そのものよりも体脂肪の蓄積部位の違い（具体的には，腹部脂肪蓄積型肥満及び内臓脂肪蓄積型肥満）の方が密接に関与していることが明らかにされてきた[13][71]。また，コルチゾールや性ホルモンは，糖・脂質代謝の重要な調節因子であることが，小動物やヒトへのステロイドホルモン投与実験で明らかにされると同時に，肥満に伴うステロイドホルモンの変化を介した糖・脂質代謝異常の発現機構も明らかにされつつある。しかしながら，糖代謝障害やインスリン抵抗性発現への性ホルモン，特にアンドロジェンの関与に関しては，性差を問わず不明な点が少なくない。さらに，脂質代謝調節における男性での女性ホルモン及び女性での男性ホルモンの生理的意義に関しても不明な点も多い。しかしながら，この点に関しては我々の成績を含め新しい知見が集積されつつある。

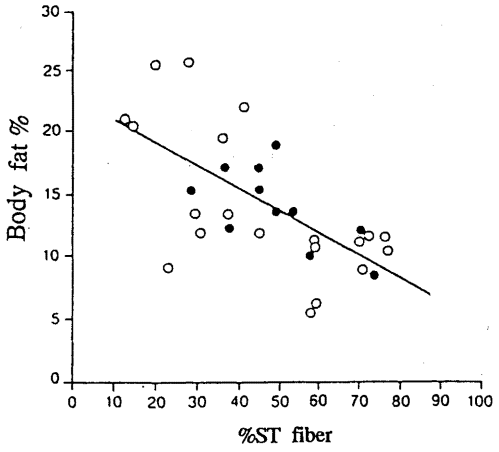

図1．体脂肪率と％ST fiberとの関連性（Wadeら，1990）
●：本研究，○：Staronら（1984）の研究

そこで本総説では，肥満者及びインスリン非依存性糖尿病患者（NIDDM）の性ステロイドホルモン水準の特性をまず明らかにし，次に健常者，肥満者，およびNIDDM患者の糖・脂質代謝と性ホルモンとの関連性を男女別に比較検討する。

1．肥満の成因としての筋線維組成とストレスの関与

1）筋線維組成

(1)　肥満の成因としての筋線維組成

肥満を含む種々の代謝性疾患（高血圧，インスリン非依存性糖尿病，冠動脈性心疾患など）を呈する患者において，大腿外側広筋に占める速筋線維（FT fiber）の割合は，健常者の多くが約5割を占めるのに比べ，約7割と高値であることが報告されている[105]。速筋線維の特徴としては，無酸素的な解糖系の酵素活性が高く，毛細血管の密度は低い。一方，遅筋線維（ST fiber）は，有酸素的な酸化系の酵素活性が高く，毛細血管の密度も高いといった特性を有している。体脂肪量と筋線維組成との関連性についてWadeら[124]，少人数（n=11）の非肥満例を対象に，体脂肪率と遅筋線維の面積占有比（％ST fiber）との間には有意な負の関連性があることを，Staronら[115]の先行研究での成績を含めて報告した（図1）。また，Lillioja ら[75]，非糖尿病で広範囲な肥満度を有する集団において，筋線維組成と体脂肪率との関連性を報告している。ST fiberの割合が高いことが体脂肪量の低下と関連する背景に関して，Wadeら[124]，筋線維組成と体脂肪率との関連性ばかりでなく，運動中の呼吸商（RER）を測定し，それと体脂肪率および筋線維組成との関連性をも検討した。RERが高いことは，運動中のATP再合成へのエネルギーの動員が糖質の分解に依存しており，一方RERが低いことは脂質の分解に依存していることを意味している。解析の結果，体力因子（$\dot{V}O_2max$）や体のサイズの影響を考慮した後でも，RERは体脂肪率との間には有意な正相関を，一方％ST fiberとは有意な負の相関を認めた。すなわち，以上の成績をもとにWadeらは，肥満（体脂肪蓄積）の成因としての筋線維組成の関与を提唱した。

一方，カナダのSimoneauとBouchard[112]は，広範囲な体脂肪を有する男性（n=213）と女性（n=126）を対象に追試を行い，％ST fiberと体脂肪率との間に有意な関連は認めないが，男性の速筋線維（FT fiber）

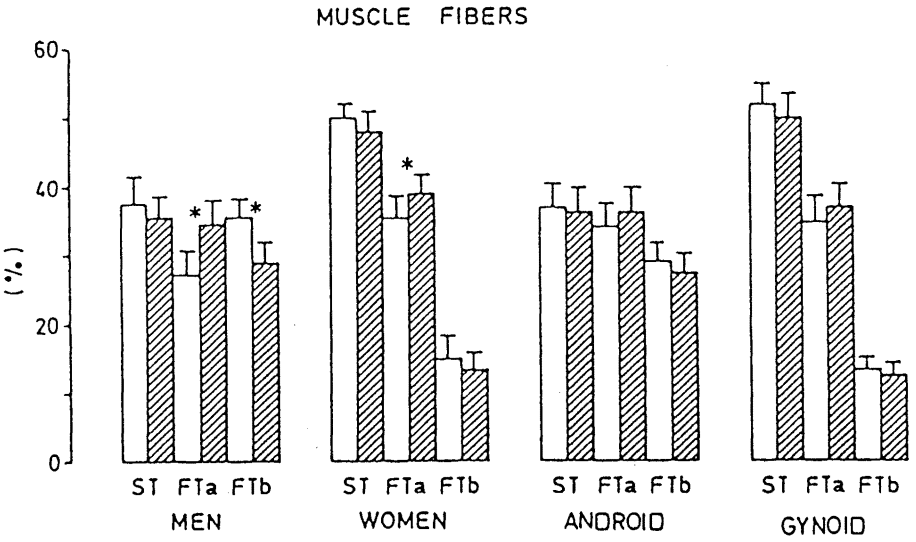

図2．4群におけるトレーニング前後の筋線維組成構成（Krotkiewski と Björntorp, 1986）
□：トレーニング前，▨：トレーニング後

の中でも，とりわけ無酸素的な解糖能に優れた筋線維である％FTb fiber と体脂肪率との間にのみ正の相関（r =0.20）を認めた。すなわち，これらの研究成績から判断して，肥満（体脂肪蓄積）の発現に含まれる可能性がある要因としては，有酸素的な酸化能の低下がプライマリーにあって，おそらく筋線維組成と体脂肪率との間に認められた関連性は，その結果の解剖学的・組織学的な証明にすぎないのかもしれない。

ウェスト／ヒップの比（WHR）を用いて評価した体脂肪分布と筋線維組成との関連性もすでに報告されている。Krotkiewski と Björntorp は[58]，body mass index（BMI）でマッチングされ，かつ WHR が異なる肥満女性を対象に，筋線維組成を比較検討している（図2）。図2から明らかなように，腹部型肥満女性の筋線維組成の分布は，健常な成人男性のそれと類似する（FT fiber の比率が高く，ST fiber の比率が少ない）。また，末梢型肥満の女性との比較では，％ST fiber が低いことや，特に FTb fiber の比率が高いことにその特徴がある。男性においても，％ST fiber と体脂肪分布の間接尺度であるウェスト／大腿囲比（WTR）との間には有意な負の関連性が存在する[75]。すなわち，男女を問わず腹部型肥満では，FTb fiber の比率が相対的に高い傾向にある。

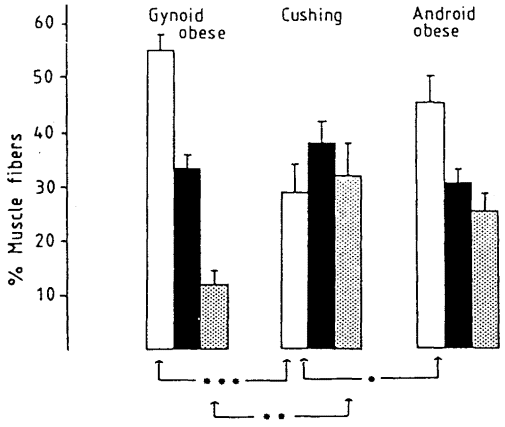

図3．女性型肥満，Cushing 症候群，男性型肥満の女性における筋線維組成構成（Rebuffé-Scrive ら，1988）
□：ST fiber，■：FT a fiber，▒：FTb fiber

Rebuffé-Scrive ら[100]は，Cushing 症候群の女性（n =5）の％ST fiber は腹部型肥満女性（n =10）および末梢型肥満女性（n =11）に比べて，有意に低く，％FTb fiber は腹部型肥満と同程度で，末梢型より有意に高いことを報告し，筋組成の変化に対する慢性的な高コルチゾール状態の関与を示唆した（図3）。ステロイド剤を服用したリュウマチ患者は服用しなかった患者に比べて，％ST fiber の有意な低下と％FTb fiber の増加が認められたという報告もある[21]。これらの結果から，筋組成に関するステロイドホルモンの関与が示唆されるが，その原因としては，遺伝的な影響のみならず，腹部型肥満にともなう性ホルモンおよびコルチコステ

ロイドの変化の結果もたらされた二次的な影響もありうると考えられる。

(2) 筋組成と糖代謝

％FTb fiber（外側広筋）と空腹時血糖，インスリン及び75gの経口糖負荷試験(OGTT)でのグルコース及びC-peptideの合計値との間に有意な正の相関が肥満女性で報告されている[58]。その後，Lillioja らは[75]は，糖尿病ではないPima-Indian及びCaucasianの男性を対象に，％ST fiber（外側広筋）とeuglycemic hyperinsulinemic clampで評価されたglucose uptake（インスリン感受性の優れた評価法）との間に，有意な正の相関を報告した。さらに，glucose uptakeは毛細血管密度や体脂肪分布との間にも有意な相関を認めた。近年，Dohm ら[25]は，NIDDMを伴う肥満，および非糖尿病の肥満者の腹直筋と外側広筋において，グルコーストランスポーター（GULT）蛋白が，非肥満者に比べて，それぞれ23%，18%減少していることを認めている。

ところで，身体トレーニングに伴うインスリン抵抗性の改善の背景として，血流量の増加[27]や，GULT 4蛋白量[27]や，糖代謝酵素活性(グリコーゲン合成酵素など)の増加[27]，筋組成の変化，および筋重量変化などがあげられる。しかし，筋組成の変化が糖代謝に及ぼす影響に関しては，不明な点も少なくない。ただ，身体トレーニングに伴う耐糖能の改善とST fiberにおける毛細血管密度の増加との間には有意な関連性が認められている[78]。毛細血管密度や筋血流量の増加は，グルコースやインスリンの筋への供給を高める。また，GLUT 4の増加は最大糖輸送量を増加させる[97]。さらに，グリコーゲン合成酵素活性の増加は，非酸化的糖利用を増大させる[27]。おそらく，有酸素性トレーニングは上記のような骨格筋の適応を通して，インスリン抵抗性の改善に貢献しているものと考えられる。

(3) 筋組成と脂質代謝

Tikkanen らは[121]，骨格筋の線維組成と脂質代謝との関連性をはじめて明らかにした。即ち，遅筋線維の割合とHDLコレステロール（HDL-C），及びApoprotein A 1（ApoA 1）との間には，他の撹乱因子を考慮しても，有意な正の関連性が存在することを認めた。おそらく，この背景としては，遅筋線維における高いlipoprotein lipase（LPL）活性がTG-richなリポ蛋白の異化作用を促進させHDL前駆物質の増加をもたらすためと考えられる[86]。これを裏づける証拠として，骨格筋のLPL活性とHDL-Cとの間に有意な正相関も報告されている[74]。LPLは，毛細血管の内皮表面でその作用を発現する。遅筋線維の酸化的代謝は，骨格筋への酸素と脂肪酸を供給する筋周囲にある毛細血管によって支援されている。通常，筋線維組成別にみた毛細血管の数は，遅筋線維が多いことが知られている。すなわち，持久性トレーニン後に生じる高いLPL活性は，豊富な毛細血管床の増加が一部には関与していると考えられる。これらの成績を示したTikkanen らは[121]，遺伝的に規定された筋線維の分布は，骨格筋内の毛細血管床でTG-richリポ蛋白の末梢に於けるクリアランスを変化させ，おそらくHDL-C代謝に影響する重要な要因の一つではないかと述べている。肥満男性を対象として，Krotkiewski[59]も同様な成績を報告している。また，Kiens と Lithell は[52]，トレーニングによるHDL-C改善への骨格筋適応の重要性を明らかにした。

2)ストレス

腹部内臓脂肪蓄積に関与する環境要因としての生活習慣（過食，運動不足，飲酒，喫煙など）には，その

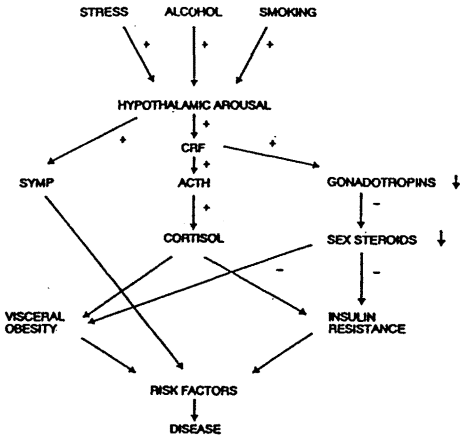

図4．ストレス，喫煙，飲酒による視床下部の撹乱から，内分泌系障害へとつながる仮説上の流れ（Björntorp, 1991）

行動にいたる欲求，あるいは感情や心理的諸要因が関与している。その中には，不適切なストレスコーピングとしての行動が含まれていることもある。また環境要因としてのストレス自体の関与も示唆されている。

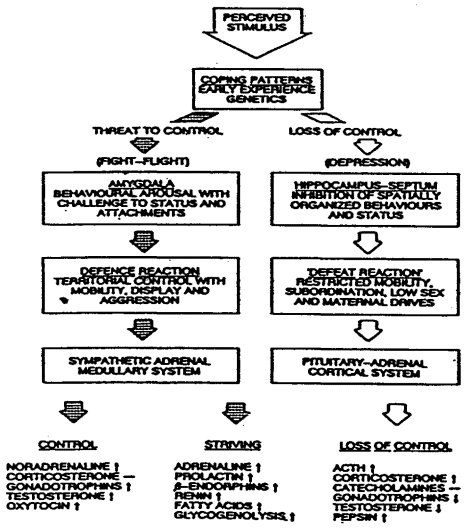

図5．ストレス刺激の認知に対する二つの対処行動，すなわち闘争・逃避行動による交感神経系の防御反応，および抑鬱的行動による副腎系の撹乱反応によってもたらされる生理的応答の違い。（Henry, 1977）

Björntorp[12]は，ストレスによる内臓脂肪蓄積への神経内分泌的（視床下部－下垂体－副腎系：HPA axis）障害の関与を指摘し，「hypothalamic arousal syndrome」として捕えることを提唱した（図4）。彼は，1977年にHenry[47]が示したストレス認知に対する二つのコーピングパターンと内分泌反応の図を引用し（図5），腹部型肥満および関連した代謝異常発症の仮説を示したのである[13][14]。二つのパターンとは，防御反応としての交感神経系の興奮と，服従反応としての下垂体－副腎系の撹乱である。すなわち前者の反応は，不安や脅威から，ストレスに対する闘争的もしくは逃避的な心理が働いた結果であり，高血圧発症のメカニズムとしても提唱されている[29][48]。一方，後者の反応は，ストレスに対する無力感や挫折感から，抑鬱的な心理に落ちいった結果と考えられる。疫学的研究では，WHRで評価した腹部型肥満では，男女とも，喫煙，飲酒，精神安定剤の服用頻度，社会的地位や収入の低さ，欠勤率との関連が報告されている[70][71]。また，心理的にも抑鬱，不安，敵意が高いことが認められている[123]。これらの背景には，HPA axisの撹乱が関与している可能性がある。しかし，そのメカニズムについて現時点では不明な点も多い。

ところで，肥満者は非肥満者に比べて，コルチゾールの分泌とturnoverが亢進していることは，すでに1960年代に報告されていた[26]が，体脂肪分布の違いを考慮した報告は見られなかった。一方臨床的には，Cushing症候群のような内因性高コルチゾール状態や，ステロイド剤投与による外因性高コルチゾール状態では，典型的に腹部型肥満を合併することが以前から知られている。Rebuffé-Scriveら[100]は，Cushing症候群の患者を対象に，内因性の高コルチゾール状態がLPL活性の亢進と，脂肪分解能の抑制によって腹部脂肪蓄積をもたらす可能性を，in vitroで示した。また，脂肪細胞においてグルココルチコイドレセプター（GR）が同定され，しかもその受容体数は皮下脂肪細胞よりも内臓脂肪細胞において高密度に存在することが明らかにされている[99]。

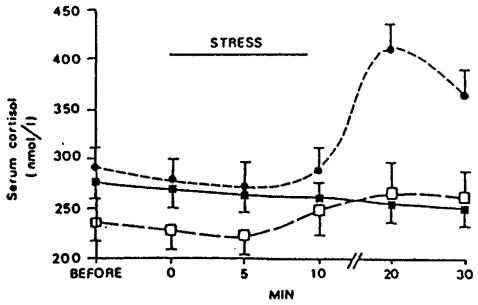

図6．精神的ストレスおよび身体的ストレスに対する肥満女性の血清コルチゾルの反応（Marinら，1992）
■：カラーワードテスト
□：暗算
●：寒冷刺激テスト

Human studyで，腹部脂肪蓄積におけるHPA axisの障害を証明した報告は数少ない。Mårinら[79]は，閉経前肥満女性（BMI＝30.9，WHR＝0.91）を対象として，腹部型肥満は，合成ACTH静注試験によるコルチゾール分泌反応や，身体的ストレス（寒冷刺激）や，精神的ストレス（暗算）に対するコルチゾール分泌が有意に亢進していることを報告した（図6）。またクレアチニン補正後の尿中コルチゾール排泄量も有意に多く，WHRやCTスキャンによる腹部矢状面直径と尿中コルチゾール分泌量との間に正相関を認めている。一方デキサメサゾンによるコルチゾール分泌抑制試験の反応は正常であり，feedback機能は正常であることも認めている。しかし，コルチゾールの基礎値は，WHRと負の相関を有しており，これは，GRの増加に伴い，

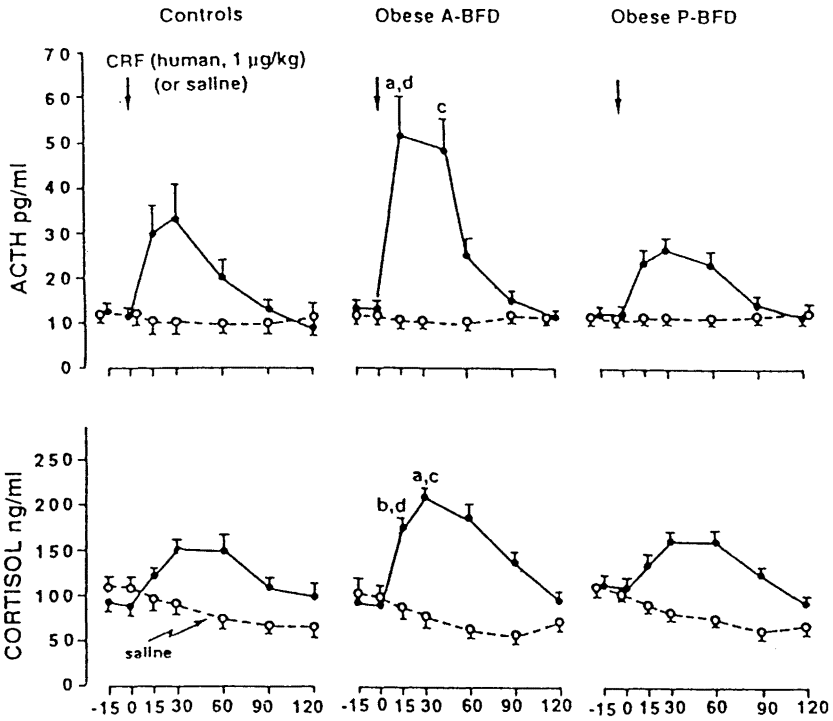

図7．腹部型肥満，末梢型肥満，および正常体重女性における CRF（—）と整理食塩水（---）負荷後の血清 ACTH（上段）とコルチゾール（下段）の反応（Pasquali ら，1993）

コルチゾールの clearance rate が増加したためと考察している。一般に腹部型肥満者のコルチゾール基礎値は正常またはむしろ低下しているという報告が多いが，これはストレスに対する過剰反応に対して正常な feedback が働き，ACTH および corticotropin releasing hormone (CRH) による抑制がかかっていると考えられている[117]。

また Pasquali ら[88]は，同じく閉経前肥満女性を対象とし，腹部型肥満女性(BMI＝35.0，WHR＝0.92)は，CRF 負荷試験による ACTH とコルチゾールの分泌，および ACTH 負荷試験によるコルチゾールの分泌が末梢型肥満(BMI＝35.9，WHR＝0.74)より亢進していることを報告している（図7)。彼らは，腹部型肥満女性が HPA axis の hyperactivity を呈するメカニズムについて2つの仮説を提唱している。ひとつは，中枢性，すなわち CRF または ACTH の過剰分泌が一次的な原因として存在する可能性であり，これは動物実験でも証明されている[9)37]。もうひとつは，機能的なコルチゾール抵抗性状態に適応した2次的な HPAaxis の亢進とする考えである。Norbiato ら[87]は，それまで報告されていた遺伝的にコルチゾール抵抗性を示す疾患ではなく，後天的免疫不全症候群において，単核白血球を用いた実験で，GR 増加とデキサメタゾンに対する親和性の増加を認め，コルチゾール抵抗性の関与を示唆した。今後さらに receptor レベル，あるいは post-receptor レベルでの詳細な機序が明らかにされると考

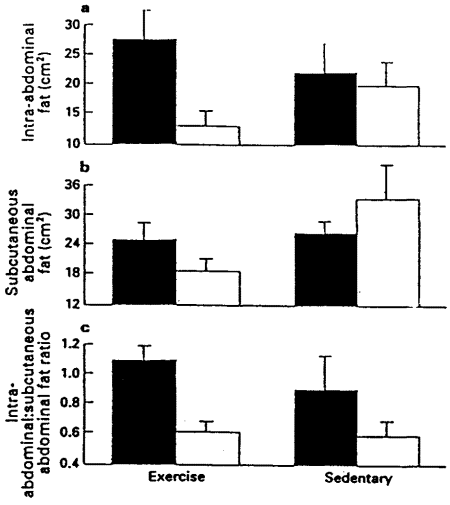

図8．内臓脂肪蓄積におよぼす運動と精神的ストレスの影響（Jayo ら，1993）
■：ストレス(＋)，□：ストレス(－)

えられる。

運動は肥満の治療[81]，冠動脈疾患の予防[35]，さらに精神的健康の維持[113]にも有効であることが知られている。ところが，近年，食事誘発性の冠動脈硬化モデルである cynomolgus monkey を用いた介入研究で，集団からの隔離というストレスを与えられて運動した群は，ストレスのない環境で運動した群や，ストレスの有無に関係なく運動しなかった群と比較すると，有意に内臓脂肪蓄積が多いことが証明されている[50]（図８）。また，同グループの先行研究で，社会的ストレスが monkey の副腎重量の増加とコルチゾールの過剰分泌をもたらすことが証明されている[51][108]。社会的ストレス下での強制的な運動は，内臓脂肪の減少をもたらさないばかりか，むしろ一層の蓄積作用を有することが示唆される興味深い報告である。

２．糖・脂質代謝と性ステロイドホルモン

体脂肪分布の間接尺度である WHR 及び CT スキャンや MRI で評価した内臓脂肪量と糖・脂質代謝との間には，統計学的に密接な関連性が存在する。この両者の関連性を示唆するメカニズムとしては，中心性肥満に伴うステロイドホルモンの変化が一部には関与しているようである[53][55]。体脂肪分布と糖・脂質代謝との関連性に関しては，他に優れた総説[23][24][54]がある。従って本稿では，中心性肥満に伴う糖・脂質代謝異常と性ステロイドホルモンとの関連性を中心にまとめてみたい。

１）注目のアンドロジェンと性ホルモン結合グロブリン（SHBG）

脂質代謝には明かな性差があることから，その調節因子としての性ホルモンの役割に関する研究が古くから活発に行われてきた。一般的に，女性ホルモンは動脈硬化抑制因子として，一方男性ホルモンは動脈硬化促進因子として作用していると考えられている[34]。しかしながら，男性ホルモンの作用は，女性ホルモンに比べ不明な点が少なくない。すなわち，女性の脂質代謝への男性ホルモン作用や，男性の脂質代謝への女性・男性ホルモンの作用に関しては，必ずしも明確な成績は得られていない。

近年，糖・脂質代謝指標のマーカーとしての性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の有効性が報告されてきた[44][85]。すなわち，SHBG は HDL-C 及びインスリン感受性との間に有意な正の相関関係があることが報告され，一躍注目を浴びた性ホルモンの輸送蛋白でる。SHBG は，テストステロン，そのほかアンドロジェンの遊離型／結合型比の主たる決定要因であり，アンドロジェン：エストロジェンのバランスを示す指標であることに加え，女性における SHBG の低下は，hyperandrogenicity（高アンドロジェン血症）の一つの尺度と考えられている[2]（図9）。SHBG 水準は，一般的に女性に比し男性が低値を示し，種々の内因性・外因性の要因によって規定されている[102]（表1）。血中 SHBG の変動に関与する重要な因子としては，肥満度，体力水準[65][67][68]，テストステロン，成長ホルモン，インスリン[98]，インスリン成長因子１（IGF-１），及びプロラクチン[98]などがあげられる。スウェーデン，ヨーテボリにおけ

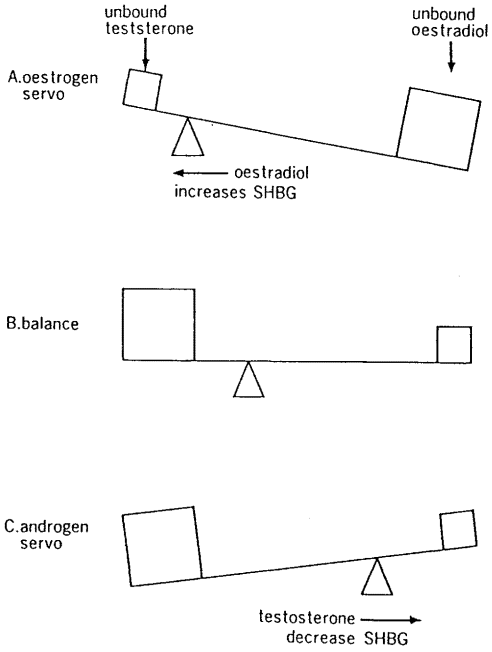

図９．Sex hormone binding globulin (SHBG) による性ホルモンの調節（Anderson, D. C., 1974）

表１．血中 SHBG に影響する因子と疾患（Rosner, 1991）

INCREASED SHBG	DECREASED SHBG
Increased thyroid hormone	Obesity
Increased estrogens	Syndromes of androgennization in women
Pregnancy	(PCOS, hirsutism, acne)
Luteal phase of menstrual cycle	Testosterone treatment in normal and
Exogenous estrogens	hypogpnadal men
Cirrhosis of the liver	Hyperprolactinemia
Phenytoin (Dilatin)	Increased growth hormone
Tamoxifen	Menopause
Prolonged stress	Progestational agents
Carcinoma of the prostate	Danazol
Anorexia nervosa	Glucocorticoids
Aging in men	Insulin
High carbohydrate diet	Insulin-like growth factor-1

PCOS=polycystic ovarian syndrome.

る女性を対象とした12年間に及ぶ prospective study では，低 SHBG 群に NIDDM の発症率が高いことも報告されている[77]。

以下本章では，まず肥満者及び NIDDM 患者の性ホルモン水準の特性を明らかにし，次に糖・脂質代謝と性ホルモン，特にアンドロジェン及び SHBG との関連性とそのメカニズムついて考察を加える。また，体重減少プログラムを用いた介入研究での成績についても紹介し，両者の因果関係について論述したい。

2）肥満者及び糖尿病（NIDDM）患者における性ホルモン

(1)　肥満者について

下垂体－睾丸系，及び下垂体－卵巣系に関する肥満の影響に関する要約を表2に示す[118]。一般的に，男性では SHBG，総テストステロン（TT），及び遊離テストステロン（Free　T）の低下，すなわち相対的な hypogonadism の様相を呈する。一方，血中エストロン（E1），エストラジオール（E2）には増加が認められ，女性化の様相を呈する。E1，E2の増加の原因は，増加した脂肪組織でのアンドロジェンからエストロジェンへの転換亢進のためと考えられている。女性の閉経前

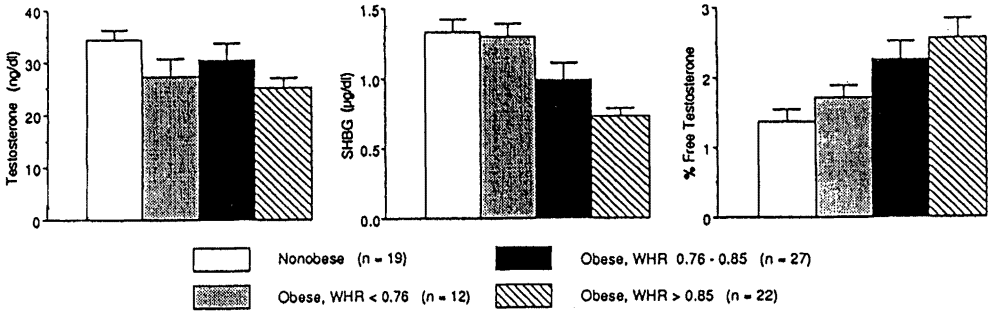

図10．非肥満および肥満の閉経前女性における体脂肪分布の違いと男性ホルモンの特性（Kissebah ら，1985）

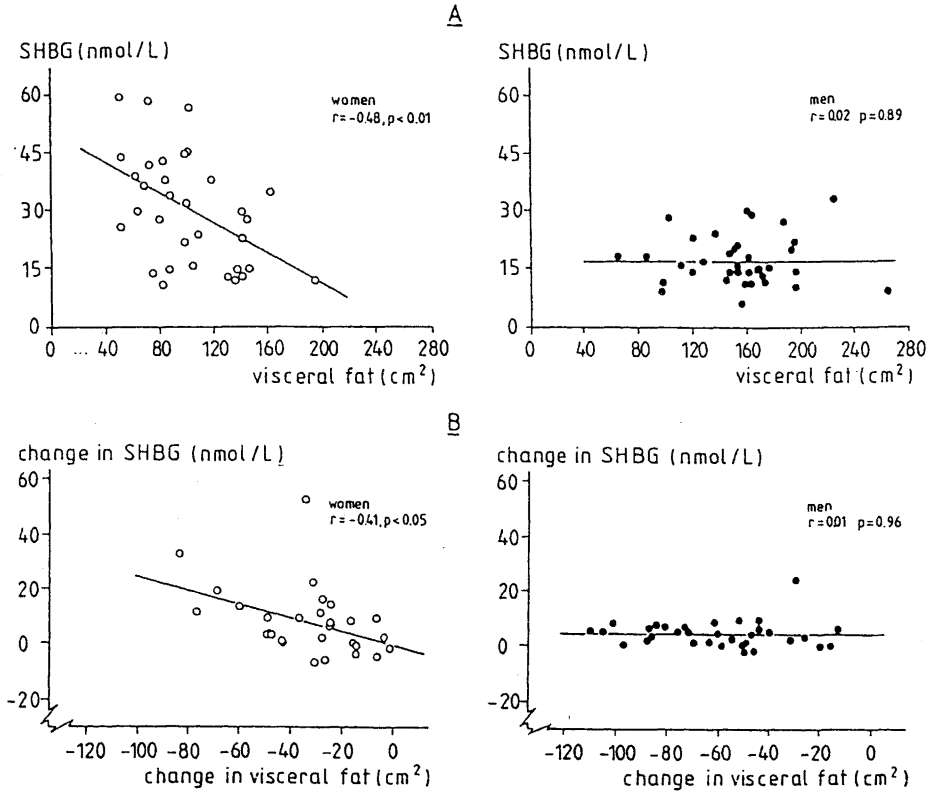

図11．女性（○）と男性（●）における，体重減少前（A）と体重減少後（B）の内臓脂肪面積と SHBG との関連。変化量は変化後－変化前で示す。（Leenen ら，1994）

表2．肥満者の下垂体・性腺系（武部，1993）

下垂体・睾丸系				
1. LH-RH, clomipheneに対してLH, FSH	→			
2. 血清性ホルモン結合グロブリン(SHBG)	↓			
3. 血清総テストステロン(T)	↓			
4. 血清遊離T	→	（理想体重200～250%以上では↓）（女性化）		
5. 血清アンドロステンジオン（睾丸と副腎由来）	→			
6. 血清エストロン(E1), エストラジオール(E2)	↑		冠動脈疾患	
（脂肪組織でandrogen からestrogenへの転換亢進）			女性化	
下垂体・卵巣系				
1. 血清FSH基礎値	→↓			
LH基礎値	→↓↑			
2. LHRHに対してLH, FSH	→↓			
3. 血清SHBG	↓			
4. 血清総E1（主にAからE1への転換）	↑		早発思春期	↑
5. 血清総E2（主に卵巣から）	↑→↓		子宮内膜癌	↑
6. 血清遊離E2	↑			
7. 血清総T, 遊離T	↑		生理不順	↑
8. 血清A	↑		多毛	↑
閉経後				
9. 血清A	↑		子宮内膜癌	↑
10. 血清E1, E2	↑		骨粗鬆症	↓

では，LH，FSH の基礎値は，不変，上昇，低下と一貫した成績は得られないが，血中 SHBG の低下，女性ホルモンである血清総 E1，遊離 E2の増加，および男性ホルモンである androstenedion(A)，血清 TT，Free T の増加が認められる。閉経後は，血清 A や血清 E1，E2双方の増加を認める。すなわち女性は，肥満に伴い男性化（hyperandrogenicity）の様相を呈することになる。次に，体脂肪分布と性ホルモンとの関連性について検討する。

一般的に，男性型・女性型肥満と言われるように脂肪蓄積には，明かな性差が存在する。健康な閉経前女性では，中心性肥満の間接的尺度である WHR は，血清 Free T とは正の相関を，一方 SHBG とは負の相関関係（図10）が認められている[31)42)53)]。この関連性を示唆する証拠としては，多毛症や多嚢胞性卵巣症候群（Polycystic ovary syndorome；PCO）[30)103)]では，高い Free T 濃度，低い SHBG 水準を伴って，中心性肥満を合併している場合が多いとする事実があげられる。さらに，男性への性転換を行った女性へのアンドロジェン投与に伴い，選択的に腹部の脂肪細胞サイズの増加が報告されている[122)]。一方，健康な閉経前女性のダイエットによる介入研究において，SHBG は増加し，内臓脂肪面積は減少することや，両者の変化量間に有意な負の相関関係が指摘されている[72)]（図11）。これらの事実は，女性の内臓脂肪蓄積への andorogenicity の関与を示唆するものである。しかしながら，他の研究においては，必ずしも上記の関連性が一致して認められているわけではない[33)]。おそらく，その要因とし androgenicity の評価方法や対象者の heterogeneity など研究方法論上の相違が考えられよう。

肥満男性の血清 TT，Free T，及び SHBG 水準は，健常者に比べ有意に低下している。さらに，BMI でマッチングされ内臓脂肪面積の大小で区分された 2 群(n =23）の比較において，内臓脂肪面積の多い群（＞105

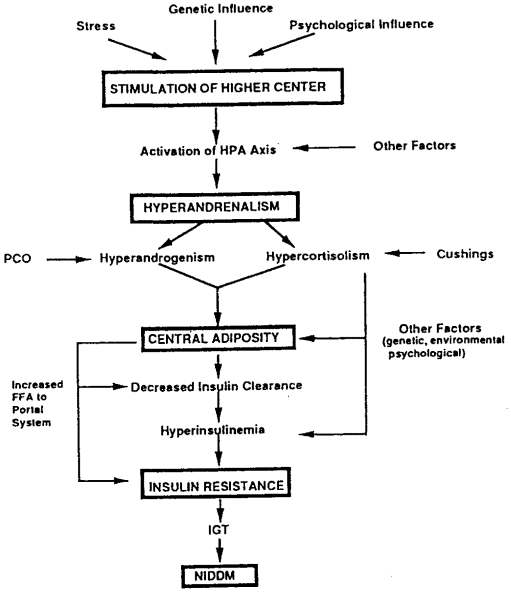

図12．腹部脂肪蓄積，インスリン抵抗性から NIDDM へとつながる視床下部－下垂体－副腎系の関与についての仮説（Kitabchi ら，1994）

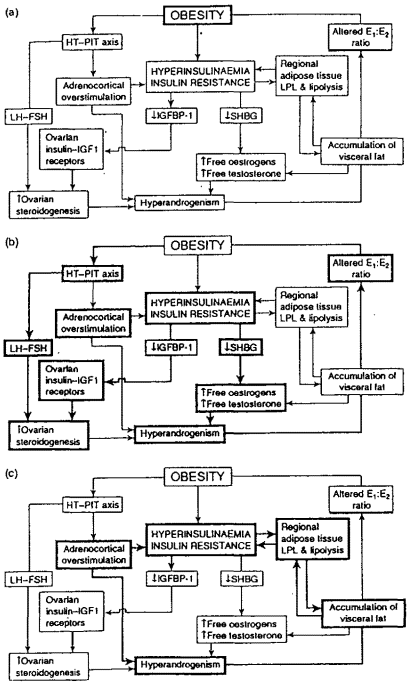

図13．肥満(a)，Cushing 症候群(b)，PCO 患者(c)のインスリン抵抗性発現機構　(Kopelman, 1994)

cm²）は，それ以下の群に比べ血清 TT，Free T 及び SHBG が有意に低いことや，肥満尺度との関連では，内臓脂肪面積との間に有意な負の相関が報告されている[106]。しかし，肥満者を含む多くの被検者を対象とした研究において，男性ホルモンや SHBG 水準は，WHR よりも BMI との関連性が高いことが認められた[46)89]。すなわち，肥満に伴う性ホルモンや SHBG の変化には，体脂肪分布というよりは体脂肪量そのものの増加が強く関与していることを示唆している。また，Leenen らは[72]，肥満者を対象に検討し，男性ホルモン，SHBG は内臓脂肪面積との間に有意な相関は認められないことを報告した。後に，Tchernof らは[119]，体脂肪率でマッチングされ，内臓脂肪面積の異なる2群における性ホルモン水準の違いを検討している。その結果，2群間の性ホルモン，SHBG に有意差を認めなかったことから，肥満者に認められる血清 TT や SHBG の低下の要因として，体脂肪量の影響が強いことを指摘している。Leenen らも[72]，ダイエットに伴う内臓脂肪面積の低下と SHBG の増加を認めたものの，女性を対象とした結果とは相違し，両者の変化量間には，有意な関連を認めていない。これらの成績は，Tchernof ら[119]の見解を指示する成績と考えられよう。

(2) NIDDM 患者について

Kitabchi らは[56]，女性における中心性肥満→インスリン抵抗性→ NIDDM 発現への，高コルチゾール及び高アンドロジェン血症の関与を提唱している（図12）。高アンドロジェン血症を呈する PCO や高コルチゾール血症を呈する Cushing 症候群の患者に中心性肥満を伴って，インスリン抵抗性が存在する事実は，中心性肥満に伴うインスリン抵抗性の発現のメカニズムを考える上での貴重な臨床モデルである。Kopeleman は[57]，肥満，PCO，クッシング症候群患者のインスリン抵抗性発現の機構が極めて類似することを指摘している（図13）。Andersson らは[1]，年齢及び各種肥満度に有意差を認めない，NIDDM 患者とコントロール群の性ホルモン，SHBG 水準を比較検討した。その結果，SHBG と副腎由来のアンドロジェンである dehydroepiandrosterone（DHEA）の有意な低下と，E1及び Free T の有意な増加を報告している。すなわち，NIDDM の女性の性ホルモン特性（relative hyperandrogenism；相対的男性化）は，肥満者女性のそれと極めて類似した成績であった。

一方，男性 NIDDM 患者では，コントロール群に比べ，SHBG 及び TT が有意に低いことが Barrett-Connor らによって報告され[6)7]，同様な成績は NIDDM を

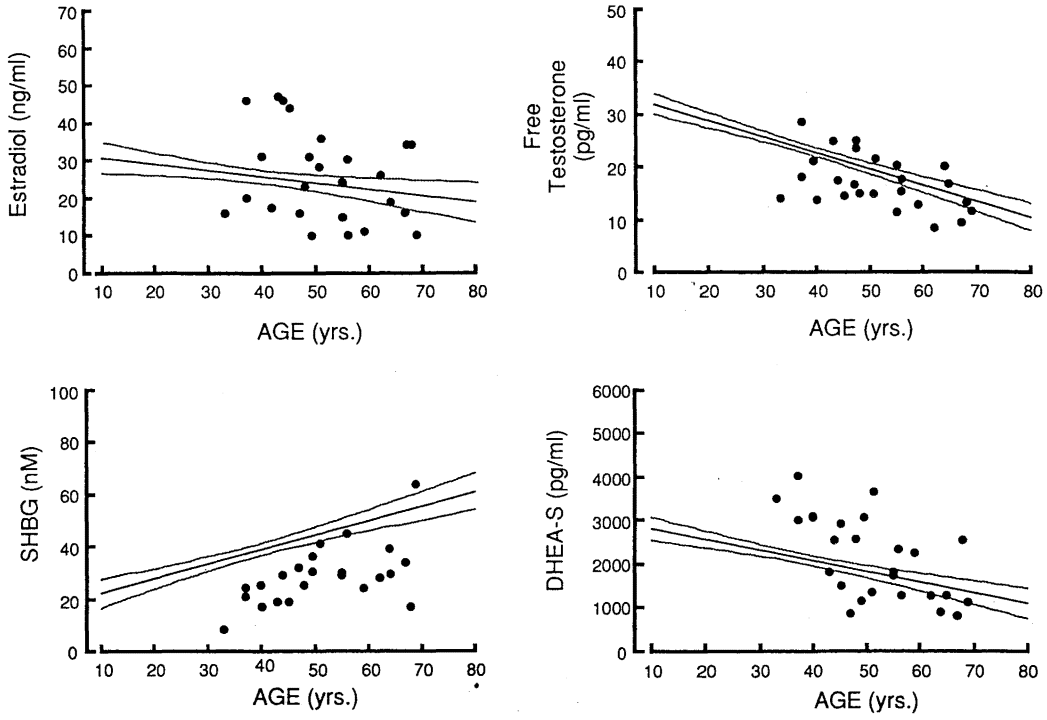

図14．耐糖能境界型と NIDDM における性ホルモンおよび SHBG の年齢との関連（回帰直線と95%信頼区間は健常男性（n=217））（熊谷ら，1995）

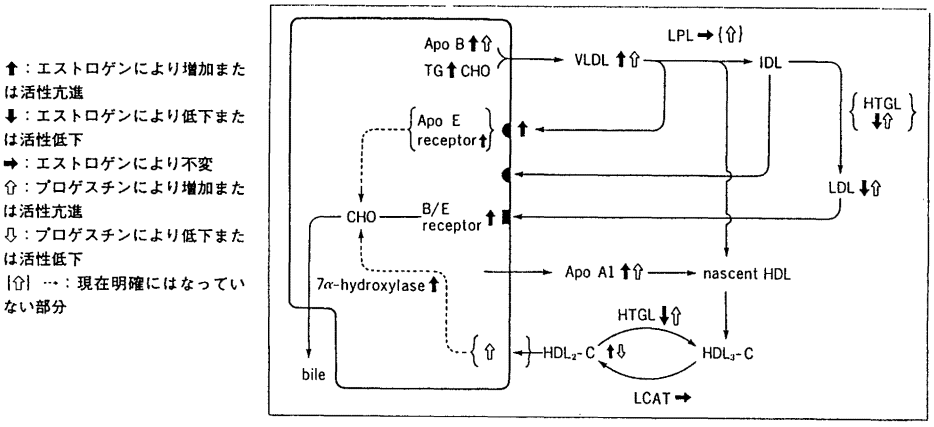

図15．エストロジェン，プロゲステンによる脂質代謝調節（佐藤ら，1993）

表3．性ホルモンおよびグルココルチコイドの脂質に及ぼす効果（名和田ら，1994）

	total cholesterol	LDL	HDL	TG
estradiol	↓	↓	↑	↑↑
testosterone	～	↑	↓↓	～
DHEA(-S)	↘	↘	～	～
glucocorticoid	↑	↑↑	↑	↑↑
progesterone	～	↗	↗	～

対象としたAnderssonら[1]や境界型糖尿病(IGT)を対象とした著者ら[60]によっても報告されている。自験例としてのIGT及びNIDDM患者の性ホルモン，SHBG水準と健常男性との比較成績を図14に示している[69]。

3)脂質代謝について

古くから，脂質代謝には性周期に伴う変動や，明かな性差が存在することから，性ステロイドホルモンとの関連性が注目されてきた。ここでは，基礎的研究，および男性と女性における性ホルモンと脂質代謝の関連性を検討する。

(1) 基礎的研究

図15は，外因性女性ホルモンによる脂質代謝の調節を[104]，さらに表3には，ステロイドホルモンの脂質代謝に及ぼす影響[84]を要約している。図15から明らかなように，エストロジェンは，アポA 1の合成を促進させ，肝性トリグリセライドリパーゼ（HTGL）活性を抑制し，レシチンコレステロールアシール転移酵素(LCAT)への影響はないことからHDL2-Cの増加をもたらす。一方プロゲステロンは，エストロジェンの作用に対し，一部は逆作用し，一部は相加的に作用する。HDL-C代謝では，アポA 1の合成は促進するものの，HTGL活性の進のためにHDL2-Cの増加はなく，結果としてHDL-Cは低下する傾向にある。しかしながら，血中エストロジェンレベルとHDL-Cとの関連性は必ずしも

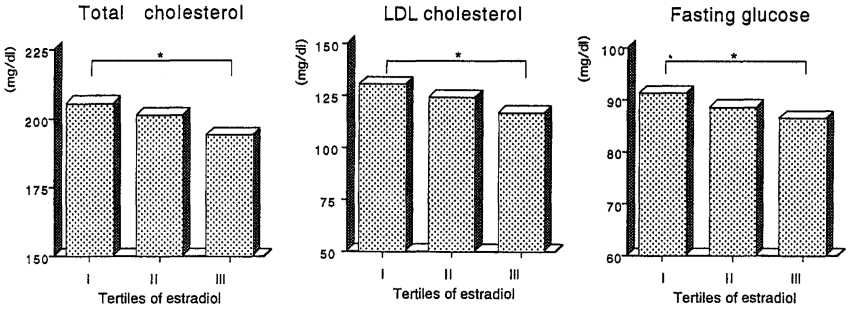

図16．健常成人男性（n＝217）におけるEstradiol値と糖・脂質代謝指標（庄野ら，1995）年齢，BMI，WHR，$\dot{V}O_2$max，喫煙本数，飲酒量を補正した共分散分析による。tertile Ⅰ：～20 pg/ml，Ⅱ：21～35pg/ml，Ⅲ：36～60pg/ml

パラレルにはいかないようである。

(2) 男　性

男性におけるテストステロンは女性の場合と逆に動脈硬化に関して抑制的に働くという報告が少なくなかったが，近年否定的な意見も指摘されている。テストステロンとHDL-Cとの正の関連は，健常男性（25－64才，n=178）[43]，肥満男性(21－70才，n=55)[96]，またNIDDM患者[60]において報告されている。しかし，Stefanicら[116]は，健常男性（33－55才，n=73）においてApoBとの間にむしろ正の関連，またSemmensら[107]は，健常男性（25－43才，n=36）においてHDL-Cと負の関連を認めている。また225名のfollow up studyでは，TTの変化量とHDL-Cの変化量との間に有意な関連は認められなかった[20]。近年，健常な成人男性に於いて生理的濃度でのテストステロンが，HDL-Cの抑制因子になっていることが報告されている[5]。これらの結果から，男性における男性ホルモンの増加は．女性の場合とは異なり，冠動脈疾患のリスクを高めるとはいえないが，明らかに抑制するともいえないようである。

副腎由来のアンドロジェンであるDHEAおよびDHEA-sulfate（DHEA-S）は，性ホルモンとしての活性は極めて弱いものの，抗肥満作用，抗動脈硬化作用，抗癌作用など種々の生理的作用を有することが明らかにされている[101]が，その作用機序については，現時点では不明な点が多い。男性の血中DHEA-S低値群において，血管造影で確認された冠動脈硬化や冠動脈疾患による死亡率が有意に高いことが確認されている[8][49]。一方，動物に対するDHEAの投与実験でも抗動脈硬化作用が確認されている[3][34]。血中DHEA-Sと脂質代謝との関連については，我々の報告を含めて健常成人男性においてHDL-Cと正相関することが報告されている[43][83][109]。しかし，男性の糖尿病患者においては，有意な関連性は認められていない[7]。肥満を伴う若年男性へのDHEA投与実験では，血清脂質に変化を認めていない[8]。また健常男性では，Triglyceride(TG)，総コレステロール(TC)，TC／HDL-C比，LDLコレステロール（LDL-C）とは負の関連性が報告されている[7][43][83]。したがって，DHEA-Sは少なくとも健常男性のHDL-C水準との間には正の関連を有するものと考えられる。EbelingとKoivisto[28]は，男性において正常なホルモン環境，すなわちエストロジェンが低くアンドロジェンが高い状態では，DHEAが非結合性のエストレジェンレセプターに結合して，エストロジェン様の作用を発揮し，肥満者のように相対的にエストロジェンが増加した状態では，明らかな作用を示さないのではないかと推測している。

男性におけるSHBGの意義については不明な点も多いが，HDL-Cと正相関することが，健常男性および冠動脈疾患のリスクを有する男性の集団において報告されている[73][107]。また，HDL2-CとApoA 1との間にも同様の関係が報告されている[116]。また，Haffnerら[43]は，SHBGとTCおよびTGとの間に負の相関を認めている(年齢，BMI，WHR，空腹時血糖およびインスリンを補正後)。我々も，健常男性において年齢，BMI，体脂肪率，WHR，$\dot{V}O_2$max，喫煙，飲酒の影響とは独立してSHBGとHDL-Cとの間に有意な正の相関を認めている[66]。

男性におけるエストロジェンの意義については不明な点が少なくない。Haffnerら[43]は，E2とHDL-Cとの間に負の相関，TCとの間に弱い正の相関を認めている。Phillips[95]は，心筋梗塞患者の男性が，対照群に比べて高エストロジェンであったことから，男性の高エストロジェン状態は冠動脈疾患のrisk factorであることを示唆した。しかし，それに対してLindholmら[76]は，30－60才の健常男性において，E2とTGとの正の相関

は，肥満度や喫煙の影響を強く受けており，それらを補正すると有意な関連を認めなかったことから，男性の高エストロジェン状態が risk factor であることに反論している。近年，男性の HDL-C 合成の調節因子としてのエストロジェンの役割も明らかにされた[4]。我々は，健常男性の E2レベルを 3 群にわけ，年齢，BMI，WHR，$\dot{V}O_2max$，喫煙，飲酒の影響をすべて排除すると，E2の高い群ほど，TC，LDL-C，空腹時血糖（FG）が有意に低いことを認めている（図16）[110]。したがって，現時点では生理的レベルの E2が，動脈硬化の進展に抑制的に作用している可能性を示唆するものと考えている。

(3) 女　性

女性における SHBG の低下は，相対的男性化（relative hyperandrogenicity）の尺度でもある。Haffner らは[38)41]，閉経前及び閉経後の女性それぞれの集団において，HDL-C と SHBG との間に有意な正の相関を認めている。特に，閉経後の女性で認められた SHBG と HDL-C との間の正相関は，肥満度，体脂肪分布，インスリンとは独立した関連性を有することを明らかにしている[38]。筆者らも，閉経前女性を対象に検討し，SHBG は HDL-C，HDL2-C，及びアポ A 1 の有意な独立変数の一つであることを報告している[67]。SHBG とその他の脂質代謝に関しては，閉経の有無にかかわらず，TG との負の関連が報告されている[22)114]。

表 4．ラットのインスリン感受性に及ぼすステロイドホルモンの影響

ステロイドホルモン	性	インスリン感受性
コルチゾール*	雌	↓
高アンドロゲン血症*	雌	↓
	雄	↓
去勢*	雄	↓
去勢+テストステロン*	雄	↗
卵巣摘出（OVX）#	雌	↓
OVX＋エストラジオール#	雌	↗
OVX＋プロゲステロン#	雌	↓↓

↓低下　↗ 改善　↓↓より低下

* Hölmang and Björntorp ら
\# Kumagai and Björntorp ら

脂質代謝に及ぼすアンドロジェンの影響は，プロゲステロンのそれと類似している（表 3・図15）。De Pergola らは，閉経前肥満女性において，Free T と HDL-C との間に負の関連を認めている[66]。また同集団において，E2 と HDL-C との間には正の関連を認めている。筆者らは，閉経に伴う相対的男性化のマーカー

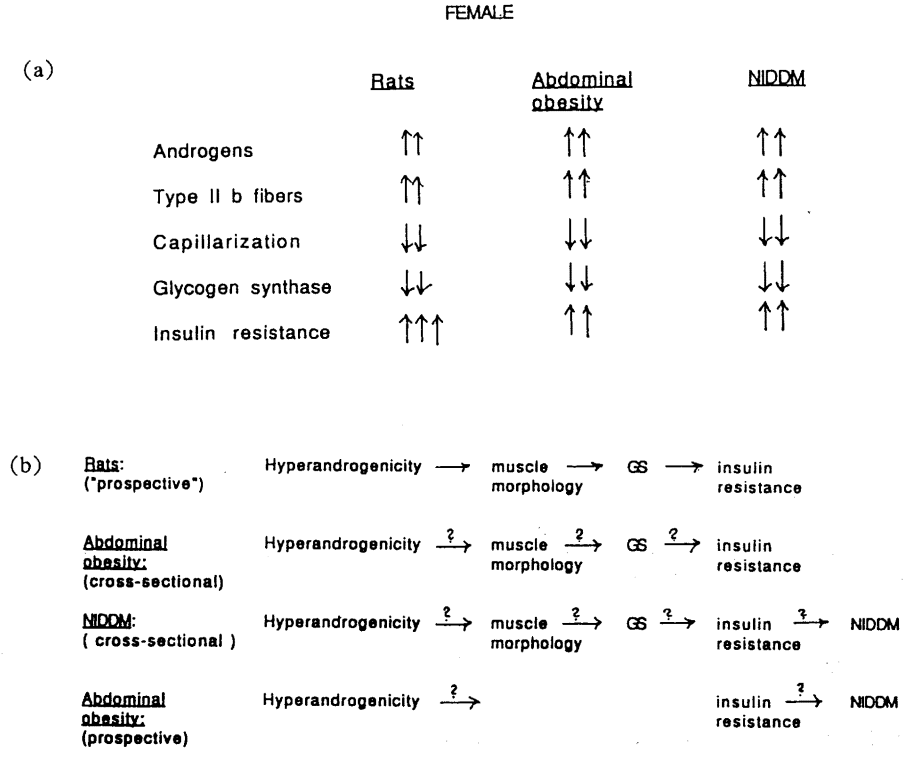

図17．テストステロンを投与した雌ラット，腹部型肥満および NIDDM 女性におけるアンドロジェン，FTb fiber，毛細血管密度，グリコーゲン合成酵素，インスリン抵抗性に関する要約(a)と，仮説的な因果関係(b)　(Björnrorp, 1993) GS：Glycogen synthase

としての遊離テストステロンと血中脂質およびリポ蛋白との間に有意な関連性を指摘している[61]。

女性におけるDHEAおよびDHEA-Sの作用は，男性よりも複雑である。閉経前女性において，DHEA-Sは腹部脂肪の蓄積と関連があり，その結果アンドロジェン様の作用を示す事が示唆されている。さらに，閉経後の低エストロジェン状態においては，DHEA (S)のアンドロジェン様作用は増強する可能性が示唆されている[28]。たとえば，閉経後の肥満女性に対するDHEA投与で，Free Tが増加し，結果的にHDL-Cが低下したという報告がある[82]。

これらの事実から判断して，性別を問わず脂質代謝の調節には，男性および女性ホルモン双方が重要な役割を果たしていることが示唆される。

4)糖代謝（インスリン感受性）について

(1)　基礎的検討

表4には，Björntorpらのグループによるラットを対象に，hyperinsulinemic euglycemic clamp法で評価したインスリン感受性に及ぼすステロイドホルモン投与実験の成績を要約している。同様な成績は，ヒトを対象とした研究でも認められている[15]。すなわち，雌ラット及び女性においては，インスリン抵抗性への相対的なhyperandrogenismの関与が，一方雄ラット及び男性においては，相対的なhypogonadismの関与が明らかにされている。また，雌ラットにおいては，インスリン感受性やグリコーゲン合成系の調節への女性ホルモンの関与も指摘されている[64]。

Björntorp一派は，インスリン抵抗性やNIDDMの発現へのアンドロジェンのプライマリーな関与を想定している[15][16]。以下，そのメカニズムについて考察を加える。雌ラットにおいては，高アンドロジェン血症に伴い，FT b筋線維の増加，毛細血管の減少，グリコーゲン合成酵素の低下を伴って，インスリン抵抗性の発現が生じる(図17-a)。同様な成績は，女性の腹部型肥満者やNIDDM患者でも認められている。そして，図17-bに示すような仮説的な因果関係を提唱している。特に，雌ラットへのテストステロン投与が骨格筋のインスリン抵抗性を引き起こす要因として，毛細血管の減少に伴うインスリン結合の低下をあげている[17]（図18)。その際，インスリン受容体数やGLUT4の低下は認められていないことから，筋細胞レベルでのインスリン利用の低下によって，グルコース輸送へのインスリンシグナルの低下，グリコーゲン合成酵素系の低下が生じ，インスリン抵抗性が発現するとしている。

また，雄ラットにおいては，去勢後のアンドロジェンの低下に伴い，グリコーゲン合成酵素の低下を伴ってインスリン抵抗性が発現し，それは少量のテストステロンの投与によって正常化することが認められている[16](図19-a)。同様な成績は，男性の腹部型肥満者及びNIDDM患者においても認められている[15]。特に腹部型肥満男性へのテストステロン投与では，内臓脂肪の減少やインスリン抵抗性の改善が報告されている[80]。このような成績をもとに，図19-bに示すような仮説的な因果関係を提唱している。

しかしながら，Despréśらを中心とするラバル大学の研究グループは，グルコース耐性やインスリン水準とステロイドホルモンとの有意な関連性には，否定的な成績を認めている[120]。すなわち，両者の関連性は，体脂肪量や内臓脂肪量の変化に伴う二次的な現象であることを成人男性を対象に明らかにした。彼らは，内臓脂肪量でマッチングされ，性ホルモン水準が有意に異なる2群と，性ホルモン水準でマッチングされ，内臓脂肪量が有意に異なる2群(総テストステロン，androst-5-ene 3 β, 17β-diol，及びSHBGなどで区分)で，耐糖能を比較検討した（図20-a，b)。その結果，前者には何ら有意な差は認めなかったが，後者には有意な差を認めたことを明かにした。これらの成績から，耐糖能とアンドロジェンとの間に認められた有意な関連性は，内臓脂肪蓄積の変化に伴う二次的な出来事と解

表5．肥満女性の高インスリン血症に関するメカニズム（Björnrorp，1988）

Mechanism	Tissue responsible	Trigger factor	Obesity subgroup
β-cell hypersecretion	Pancreas	Central stimulation, insulin resistance	Not specific
Decreased hepatic clearance	Liver	Insulin, FFA, androgens	Abdominal obesity
Peripheral insulin resistence	Muscles	Insulin, FFA, androgens, corticosteroids	Abdominal obesity

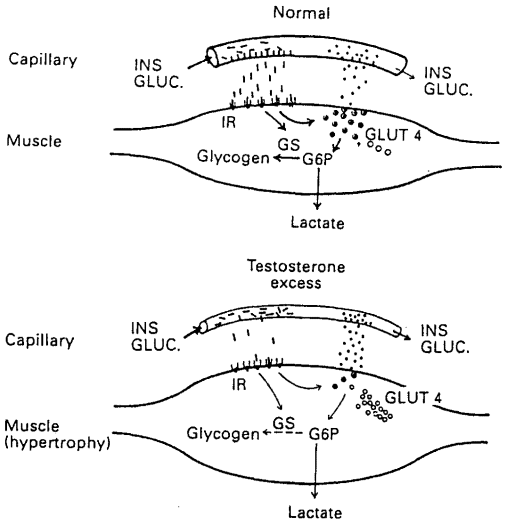

図18．雌ラットへのテストステロン投与が骨格筋のインスリン抵抗性を引き起こすメカニズム（Björntorp，1995）

釈している。

(2)　肥満者

体脂肪分布の違いから見た肥満女性の高インスリン血症発現のメカニズムを表5に示す[11]。膵臓β細胞からのインスリン分泌は，体脂肪分布の違いに関係なく，そのトリガーとしては，中枢性の刺激やインスリン抵抗性の存在が考えられている。一方，肝臓でのインスリンのクリアランスや骨格筋でのインスリン抵抗性は，腹部型肥満の程度に依存して障害される。また，それぞれのトリガーとしては，インスリン，遊離脂肪酸，およびアンドロジェンが関与しているようである。特に，筋のインスリン抵抗性発現へは，コルチコステロイドも関与している（表3参照）。アンドロジェンの関与に関しては，すでに述べた通りである。閉経前肥満女性では，膵からのインスリン分泌はWHRと相関しないが[90]，肝でのインスリンクリアランスは，WHRやFree Tと負の相関[94]，またSHBGと正相関[91)92)]することが報告されている。さらに，euglycemic clampで評価したインスリン感受性はSHBGと正相関することが，

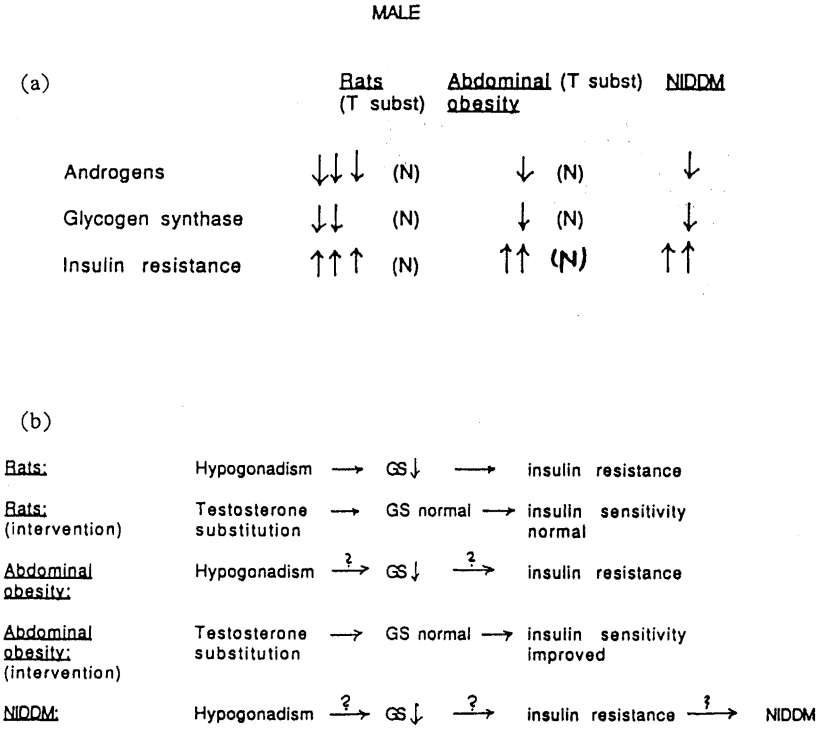

図19．去勢した雄ラット（テストステロン投与），腹部型肥満（テストステロン投与），およびNIDDMの男性のアンドロジェン，グリコーゲン合成酵素，インスリン抵抗性に関する要約(a)と仮説的な因果関係(b)（Björntorp，1993）GS：Glycogen synthase

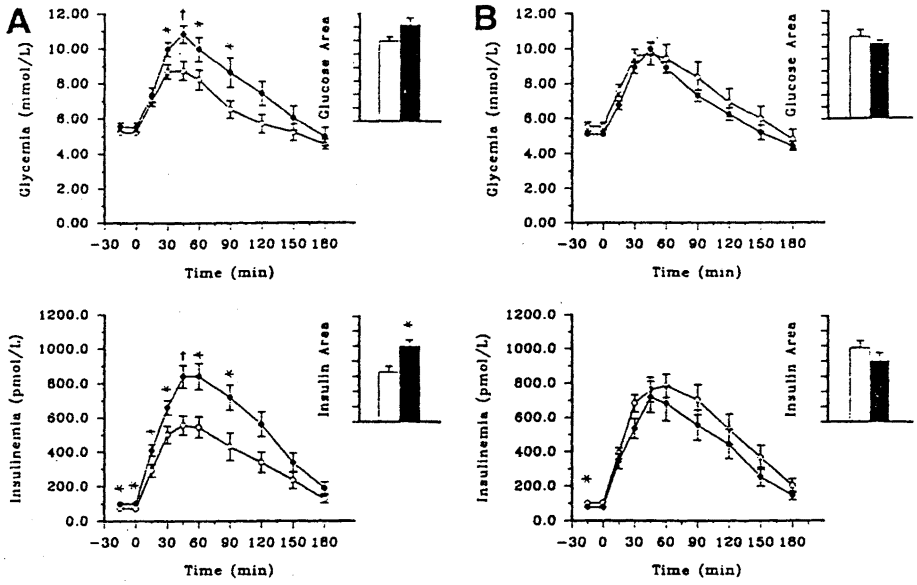

図20-a. 総テストステロン濃度でマッチングし，内臓脂肪面積が異なる群(A)と，内臓脂肪面積でマッチングしテストステロン濃度が異なる群(B)における O-GTT 中の血糖およびインスリン値の変化（Tchenrnof ら，1995）

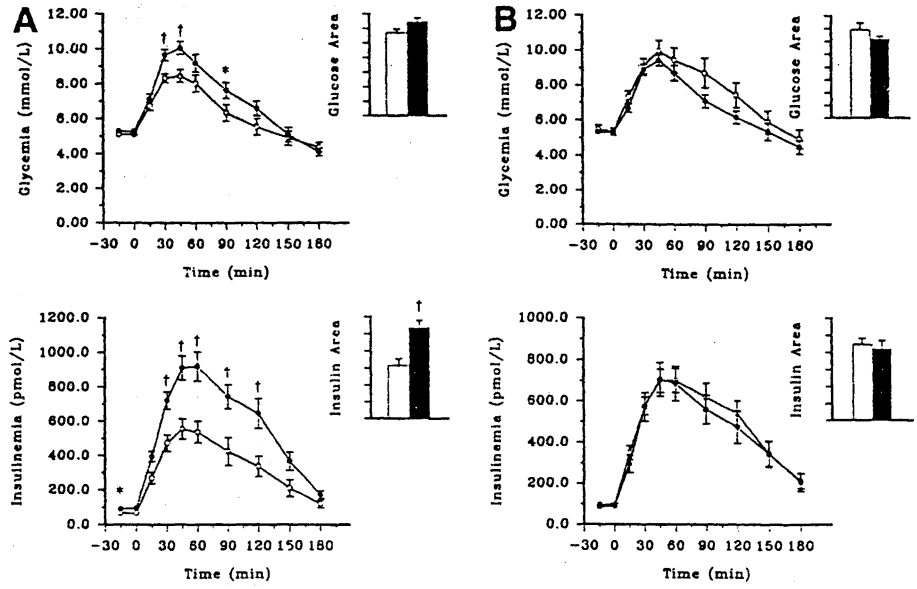

図20-b. SHBG 濃度でマッチングし，内臓脂肪面積が異なる群(A)と，内臓脂肪面積でマッチングし SHBG 濃度が異なる群(B)における O-GTT 中の血糖およびインスリン値の変化（Tchenrnof ら，1995）

高アンドロジェン血症を呈する高度肥満の女性[32]や非肥満の女性[40]でも報告されている。しかし，インスリン感受性と血中アンドロジェン水準との関連性には，否定的な成績も認められる。Fendri らは[32]空腹時インスリンは血中アンドロジェンとではなく，SHBG との間にのみ有意な負の相関があることや，clamp 中の高インスリンに伴い SHBG の低下を認めたことから，in vivo において，SHBG 産生へのインスリンの直接的抑制作用を認めた。著者らも，境界型糖尿病を対象に同様な成績を報告している[36]。一方，テストステロンのインスリン代謝へのプライマリーな貢献が，PCO の患者を対象に認められている[19]。すなわち，高アンドロジェン状態にある PCO 患者の高インスリン血症の発現に関与しているインスリンのクリアランスおよび末梢組織でのインスリンの degradation は，血清テストステロンと有意な負の相関関係を示すことが明らかにされた。

Simon らは[111]，Telecom Study（20－60才の健康な男性1292人を対象にした疫学調査）において，年齢，BMI，アルコール摂取量とは独立して，空腹時インスリンは血清 TT 濃度と負の関連があることを明らかにした。Haffner らは[39]，肥満者を含む健康な男性を対象に，euglycemic clamp で評価したインスリン感受性は，SHBG，Free　T 及び TT と有意な正相関を，一方 WHR とは有意な負の相関を示すことを報告した。しかしながら，インスリン感受性を従属変数とした重回帰分析において，性ホルモンや SHBG の独立変数としての貢献度は低く，むしろ WHR の貢献度が高いことを明らかにした。さらに，内臓型肥満を有する男性へのテストステロン投与に伴い，内臓脂肪の減少に伴いインスリン感受性の改善が報告されているが，それがテストステロンの直接効果なのか，内臓脂肪減少に伴う間接効果なのかは不明である[80]。Peiris らは[93]，健常者のインスリン感受性は SHBG と相関せず，インスリン分泌の pulse frequency との関連性を認めている。いずれにせよ，NIDDM 発症の予測因子としての SHBG 測定の意義は，女性においのみ認められ[77][45]，男性においては認められない[45]ことから，SHBG のインスリン感受性との関連性には，性差があるのかもしれない。この点に関しては，著者らも IGT の男女を対象にした研究で，同様な成績を認めている[36]。

(3)　NIDDM 患者について

男性 NIDDM においては，空腹時血糖やインスリン濃度に依存して血清 TT や SHBG の低下が報告されて以来[1]，SHBG と euglycemic clamp で評価したインスリン感受性との間には，BMI や体脂肪分布の影響を除去した後でも，有意な正の相関が継続することが報告された[10]。Andersson らも[1]，空腹時インスリンと SHBG 及び TT との間に有意な負の相関関係を認めた。しかしながら，境界型糖尿病の男性では，インスリン感受性と性ホルモン及び SHBG との関連性は認められていない[7][32]。

おわりに

本総説では，まず肥満の成因としての骨格筋の線維組成や神経内分泌系障害の役割とその機構について要約した。骨格筋の組成は，遺伝的要因によって規定されているものの，身体トレーニングへの適応を通して，糖・脂質代謝の改善に貢献しているようである。また，最近の肥満研究の分野において，ストレス刺激に伴う視床下部-下垂体-副腎系の撹乱が，内臓脂肪蓄積の1つの要因である可能性も指摘されており，これらに関する基礎的・応用的研究成績について論述した。著者らは，社会的・心理的ストレスの解消が，肥満の劇的な改善を通して耐糖能の正常化をもたらしたと考えられる症例をも経験している（健康科学，18巻，花村論文参照）。今後ますますストレス刺激が関与する肥満や IGT 及び NIDDM の発症が増加する可能性があることから，それらの改善を目的とした行動変容プログラムの開発が今後の課題と考えている。

また，これまで単に肥満や糖・脂質代謝異常発現における性差，あるいは閉経の影響として論じられてきた部分を，その調節因子としての性ステロイドホルモンの役割に関する基礎的・応用的研究の成果を示した。性差にかかわらず，男性ホルモン，女性ホルモンの双方が生理的調節因子として関与している可能性がある。しかし，両者の因果関係，すなわち肥満症あるいは NIDDM などの発症に性ホルモンが primary に関与しているかどうかについては，未だ結論は出されておらず，今後さらに検討されるべき興味ある課題であると考えられる。

引用文献

1）Andersson, B., Mårin, P., Lissnen, L., Vermeulen, A., Björntorp, P. and Lissner, L.：Testosterone consentrations in women and men with NIDDM. Diabetes Care, 17：405-411, 1994.

2) Anderson, D. C. : Sex - hormone - binding globulin. Clin. Endocrinol., 3 : 69-96, 1974.
3) Arad, Y., Badimon, J. J., Badimon, L., Hembree, W. C. and Ginsberg, H. N. : Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbit. Arteriosclerosis, 9 : 159-166, 1989.
4) Bagatell, C. J., Knopp, R. H., Rivier, J. E. and Bremner, W. J. : Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein2 cholesterol levels in normal men. J. Clin. Endoclinol. Metab., 78 : 855-861, 1994.
5) Bagatell, C. J., Knopp, R. H., Vale, W. W., Rivier, J. E. and Bremner, W. J. : Physiological testosterone levels in normal men supress high density lipoprotein cholesterol. Ann. Intern. Med. 116 : 967-973, 1992.
6) Barrett-Connor, E. : Endogenous sex hormones levels in older adult men with diabetes mellitus. Am. J. Epidemiol., 132 : 895-901, 1990.
7) Barrett-Connor, E. : Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., 117 : 807-811, 1992.
8) Barrett-Connor, E., Khaw, K. T. and Yen, S. S. C. : A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. New Engl. J . Med., 315 : 1519-1524, 1986.
9) Bestetti, G. E., Abramo, F., Guillaume-Gentil, C., Rohner-Jeanrenaud, F., Jeanrenaud, B., and Rossi, G. L. : Changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of genetically obese fa/fa rats. A structural, immunocytochemical, and morphometric study. Endocrinology, 126 : 1880-1887, 1990.
10) Birkeland, K. I., Hanssen, K. F., Torjensen, P. A. and Vaaler, S. : Levels of sex hormone-binding globulin is positively associated with insulin sensitivity in men with type 2diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 275-278, 1993.
11) Björntorp, P. : Abdominal obesity and the development of non - insulin - dependent diabetes mellitus. Daibetes Metab. Rev., 4 : 615-622, 1988.
12) Björntorp, P. : The associations between obesity, adipose tissue distribution, and disease. Acta Med. Scand., 723 : 121-134 [Suppl], 1988.
13) Björntorp, P. : Metabolic implication of body fat distribution. Diabetes Care, 14 : 1132-1143, 1991.
14) Björntorp, P. : Visceral fat accumulation : The missing link between psychological factors and cardivascular disease? J. Intern. Med., 230 : 195-201, 1991.
15) Björntorp, P. : Androgen, the metabolic syndrome, and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann. N.Y. Acad. Sci., 64 : 242-252, 1993.
16) Björntorp, P. : Hyperandrogenicity in women-a prediabetic condition? J. Intern. Med., 234 : 579-583, 1993.
17) Björntorp, P. : Insulin resistanse : The consequence of a neuroendocrine disturbance? Int. J. Obesity, 19, Suppl. 1. : S6-S10, 1995.
18) Bouchard, C., Despres, J. P., and Mauriege, P. : Genetic and nongenetic determination of regional fat distribution. Endcrine Rev., 14 : 72-93, 1993.
19) Buffington, C. K. and Kitabchi, A. E. : Evidence for a defect in insulin metabolism, in hyperandrogenic women with polycystic ovarian syndrome. Metabolism, 43 : 1367-1372, 1994.
20) Dai, W. S., Gutai, J. P., Kuller, L. H., Laporte, R. E., Falvo-Gerard, L. and Caggiula, A. : Relation between plasma high-density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentration in men. Am. J. Cardiol., 53 : 1259-1263, 1984.
21) Dannekiold-Samsoe, B. and Grimby, G. : The influence of prednisolone on the muscle morphology and muscle enzyme in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Sci., 71 : 693, 1986.
22) DePergola, G., Giorgino, F., Cospite, M., Giagulli, V.A., Cignarelli, M., Ferri, G. and Giorgino, R. : Relation between sex hormones and serum lipoprotein and lipoprotein (a) concentrations in premenopausal obese women. Arteriosclero-

sis Thromb., 13：675-679, 1993.

23) Despres, J. P.：Obesity and lipid metabolism：Relevance of body fat distribution. Current Opinion Lipidol., 2：5-15, 1991.

24) Despres, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A. and Bouchard, C.：Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, 10：497-511, 1990.

25) Dohm, G.L., Elton, C.W., Friedman, J.E., Pilch, P.F., Pories, W.J., Atkinson, S.M. Jr. and Caro, J.F.：Decreased expression of glucose tranporter in muscle from insulin-resistant patients. Am. J. Physiol., 260：E459-463, 1991.

26) Dunkelmann, S.S., Fairhurst, B., Plager, J. and Waterhouse, C.：Cortisol metabolism in obesity. J. Clin. Endocrinol., 24：832-841, 1964.

27) Ebeling, P., Bourney, R., Koranyi, L., Tuomonen, J.A., Droop, L.C., Hnriksson, J., Mueckler, M., Sovijarvi, A. and Kovisto, V. A.：Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. J. Clin. Invest., 92：1623-1631, 1993.

28) Ebeling, P. and Koivisto, V.A.：Physiological importance of dehydroepiandrosterone. Lancet, 343：1479-1481, 1994.

29) Eliasson, K., Hjemdahl, P. and Kahan, T.：Circulatory and sympathoadrenal responses to stress in borderline and establised hypertension. J. Hypertension, 1：131-139, 1983.

30) Evans, D.J., Barth, J.H. and Burke, G.W.：Body fat topography in women with androgen excess. Int. J. Obesity, 12：157-162, 1988.

31) Evans, D.J., Hoffman, R.G., Kalkoff, R.K. and Kissebah, A.H.：Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. Metabolism, 33：68-75, 1984.

32) Fendri, S., Arlot, S., Marcelli, J.M., Dubreuil, A. and Lalau, J.D.：Relationship between insulin sensitivity and circulating sex hormone-binding globulin levels in hyperandrogenic obese women. Int. J. Obesity, 18：755-759, 1994.

33) Goodman-Gruen, D. and Barrett-Connor, E.：Total but not bioavairable testosterone is a predictor of central adiposity in postmenopausal women. Int. J. Obesity, 19：293-298, 1995.

34) Gordon, G.B. and Weisman, H.F.：Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. J. Clin. Invest., 82：712-720, 1988.

35) Gordon, N.F. and Scott, C.B.：The role of exercise in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Clin. Sports Med., 10：87-103, 1991.

36) 後藤　尚，熊谷　秋三，佐々木　悠，日向　豪史，小沼　富男，須田　俊宏：インスリン抵抗状態と性ホルモン結合グロブリンと関連の性差に関する検討．肥満研究，1 (Suppl. 1)：p106, 1995.

37) Guillaume-Gentil, C., Rohner-Jeanrenaud, F., Abramo, F., Besetti, G.E., Rossi, G.L. and Jeanrenaud, B.：Abnormal regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the genetically obese fa／fa rats. Endocrinology, 126：1873-1879, 1990.

38) Haffner, S.M., Dunn, J.F. and Katz, M.S.：Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentrations in postmenopausal women. Metabolism, 41：278-284, 1992.

39) Haffner, S.M., Karhapaa, P., Mykkanen, L. and Laakso, M.：Insulin resistanse, body fat distribution, and sex hormones in men. Diabetes, 43：212-219, 1994.

40) Haffner, S.M., Katz, M.S. and Dunn, J.F.：The relationship of insulin sensitivity and metabolic clearance of insulin to adiposity and sex hormone binding globulin. Endocrine Res., 16：361-376, 1990.

41) Haffner, S.M., Katz, M.S., Stern, M.P. and Dunn, J.F.：Association of decreased sex hormone binding globulin and cardiovascular risk factors. Arteriosclerosis, 9：136-143, 1989.

42) Haffner, S.M., Katz, M.S., Stern, M.P. and Dunn, J.F.：Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. Int. J. Obesity, 13：1-9, 1989.

43) Haffner, S.M., Mykkanen, L., Valdez, R.A. and Katz, M.S.：Relationship of sex hormones to

lipids and lipoproteins in nondiabetic men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77 : 1610-1615, 1993.

44) Haffner, S.M. and Valdez, R.A. : Endogenous sex hormones : Impact on lipids, lipoproteins, and insulin. Am. J. Med., 98 (Suppl. 1 A) : 40 S-47S, 1995.

45) Haffner, S.M., Valdez, R.A., Morales, P.A., Hazuda, H.P. and Stern, M.P. : Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes in women but not men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77 : 56-60, 1993.

46) Haffner, S.M., Valdez, R.A., Stern, M.P. and Katz, M.S. : Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. Int. J. Obesity, 17 : 643-649, 1993.

47) Henry, J.P. and Stephens, P.M. : Stress, health and social environment : a sociobiologic approach to medicine. New York : Springer Verlag, 1977.

48) Henry, J.P. and Stephens, P.M. : Psychological mechanisms of primary hypertension. J. Hypertension, 8 : 783-793, 1990.

49) Herrington, D.M., Gordon, G.B., Achuff, S.C., Trejo, J.F., Weisman, H.F., Kwiterovich P.O. and Pearson, T.A.: Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnotic coronary angiography. J. Am. Col. Cardiol., 16 : 862-870, 1990.

50) Jayo, J.M., Shively, C.A., Kaplan, J.R. and Manuck, S.B. : Effects of exercise and stress on body fat distribution in male cynomolgus monkeys. Int. J. Obesity, 17 : 597-604, 1993.

51) Kaplan, J.R., Adams, M.R., Koritnik, D.R., Rose, J.C. and Manuck, S.B. : Adrenal responsiveness and social status in intact and ovariectomized Macaca fascicularis. Am. J. Primatol., 11 : 181-193, 1986.

52) Kiens, B. and Lithell, H. : Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. J. Clin. Invest., 83 : 558-564, 1989.

53) Kissebah, A.H., Evans, D.J., Peiris, A. and Wilson, C.R. : Endocrine characteristics in regional obesities : Role of sex steroid. : Metabolic complications of human obeity, eds. Vague, J., Björntorp, P., Guy-Grand, B., Rebuffe-Scrive, M., and Vague, P., pp. 115-130, Amsterdam, Elsevier Scientific Publisher, 1985.

54) Kissebah, A.H. and Krakower, G. : Regional adiposity and morbidity. Physiol. Rev., 74 : 761-811, 1994.

55) Kissebah, A.H. and Peiris, A.N. : Biology of regional body fat distribution : Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Matab. Rev., 5 : 83-109, 1989.

56) Kitabchi, A.E. and Buffington, C.K. : Body fat distribution, hyperandrogenicity, and health risks. Semminars Reproductive Endocrinol., 12 : 6-14, 1994.

57) Kopelman, P.G. : Hormones and obesity. Balliere's Clin. Endocrinol. Metab., 8 : 549-575, 1994.

58) Krotkiewski, M. and Bjorntorp, P. : Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue. effect of physical training. Int. J. Obesity, 10 : 331-341, 1986.

59) Krotkiewski, M. : Possible relationship between muscle morphology and capillarisation and the risk factor for development of cardiovascular diseases. Integration of Medical and Sports Sciences. Med. Sports Sci., Basel, Karger, 37 : 405-415, 1992.

60) Kumagai, S., Goto, T., Shono, N., Higaki, Y. and Sasaki, H. : The relationship of insulin sensitivity to abdominal fat accumulation, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in Japanese men with impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Practice,(投稿中)

61) 熊谷 秋三, 花村 茂美, 佐々木 悠：中高年者における糖・脂質代謝指標の性差・個人差と性ステロイドホルモン. 小野スポーツ科学, 3 : 7-20, 1995.

62) 熊谷 秋三, 花村 茂美, 佐々木 悠：運動と総コレステロール, HDL. The Lipid, 7 : 10-16, 1996.

63) 熊谷 秋三, 花村 茂美, 庄野 菜穂子, 田中 喜代次, 浅野 勝巳：有酸素性トレーニングの生理と効用：肥満―その成因と改善, 及び耐糖能への骨格筋の関与. 臨床スポーツ医学, 1996(5月号)(印刷中).

64) Kumagai, S., Holmäng, A. and Björntorp, P.：The effect of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. Acta Physiol. Scand., 149：91-97, 1993.

65) Kumagai, S., Sasaki, H., Kikuchi, K., Moriyama,Y. and Sada, M.：The effects of physical training on high density lipoprotein cholesterol, sex hormones, sex hormone binding globulin, and abodominal fat accumulation in pre-menopausal women. Adv. Exercise Sports Physiol. 2：39-44, 1996.

66) 熊谷　秋三，佐々木　悠，庄野　菜穂子，森山　善彦：健常成人男性の糖・脂質代謝指標と性ホルモンおよび性ホルモン結合グロブリン（SHBG）との関連性．動脈硬化，21：503-509，1993.

67) 熊谷　秋三，庄野　菜穂子，近藤　芳昭：閉経前肥満女性における糖・脂質代謝指標と体力・身体計測指標および性ホルモン結合グロブリンとの関係．体力科学，41：485-494，1992.

68) Kumagai, S., Shono, N., Kondo, Y. and Nishizumi, M.：The effect of endurance training on the relationships between sex hormone binding globulin, high density lipoprotein cholesterol, apoprotein A1 and physical fitness in premenopausal women with mild obesity. Int. J. Obesity, 18：249-254, 1994.

69) 熊谷　秋三，高柳　茂美，佐々木　悠，二宮　寛，庄野　菜穂子：NIDDM 患者の体力・性ホルモン特性と耐糖能との関連性．第33回日本糖尿病学会九州地方会抄録集，p83，1995.

70) Lapidus, L., Bengtsson, C., Hallstrom, T. and Björntorp, P.：Obesity, adipose tissue distribution and health in women：Results from a population study in Gothenburg, Sweden. Appetite, 12：25-35, 1989.

71) Larsson, B., Seidell, J., Svardsudd, K., Welin, L. W., Tibblin, G., Wilhelmsen, L. and Björntorp, P.：Obesity, adipose tissue distribution and health in men：The study of men born in 1913. Appetite, 13：37-44, 1989.

72) Leenen, R., Kooy, K.V.D., Seidell, J.C., Deurenberg, P. and Koppeschaar, H.P.F.：Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 78：1515-1520, 1994.

73) Leszczynki, D.E., Kokatnur, M.G. and Kummerow, F.A.：Serum sex hormone binding globulin and high density lipoprotein cholesterol in male patients at risk for coronary heart disease. Med. Sci. Res., 15：575-576, 1987.

74) Letter to editors：High density lipoproteins and lipase activity in runners. Atherosclerosis, 98：251-254, 1993.

75) Lillioja, S., Young, A.A., Culter, C.L., Ivy, J.L., Abbott, G.H., Zawadzki, J.K., Yki-Järvinen, H., Christin, L., Secomb, T.W. and Bogardus, C.：Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. J. Clin. Invest., 80：415-424, 1987.

76) Lindholm, J., Winkel, P., Brodthagen, U. and Gyntelberg, F.：Coronary risk factors and plasma sex hormones. Am. J. Med., 73：648-651, 1982.

77) Lindstedt, G., Lundberg, P.A., Lapidus, L., Lundgren, H., Bengtsson, C. and Björntorp, P.：Low sex-hormone binding globulin as an independent risk factor for the debelopment of non-insulin dependent diabetes mellitus：12-yr follow-up of population study of women of Gothenborg, Sweden. Diabetes, 40：123-128, 1991.

78) Mandroukas, K., Krotkiewski, M., Hedberg, M., Wroblewski, Z., Björntorp, P. and Grimby, G.：Physical training in obese women：Effects of muscle morphology, biochemistry and function. Eur. J. Appl. Physiol., 52：355-361, 1984.

79) Mårin, P., Darin,N., Amemiya, T., Andersson, B., Jern,S. and Björntorp, P.：Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. Metabolism, 41：882-886, 1992.

80) Mårin, P., Holmäng, S., Gustafsson, C., Jonsson, L., Kvist, H., Elander, L., Eldh, J. Sjöstrom, L., Holm, G. and Björntorp, P.：Androgen treatment of abdominally obese men. Obesity Res., 1：245-251, 1993.

81) Miles, D.S.：Weight control and exercise. Clin.

Sports. Med., 10 : 157-169, 1991.

82) Mortola, J.F. and Yen, S.S.C. : The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71 : 676-704, 1990.

83) Nafziger, A.N., Jenkins, P.L., Bowlin, S.J. and Pearson, T.A. : Dehydroepiandrosterone, lipids and apoproteins : associations in a free living population. Circulation, 82 (Suppl3) : 469, 1990.

84) 名和田 新, 柳瀬 敏彦 : 性ステロイドホルモンと脂質代謝, 医学のあゆみ, 168 : 908-912, 1994.

85) Nestler, J.E. : Sex-hormone binding globulin: A marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance (Editorial). J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 273-274, 1993.

86) Nikkilä, E.A. : Role of lipoprotein lipase in metabolic adaptation to exercise and training. In Lipoprotein Lipase, Ed. Borensztajn, J, Chicago, IL, Evener, 187-199, 1987.

87) Norbiato, G., Bevilaqua, M., Vago, T., Baldi, G., Chebat, E., Bertora, P., Moroni, M., Galli, M. and Oldenburg, N. : Cortisol resistence in aquired immunodeficiency syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab.,74 : 608-613, 1992.

88) Pasquali, R., Cantobelli, S., Casimiri, F., Capelli,M., Bortoluzzi, L., Flamia, R., Labate, A.M.M. and Barbara, L. : The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77 : 341-346, 1993.

89) Pasquali, R., Casimirri, F., Cantobelli, S., Melchionda, N., Labata, A.M.M., Fabbri, R., Capelli, M. and Bortoluzzi, L. : Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. Metabolism, 40 : 101-104, 1991.

90) Peiris, A.N., Mueller, R.A., Smith, G.A. and Kissebah, A.H. : Splanchnic insulin metabolism in obesity : Influence of body fat distribution. J. Clin. Invest., 78 : 1648-1657, 1986.

91) Peiris, A.N., Mueller, R.A., Struve, M.F., Smith, G.A. and Kissebah, A.H. : Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 64 : 162-169, 1987.

92) Peiris, A.N., Sothmann, M.S., Aiman, E.J. and Kissebah, A.H. : The relationship of insulin to sex hormone binding globulin : Role of adiposity. Fertil. Steril., 52 : 69-72, 1989.

93) Peiris, A.N., Stagner, J.I., Plymate, S.R., Vogel, R.L., Heck, M. and Samols, E. : Relationship of insulin secretory pulses to seh hormone-binding globulin in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 279-282, 1993.

94) Peiris, A.N., Struve, M.F. and Kissebah, A.H. : Relationship of body fat distribution to the metabolic clearance of insulin in premenopausal women. Int. J. Obesity, 11 : 581-589, 1987.

95) Phillips, G.B. : Evidence for hyperoestrogenemia as a risk factor for myocardial infarction in man. Lancet, 2 : 14-18, 1976.

96) Phillips, G. : Relationship between serum sex hormones and the gucose-insulin-lipid defect in men with obesity. Metabolism, 42 : 116-120, 1993.

97) Plough, T. : Effect of endurance training on glucose transport capacity and glucose transporter expression in rat skeletal muscle. Am. J. Physiol., 259 : E778-E786, 1990.

98) Plymate, S.R., Matej, L.A., Jones, R.E. and Friedl, K.E. : Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. J. Clin. Endocrinol. Metab., 67 : 460-464, 1988.

99) Rebuffe-Scrive, M., Bronnegard, M., Nilsson, A., Edhl, J., Gustafsson, J.A. and Bjorntorp, P. : Steroid hormone receptors in human adipose tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71 : 1215-1219, 1988.

100) Rebuffé-Scrive, M., Krotkiewski, M., Elfverson, J. and Bjorntorp, P. : Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 67 : 1122-1128, 1988.

101) Regelson, W., Kalimi, M. and Loria, R. : DHEA : some thoughts as to its biologic and clinical action. Dehydroepiandrosterone

(DHEA), Walter de Gruyter & CO.,Berlin.New York.Printed in Germany, 405-445, 1990.

102) Rosner, W.：Plasma steroid-binding protein. Endocrinol. Metab. Clin. North America, 20：697-720, 1991.

103) 佐々木　悠，熊谷　秋三，原　文彦，上園　慶子，川崎晃一，奥村　旬：病気の顔貌と容貌(9)ー男性型多毛症（Hiirusutism）についてー．健康科学，16：161-168，1993.

104) 佐藤　忠弘，井藤　英喜：性ホルモン．The Lipid, 4：165-172，1993.

105) Secher, N.H., 水野　真佐夫：身体運動が寿命，疾病そしてライフクオリテイーに及ぼす効果について．栄養学雑誌，53：349-360，1995.

106) Seidell, J.C., Björntorp, P., Sjöstrom, L., Kvist , H. and Sannerstedt, R.：Visceral fat accumulation is positively associated with insulin, glucose and C-peptide, but negatively with testosterone levels. Metabolism, 39：897-901，1990.

107) Semmens, J., Rouse, I., Beilin, L.J. and Masarei, J.R.：Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globilin levels in men and women. Metabolism., 32：428-432，1983.

108) Shively, C.A. and Kaplan, J.R.：Effects of social factors on adrenal weight and related physiology of Macaca fascicularis. Physiol. Behav., 33：777-782，1984.

109) 庄野菜穂子，檜垣靖樹，西住昌裕，佐々木悠，熊谷秋三：成人男性の性ホルモン，体脂肪分布，体力と糖・脂質代謝指標との関連性．健康科学，17：75-86，1995.

110) 庄野菜穂子，檜垣靖樹，佐々木悠，熊谷秋三：成人男性の性ホルモン特性からみた糖・脂質代謝．第33回日本糖尿病学会九州地方会抄録集，p69，1995.

111) Simon, D., Preziosi, P., Barrett-Connor, E., Roger, M., Saint-Paul, M. and Papoz, L.：Intercorrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men：The Telecom Study. Diabetologica, 35：173-177, 1992.

112) Simoneau, J.A. and Bouchard, C.：Skeletal muscle metabolism in normal weight and obese men and women. Int. J. Obesity, 17 (suppl. 2)：31，1993.

113) Sinyor, C., Schwartz, S.G., Peronnet, F., Brinsson, G. and Serganian, P.：Aerobic fitness level and reactivity to psychosocial stress, psychological, biochemical, and subjective measures. Psychosom. Med., 45：205-216，1983.

114) Soler, J.T., Folson, R.A., Kaye, S.A. and Prineas, R.J.：Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in post- menopausal women. Atherosclerosis, 79：21-27，1989.

115) Staron, R.S., Hikida, R.R., Hagerman, F.C., Dudley, G.A. and Murray, T.F.：Human muscle fiber type adaptability to various work loads. J. Histochem. Cytochem., 32：146-152, 1984.

116) Stefanic, M.L., Williams, P.T., Krauss, R.M., Terry, R.B., Vranizan, K.M. and Wood, P.D.：Relationships of plasma estradiol, testosterone and sex hormone binding globulin with lipoproteins, apoproteins, and high density lipoprotein subfraction in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 64：723-729，1987.

117) Streeten, D. H. P.：Editorial：Is hypothalamic-pituitary-adrenal hyperactivity important in the pathogenesis of excessive abdominal fat distribution. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77：339-340，1993.

118) 武部　和夫：肥満者の主な内分泌機能異常．日本糖尿病学会，教育講演資料，1993.

119) Tchernof, A., Despres, J.P., Belanger, A., Dupont, A., Pru'homme, D., Moorjani, S., Lupien, P.J. and Labrie, F.：Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men. Metabolism, 44：513-519，1995.

120) Tchenrnof, A., Prud'homme, D., Despres, J.P., Moorjani, S., Dupont, A., Lupien, P.J., Belanger, A., Labrie, F. and Nadeau, A.：Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men：Importance of visceral adipose tissue. Diabetes Care, 18：292-299，1995.

121) Tikkanen, H. O., Harkonen, M., Naveri, H., Hamalainen, E., Elovainio, R., Sarna, S. and

Frick, M.H. : Relationship of skeletal muscle fiber type to serum high density lipoprotein cholesterol and apoprotein A-I levels. Athero-sclerosis, 90 : 49-57, 1990.

122) Vague, J., Meignen, J.M. and Negrin, J.F. : Effect of testosterone and estrogen on deltoid and trochanter adipocytes in two cases of transsexualism. Horm. Metab. Res., 16 : 830-831, 1984.

123) Wing, R.R., Mtthews, K.A., Kuller, L.H., Meihahn, E.N. and Plantinga, P. : Waist to hip ratio in middle-aged women. Associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. Arterio-sclerosis Thromb., 11 : 1250-1257, 1991.

124) Wade, A.J., Marbut, M.M. and Round, J.M. : Muscle fiber type and aetiology on obesity. Lancet, 335 : 805-808, 1990.