

男性におけるHDL-コレステロール代謝調節と性ホルモン : その基礎と運動及び身体トレーニングの影響

熊谷, 秋三
Institute of Health Science, Kyushu University

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

<https://doi.org/10.15017/654>

出版情報 : 健康科学. 19, pp.15-29, 1997-03-18. 九州大学健康科学センター
バージョン :
権利関係 :

— 総 説 —

男性におけるHDL-コレステロール代謝調節と性ホルモン
—その基礎と運動及び身体トレーニングの影響—

熊 谷 秋 三 佐々木 悠*

The Regulation of High-Density Lipoprotein Cholesterol
Metabolism and Sex Hormones in Men
—The Basic Background and Effects of Exercise and Endurance Training—

Shuzo KUMAGAI and Haruka SASAKI*

Summary

In this review, we firstly focused on the regulation of high-density lipoprotein (HDL) metabolism in men by sex steroid hormones, especially androgen, and key enzymes in lipid and lipoprotein metabolism, such as cholesterol ester transfer protein (CETP), lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), lipoprotein lipase (LPL), and hepatic triglyceride lipase (HTGL) activity. In some epidemiological studies, significant positive correlation was observed between plasma testosterone and serum HDL cholesterol (HDL-c) levels. However, cause and effect on this relationship are still remains unknown. Recently, it was proposed the possibility that insulin resistance and/or hyperinsulinemia are more important regulator (predictor) of HDL-level rather than sex hormones. We discussed the mechanism by which insulin resistance was associated with lower level of HDL-c. Secondly, we summarized the effects of exercise and endurance training on lipids, lipoproteins, key enzymes in lipid metabolism and androgen. It was partly demonstrated that increases in the insulin sensitivity, and LCAT and LPL activity, and decreases in CETP, HTGL activity and androgen levels were found following endurance training. However, there are some controversial evidences for role of sex hormones and key enzymes on the regulation of HDL-c after endurance training. Further basic and applied researches are needed for understanding about HDL metabolism in men.

Key words : Men, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), androgen, insulin sensitivity, endurance training

1. はじめに

高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-c) をはじめ、脂質代謝には性周期に伴う変動や、明らかな性差が存在することから、これらの現象に性ホルモンの関与が古くから注目されてきた。一方、持久性競技選手の

HDL-c 水準に関しては、非競技者や無酸素性競技選手に比べ高く、競技者における HDL-c の性差は減少する傾向にあることが知られている³⁰⁾。また、最近の知見によると、健常男性の HDL-c 合成へのテストステロンの抑制効果³⁾、及びエストロゲンの関与⁴⁾が実証されている。さらに近年、性ホルモン輸送蛋白であ

Institute of Health Science, Kyushu University II, Kasuga 816 Japan.

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

る性ホルモン結合蛋白 (sex hormone-binding globulin ; SHBG) は、性差を問わず HDL-c 水準²⁹⁾⁶³⁾やインスリン感受性³¹⁾⁵⁴⁾⁶²⁾の優れたマーカーであることも指摘され、注目をされている。さらに、疫学的研究によると、男性という性自体が冠動脈疾患の重要な危険因子の1つであることが報告されているが⁷⁾⁸⁰⁾、血中アンドロゲン、特にテストステロンと冠動脈疾患の増加との関連やリポ蛋白代謝調節への関与については、不明な点が少ない。

そこで本稿では、男性の HDL-c 代謝に焦点を絞り、まず性ホルモン、特にアンドロゲン (SHBG と HDL-c との関連性に関しては、総説²⁹⁾⁶³⁾⁶⁴⁾を参照)との関連性について、疫学的研究の成果を要約する。更に、HDL-c 代謝に関連した蛋白及び諸酵素活性 (cholesterol ester transfer protein ; CETP, recithin cholesteryl acyltransferase ; LCAT, lipoprotein lipase ; LPL, hepatic triglyceride lipase ; HTGL) の役割と、それらに及ぼす運動の影響を概説する (図1参照)²⁰⁾。また、特に LPL 及び HTGL に関しては、性ホルモンとの関連性を述べ、最後に HDL-c 水準に及ぼす運動の効果を性ホルモンや酵素活性との関連も含めて総括してみたい。

2. HDL-c と性ホルモンの関連性に関する疫学的研究

1) 成長・加齢に伴う脂質変動

ここでは、まず小児期から成人に至るまでの脂質代謝の変化を概観したい (図2)⁵³⁾。思春期前的小児期では、脂質代謝に明らかな性差は認められない⁴⁷⁾。しかし、思春期を境に、男性ではテストステロン (T) の増加、女性ではエストロゲンの増加が認められ、それに対応して脂質代謝の性差が出現する。すなわち、男児では HDL-c の減少、中性脂肪 (TG)、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-c) の増加が観察される。思春期前から思春期早期に至っては、血漿 T と HDL-c との間には、有意な負の相関を認めることが知られている⁴⁰⁾。さらに、血漿 T と HTGL との間には有意な正相関を認める⁷⁰⁾。一方、女児では HDL-c、LDL-c は不変あるいは漸増傾向を示し、TG の増加を認める。

成人では、閉経前の女性と男性を比較すると、HDL-c は女性に高く、一方 LDL-c、TG は共に女性が低値である¹⁵⁾。なお、HDL-c の性差は、思春期以降一生持続する。また、男性50歳以上に見られる HDL-c の上昇、LDL-c 増加の抑制傾向といった現象⁵³⁾は、その時期に観察されるテストステロン低下の関与が示唆され

ている。一方、閉経後女性の HDL-c 水準は、エストラジオール (E2) の急速な低下を認めるにもかかわらず、低下しない。また、LDL-c 水準は男性の水準を凌駕する。したがって、女性の場合、閉経を契機に総コレステロールは高値を示す。

以上を要約すると、ライフステージを通しての脂質代謝への性ホルモンの関与が示唆されるが、成績の不一致や、その機序に関しても不明な点が少ない。

2) 内因性アンドロゲンと HDL-c 代謝との関連性

(1) 疫学的知見の要約

著者の知る得る範囲では、現在までに、健常男性、NIDDM 及び心疾患の高リスクグループ等を対象にした横断的研究での成績が、約20以上報告されている (表1参照)⁶⁾。多くの研究で、血漿 T と HDL-c 水準の間には、有意な正相関が報告されているが、一部には負の相関、あるいは有意な関連性は無いとの報告も見られ、一定していない。また、TG と T との間にも、HDL-c と T との関連性と類似した成績が認められている。成績の不一致の原因としては、研究方法の相違と制約 (対象の選択、対象数、測定方法などの相違) 等の関与が考えられるが、概ね、血漿 T は HDL-c と正相関、TG とは負の相関を示すものと考えられる。

しかしながら、この結論を得るためには、外因性のアンドロゲンや蛋白同化ホルモン投与に伴う脂質変動を明らかにしなければならない。そこで、内因性及び外因性のアンドロゲン及び蛋白同化ホルモン投与に伴う HDL-c の変動に関して、これまでの研究成績を要約する。

(2) 内因性アンドロゲンの影響

健常者に比べ、去勢に伴い α リポ蛋白の上昇と β リポ蛋白の低下することが報告されて以来²⁴⁾、生理学的水準でのテストステロン値を変化させることによって、それと同期して生じる脂質代謝の変動が観察されてきた。すなわち、ゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin-releasing-hormone ; GnRH) の agonist と antagonist を用いることで、ゴナドトロピン (LH, FSH) とテストステロン分泌を生理的水準に調節し、それに伴う脂質代謝の変動が調べられた。

前立腺癌や高齢者を対象に、GnRH agonist を用いた研究では、HDL-c の増加及び不変と、成績の一致を認めていない⁵¹⁾⁵²⁾。一方、健常者においては、HDL-c の増加が認められている²⁵⁾。Byerley ら¹³⁾は、GnRH agonist に加え低濃度及び高濃度のテストステロンを投与することで、血中水準が低値および高値群を設定

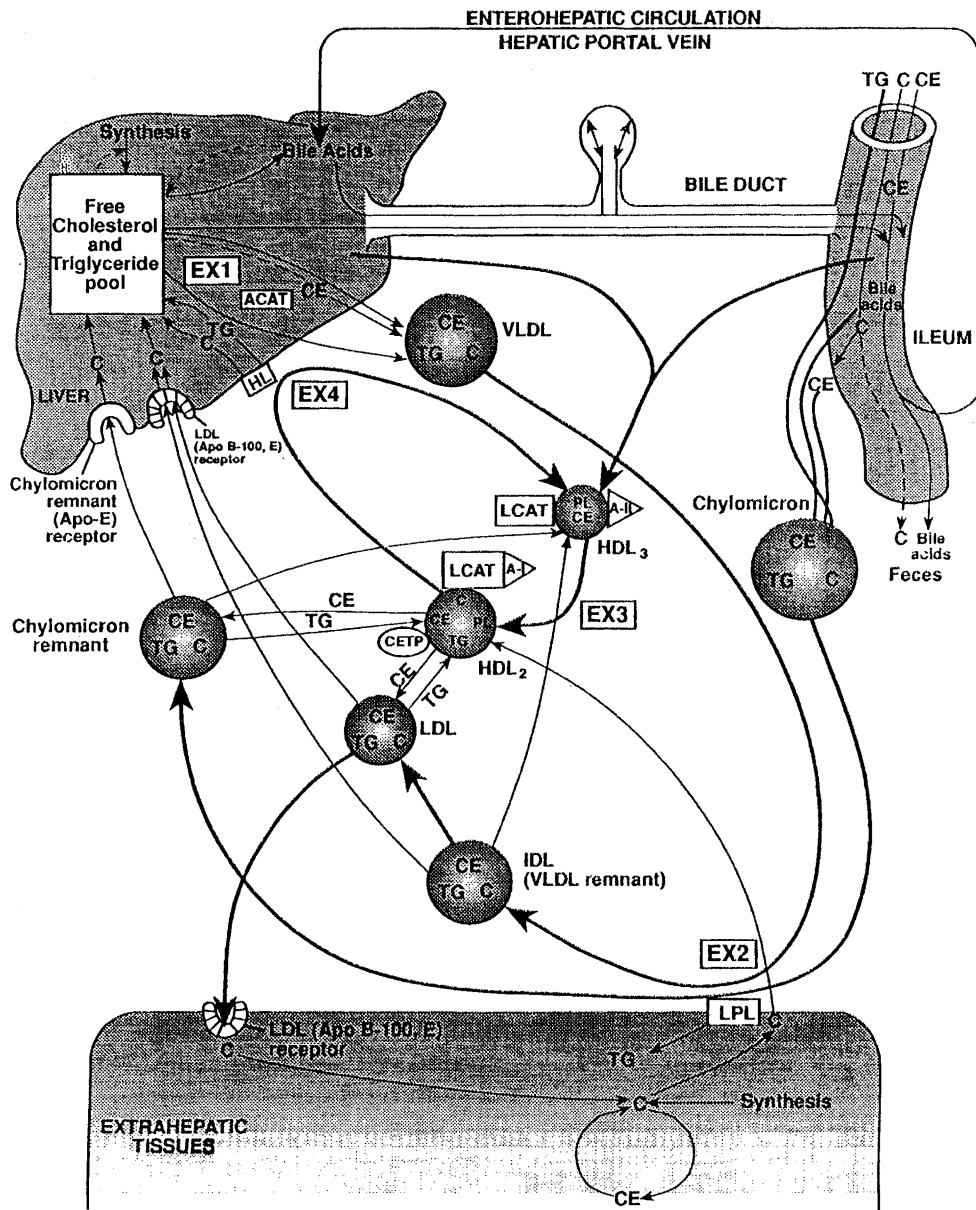


図1. 中性脂肪とコレステロールの代謝経路 (DurstineとHaskell, 1994)

TG, 中性脂肪; C, 遊離コレステロール; CE, コレステロールエステル; VLDL, 超低比重リポ蛋白; IDL, 中間型リポ蛋白; LDL, 低比重リポ蛋白; ACAT, アセチルCoAコレステロールアシル転換酵素; LCAT, レシテインコレステロールアシル転換酵素; LPL, リポ蛋白リパーゼ; HL, 肝性リパーゼ; CETP, コレステロールエステル転送蛋白; A-I, アポリポ蛋白A-I; A-II, アポリポ蛋白A-II; ApoB-100, アポリポ蛋白B-100; ApoE, アポリポ蛋白E;

—; 主要な代謝経路, — —; 末梢の代謝経路

EX1-4; 運動がリポ蛋白代謝に影響する箇所を指している。

EX1; TG合成を低下させる箇所, EX2; LPL活性の増加する箇所,

EX3; LCAT活性の増加する箇所, EX4; コレステロール逆転送系の増加する箇所

したところ、両者の脂質代謝に有意差を認めてないと報告している。おそらく、この事実より推定すると、テストステロン水準と HDL-c との間には直線的な関連ではなく、両者の関連には、狭い生理的範囲での threshold(域値)が存在するものと考えられる。これらの見解は、ヒトを対象に検討されたテストステロンと HDL-c との関連性に関する成績の不一致(相関性が正か負か)を、一部説明しているのかもしれない。

一方、GnRH antagonist である Nal-Gul (AcD2Nal¹D4 clphe², D3pal, Arg⁵, Dgul⁶(AA)DAla¹⁰ GnRH)を用い、Bagatell ら³⁾は極めて興味深い成績を報告している。健常男性を対象に、Nal-Gul の皮下注射(SC, 毎日)、テストステロン投与のプラセボとしてのセーサムオイルの筋肉注射(IM, 週に一回)群、Nal-Gul 投与に加え、テストステロン(IM)同時投与群、およびプラセボ群を設定し、6週間にわたって脂質変動を検討した。その結果、Nal-Gul 単独投与によって血漿 T と E2 水準は、1-2週間で去勢後に認められる濃度と同水準にまで低下した。すなわち、hypogonadism の状態が作られた時の脂質変動を検討した。その結果、Nal-Gul 投与群のみに、HDL-c(26%), HDL2-c(63%), HDL3-c(17%), 及びアポリポ蛋白 AI(17%)の有意な増加を認めたが、他の2群では有意な変化を認めなかった。この成績は、生理的濃度での T 水準が男性の HDL-c 水

準の低下への関与を示唆した興味ある知見であり、HDL-c 代謝の性差を論じる際の貴重な証拠と考えられる。同様な成績は、Pavlou ら⁶⁰⁾によっても報告されている。さらに、Bagatell ら⁴⁾は健常男性の HDL-c 水準への E2の影響を、末梢組織(主に脂肪組織)でテストステロンから E2への変換を触媒している酵素であるアロマテース酵素的阻害剤である testolactone を用いて検討した(図3)。Nal-Gul + T 投与群とこれらに testolactone を併用された群での比較の結果、T 水準は健常者と同水準で、E2水準のみの低下を認め、E2水準の低下に伴い、HDL2-c水準の低下を認めている。この成績は、男性の HDL-c、特に HDL2-c 代謝への女性ホルモンの関与を示唆した興味ある知見と考えられる。

3) アンドロゲン投与と蛋白同化ホルモンの影響

脂質代謝への影響は、外因性のアンドロゲン投与によっても調べられている。しかし、その結果はアンドロゲンの種類やタイプ(例えば、アロマテース活性を有する薬剤と有しない薬剤)や投与ルート(経口か非経口、即ち皮下・静脈・筋肉内注射など)によって影響される。例えば、テストステロンエステル(200-280mg/週)を筋肉注射(3-6週間)しても、HDL-c は有意に低下しない²⁴⁾⁷³⁾⁸²⁾。一方、長期(20週間)にわたって健常男性に T 投与(200mg/wk, IM)を行うと、HDL-c, HDL2-c, ApoAI の有意な低下が認められているが、その低下率は低い⁵⁾。一方、非アロマテース性のアンドロゲンや蛋白同化ホルモンを経口的に投与すると、HDL-c、特に HDL2-c 分画が低下する¹⁾²²⁾³⁷⁾⁷³⁾。例えば、蛋白同化ホルモンの投与については、男女共に HDL-c, HDL2-c, ApoAI、及び ApoAII の水準を30%以上低下させることや¹⁾²²⁾²⁷⁾³⁷⁾⁷¹⁾⁷³⁾、LDL-c を30-40%程度増加させる²⁷⁾⁷¹⁾⁷³⁾ことも報告されている。

これらの機序には、後述する HTGL 活性の増加や HDL-c 粒子の異化亢進が関与している可能性が強いと考えられている¹⁾³⁷⁾。また、経口的に投与された場合には、強力に肝臓に作用することも明らかになっている。即ち、投与薬が門脈系で高濃度に保たれる結果、もしくは17アルキル化アンドロゲンの作用によるのかもしれない。また、非アロマテース化アンドロゲン(アロマテース酵素によってエストロゲンに変換されないアンドロゲン)とは異なり、テストステロンエステルのアロマテース化、すなわちエストロゲンへの変換も HDL-c の変化に関与している可能性がある。

以上要約すると、非アロマテース系アンドロゲンの

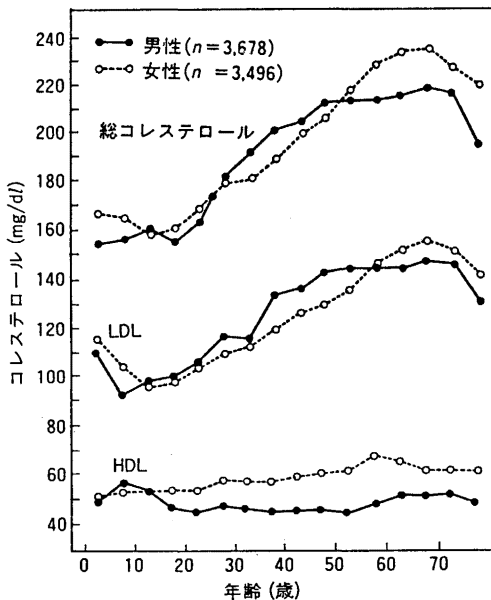


図2. 加齢に伴う血清コレステロール、LDL及びHDLの変動(名和田と柳瀬, 1994)

表1. 血漿アンドロゲンと脂質との関連性に関する疫学的研究の要約(BagatellとBremner, 1994に筆者加筆)

Author	Date	Population	Total		Free		SHBG/HDL	DHT/HDL	Other	Adjustments
			T/HDL	T/HDL	T/TG	T/TG				
Norday	1979	26 Healthy Norwegian men							TC/T(+)	
Mendoza et al	1981	19 Infertile and 20 fertile men	Pos*			Neg [†]				
Gutai et al	1981	247 Men, high risk CAD	Pos*	Pos [†]		Neg*				Yes, no changes
Lindholm et al	1982	443 Danish men	Pos*			Neg [‡]				Yes, no changes
Semmens et al	1983	34 Men and 36 women, Vegetarians	Neg [‡]				Pos [‡]			Yes, No changes
Heller et al	1983	295 Middle aged men	Pos [‡]				Neg (p<.07)			Yes, no changes
Dai et al	1984	225 Men, high risk CAD	Pos [†]			None				Yes, no changes
Miller et al	1985	300 Trinidadian men	Pos(NS)	None			Pos [†]		HDL2/T(+)	Yes, no changes
Hamalainen et al	1986	30 Healthy Finnish men	Pos [‡]	Pos [†]			Pos [‡]	Pos [‡]		Yes, no changes
Deutscher et al	1986	94 Elderly men in nursing home	Pos(NS)			Pos*			HDL3/T(+)	Body weight
Stefanick et al	1987	73 Sedentary men	Neg [†]			None	None		HDL3/T(-)	Yes, assoc reduced if alcohol use considered
Hamalainen et al	1987	40 Healthy and 17 men with CAD				Neg [†]	Pos*	Pos [†]		No
Lichtenstein et al	1987	2512 Welsh men	Pos [‡]			Neg				Yes, no changes
Barrett-Connor and Khaw	1988	1,009 White men				Neg*				
Kiel and Plymate	1989	67 Men with CAD, 26 cath-men, 55 controls	None						TC/T(+)	Yes, no changes
Oppenheim et al	1989	33 Hypogonadal men, 33 controls	None	None		Neg [†]			LDL, TC/T(-)	
Duell and Bierman	1990	55 Healthy men	None						Exercise/HDL(+)	
Freedmen et al	1991	500 Black and 3,562 white men	Pos (P not stated)							Yes;assoc reduced if BMI, etc considered
Khaw and Barrett-Connor	1991	366 White men	Pos [†]			Neg*	None			Yes, No changes
Barrett-Connor	1992	44 Diabetics, 88 controls	Pos*	None		Neg [‡]				
Dionyssiou-Asteriou and Katimertzi	1993	114 Nonebese men							Lp(a)/T(- at higher Lpalevels)	
Yarnell et al	1993	2,515 Welsh men	Pos*			Neg*				
Haffner et al	1993	75 Mexican 103 Non-hispanic	Pos*	Pos*		Neg*	Pos*			Yes, no changes
熊谷ら	1993	235 Healthy men		None			Pos*			Yes, no changes

*P<.01, +-P<.05, ++P<.01

Pos, 正の関係; Neg, 負の関係; NS, 有意な関連無し; assoc, 関連性; TC, 総コレステロール; BMI, Body mass index

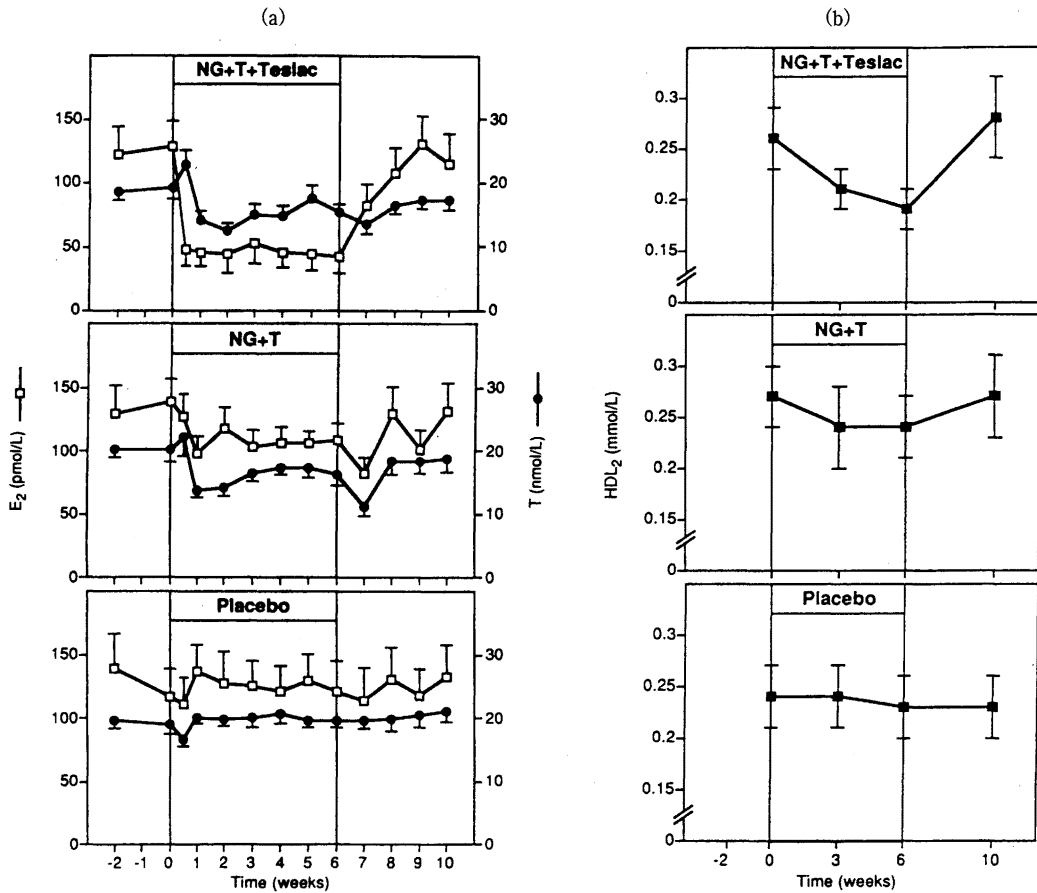


図3. 健常男性の血漿エストロゲン低下(a)とHDL2-cの低下(b)との関係(Bagatellら, 1994)

NG ; ゴナドトロピン放出ホルモン拮抗剤
 T ; テストステロン
 E2 ; エストラジオール
 Teslac ; アロマターゼ酵素阻害剤

超生理的濃度及び蛋白同化ホルモンの投与は、HDL-cを低下させるが、テストステロンの薬理的容量の投与ではHDL-cの変化は少ないと考えられる。

4) アンドロゲンとHDL-cとの関連性へのインスリン抵抗性の関与

Bagatellら³⁰⁾の研究成績は、性ステロイドホルモンが脂質代謝に影響すると同時に、冠動脈疾患の発症頻度の性差にも関与する可能性を支持している。これらの視点で、Barrett-Connor³¹⁾の報告は極めて興味深い。彼らは、健常者とNIDDM患者群を横断的に検討し、NIDDM群は健常者群に比較し、血漿T、遊離T、及び肝由来のアンドロゲンであるdehydroepiandrosterone (DHEA)、DHEA-sulfate (DHEA-S)が有意

に低値であることに加え、血漿TとHDL-cの間には有意な正相関を、TGとは有意な負の相関を認めた。彼らの知見は、血漿Tが冠動脈疾患の1つの危険因子であるとした過去の研究成績の証拠を支持しているが、上述したとおり外因性のTを投与した研究成績は、必ずしもその様な結果を支持していない。その理由の一つとして、両者の関連性へのインスリン抵抗性の関与が考えられている。

ここでは、Barrett-Connorの研究成績を基にインスリンの影響を考えてみたい。彼らが対象としたNIDDM患者では、末梢及び門脈系のインスリン濃度は著明に増加しており¹⁷⁾、NIDDMに伴うインスリン感受性の低下した状態では、HDL-cやSHBGの低下をきたすことが報告されている³¹⁾。インスリンは、in

in vitro の系で直接 hepatic cell の SHBG gene expression を抑制することより、SHBG の変化は、インスリンの直接作用とも考えられる³²⁾。この様な研究成績を基に、plymate⁶⁴⁾は HDL-c とアンドロゲンの関連性へのインスリンの関与を以下の様に想定している。男性の血漿 T の40% が SHBG と結合していることを考慮すれば、インスリンによる SHBG の合成の抑制は血漿 T 濃度に影響を与えていると考えられる。したがって、SHBG 結合 T は遊離 T との間に平衡関係を維持し、SHBG の低下は遊離(活性型)T の濃度を保つために、T を減少させなければならない。つまり、Plymate⁶⁴⁾は、Barrett-Connor⁸⁾の成績は、血中インスリン濃度の上昇(彼らの研究では未測定であるが)が、血漿 T 及び HDL-c の低下、TG の上昇をもたらし、内因性の T と HDL-c 水準との有意な関連性はインスリン抵抗性を介する二次的な結果であると解釈している。

事実、健常男性の SHBG 水準にインスリン感受性⁵⁸⁾やインスリンの拍動性分泌⁶²⁾が関与していることや、HDL-c とインスリン感受性との間に有意な正相関³⁸⁾が認められている。

一方、健常男性への外因性アンドロゲンの投与実験では、多くの論文で HDL-c の低下、もしくは抑制傾向が報告されていることから、テストステロンは脂質代謝とは別の機序、例えばリポ蛋白(a) (Lp(a))やプラスミノーゲンアクチベーターの活性低下を介して心血管系疾患危険因子の減少に関与している可能性が考えられる²²⁾²³⁾⁴⁹⁾。しかし、Bagatell ら³⁴⁾の研究が示すとおり、男性の HDL-c 濃度が低値である背景には、生理的濃度での T の抑制効果、及び HDL2-c 濃度上昇への E2の生理的意義も忘れてはならない。

3. CEPT, LCAT, LPL 及び HTGL 活性と HDL-c 代謝

1) 生理学的意義

血清脂質に直接的、間接的に影響を与えている酵素蛋白は数多く存在するが、ここでは HDL-c 代謝に深く関与している酵素の役割について述べる(図1参照)。特に、LPL と HTGL 活性に関しては性ホルモンによる調節機序についても解説する。

CETP は、末梢組織由来のコレステロールエステル(CE)を HDL からアポ蛋白 B 含有リポ蛋白に転送している蛋白である。この蛋白を欠損している症例では、著明な高 HDL 血症を認めることから、CEPT は HDL 代謝の調節因子の一つと考えられている。LCAT は、血中で遊離コレステロール(FC)をエステル化する酵

素であり、主として HDL3 を基質としている。HDL 3 が末梢より得られた遊離コレステロール(FC)を CE に転換し、HDL3 を HDL2 に変換する酵素である。HDL, LDL を媒体として、CEPT と LCAT 作用で末梢組織のコレステロールを肝臓に転送する経路のことをコレステロール逆転送(reverse cholesterol transport)系と呼んでいる。

LPL は、主として筋組織、脂肪組織に存在し、TG を豊富に含む外因性及び内因性(カイロミクロンや超低比重リポ蛋白; VLDL)を水解し、末梢組織に遊離脂肪酸(FFA)を供給する役割を担っている。通常、LPL 活性は、ニードルバイオプシー法を用いた筋や脂肪組織での活性を直接分析する方法と、ヘパリンを静注後に遊離される FFA 濃度から間接的に評価する方法がある。したがって、血中 LPL は、筋及び脂肪組織双方の LPL 活性を反映していると考えられているが、ヘパリン静注後20分以内に遊離される FFA として評価された LPL 活性は、主に骨格筋由来であることが報告されている¹²⁾。また、脂肪組織の LPL 活性は、脂肪量と正相関する。

HTGL は、VLDL レムナントを IDL(中間型リポ蛋白)に変化すると共に、ホスホオリパーゼ作用により HDL2 が HDL3 に変換する役割を有すると考えられている。HTGL 活性も、ヘパリン静注後の FFA 濃度から評価される(Postheparin plasma HTGL)。この LPL 及び HTGL 活性と HDL 水準との関連および性ホルモンの関与に関する広範囲な研究は、フィンランドの Nikkila のグループを中心に行われてきた³⁴⁾⁴³⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾⁷⁴⁻⁷⁶⁾。多くの成績は、HDL-c と血中及び脂肪組織の LPL 活性との直接的な関連性(正相関)を明らかにしている³⁴⁾⁴³⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾。一方、血中 HTGL と HDL-c 水準の間には有意な負の相関が認められる²⁾¹⁰⁾¹⁹⁾⁴¹⁾⁵⁷⁾。Blades ら³⁷⁾は、HDL-c 低値で TG 正常群、HDL-c 低値で TG 高値群及び正脂血症群の男性例を対象に、血中の LPL と HTGL 活性を比較検討し、HDL-c 低値の両群は正脂血症群に比べ、LPL 活性が有意に低く、一方 HTGL 活性は有意に高いことを指摘した。さらに、HDL-c 代謝に影響している要因を考慮した解析の結果、HDL-c 低値両群の背景には、高い HTGL 活性が貢献している可能性を明らかにした。また、Kantor ら³⁷⁾は、蛋白同化ホルモン使用・未使用のウェイトリフティング選手を対象に比較検討した結果、使用者群の血中 LPL 活性は低く、血中 HTGL 活性は高いことを明らかにすると同時に、ステロイド使用の有無に関係なく HDL2-c と HTGL 活性との間に有意な負の相関を認め

たとしている。同様な成績は、Kuusi ら⁴¹⁾によっても報告されている。Jackson ら³⁶⁾は、健康男性及び女性を対象にした、2週間の高脂肪食及びそれに続く4週間の高炭水化物食を与えた介入研究において、HDL-cの有意な低下を認めると共に、2週間目の数値を基準に計算された HDL-c 及び HDL2-c の相対変化と血中 LPL 活性の相対変化との間に有意な正相関を、一方血中 HTGL 活性の相対変化との間には有意な負の相関を認めている。すなわち、LPL 活性は、HDL-c、HDL2-c を高める方向に作用し、一方 HTGL 活性は低下させる方向に作用すると考えられた。

2) LPL, HTGL 活性と性ホルモンの関連

性ホルモンによる HTGL 活性およびアポ蛋白 AI 合成及び HDL2-c への影響を表2に示す⁷⁶⁾。即ち、アンドロゲンは HTGL 活性を増強し、エストロゲンは低下させる。また、アポ AI 合成及び HDL2-c 水準に関しては、アンドロゲンは抑制的に、一方エストロゲンは促進的に作用しているようである。類似した成績は、閉経後女性へのホルモン補充療法でも報告されている¹⁴⁾。すなわち、E2の補充投与が HTGL 活性の低下を介して HDL-c の増加をもたらすことや、アンドロジェニックな作用を有する norgestrel の投与による HTGL 活性の増加を介した HDL-c のパラレルな変化、及びその容量反応性が観察されている。一方、心疾患の男性患者では、LPL 活性と T との間には有意な正相関が存在することが報告されており⁹⁾¹¹⁾、そのことが心疾患患者の低 HDL-c 濃度の決定要因の1つとも考えられる。また、下垂体性の性腺機能低下症の男性患者に T 投与(100mg/2週間 X 1ヶ月, IM)すると、血中 HTGL 活性は有意に増加し、HTGL 活性の増加と HDL-c の減少との間に有意な負の相関を認めると報告されている⁷⁰⁾。さらに彼らは、血漿 T 濃度の変化と HTGL 活性の増加との間に有意な正相関を、また HDL-c の変化との間に有意な負の相関をも認めている。なお、LPL 活性変化量との間には、有意な関連

性は認められていない。

しかしながら、生理的範囲濃度での内因性血漿 T が、どの程度 HTGL 活性を介して HDL-c 代謝の調節に関与しているかについて、結論は得られていない。

3) CEPT, LCAT, LPL, HTGL 活性と HDL-c 代謝、性ホルモンと運動

(1) CETP, LCAT, LPL と HDL-c に及ぼす運動の影響

血清 CETP 活性は、有酸素運動によって抑制されるとする成績がある。まず、運動群(マラソンランナー)と非運動群との比較研究において、運動群の CEPT 活性が有意に低値である⁶⁷⁾。また、Seip ら⁶⁶⁾は、30分間の有酸素運動を2回/週、9-12カ月実施した結果、血清 CEPT 量が有意に低下し、同時に HDL-c の有意な増加を報告している。また、彼らは運動開始前の血清 CEPT 量と HDL-c 及び LDL-c/HDL-c 比の変化量との間に有意な関連性を認めた。また、一過性の運動後(230km の自転車競技)にも、CETP 活性およびその蛋白量は、競技終了後1週間まで有意に低値が継続する²¹⁾。

LCAT は、生理的条件下では CEPT と有意な正相関を示す³⁹⁾。運動群では、非運動群に比べ、LCAT 活性は高い⁷⁷⁾。また、有酸素運動によって LCAT は有意に増加する⁷⁸⁾。また、運動の急性効果に関しては、成績の一致が見られない。後述する様に、持久性競技者の高い LPL 活性やトレーニングによる増加は、HDL 前駆物質の産生を高め、高い LCAT 活性は、HDL2-c 水準の増加と密接に関係している。

男性の筋組織中の LPL 活性は、長距離ランナーは短距離ランナーやコントロール群に比べ有意に高値である⁵⁶⁾。さらに、筋及び脂肪組織での LPL 活性は、ボディビルダーや体重でマッチされたコントロールとの間に、有意差を認めない⁸¹⁾。これらの事実は、筋の LPL 活性にはトレーニング特異性があり、有酸素運動によって筋の LPL 活性は促進されることを示唆している。事実、有酸素トレーニングに伴い、筋の LPL 活性の増加も報告されている⁶¹⁾⁷²⁾。特に、Kiens と Lithell³⁸⁾は、健康男性を対象にした片脚での持久性トレーニングによって、トレーニングされた筋での LPL 活性の増加や HDL-c 産生の増加を認め、さらに VLDL-TG の動静脈格差と筋の LPL 活性との間に有意な正相関を認め、HDL-c 代謝への骨格筋適応の重要性を指摘している。また、運動による脂肪組織での LPL 活性の増加は、カイロミクロンや VLDL-TG の水解を促進し、リポ蛋白の改善に貢献しているものと考えら

表2. 性ホルモンによる肝性リパーゼ(HL)とHDL-cの調節(TikkanenとNikkillä, 1987)

	HTGL	Apolipoprotein AI synthesis	HDL ₂ cholesterol concentration
Androgens	↑	↓	↓
Progesterone derivatives	No change	No data	No changes
Estrogens	↓	↑	↑

れる。脂肪組織のLPL活性とHDL-c水準との間には有意な正相関が認められる⁵⁵⁾(図4参照)。身体活動及び体力段階からみた、脂肪組織のLPL活性の基礎値及びインスリンに対する脂肪組織のLPL活性の反応性の違いを図5に示した⁴⁶⁾。例えば、肥満者では、LPL活性の基礎値は高いが、反応性が低い。トレーニングに伴い、前者は低下し、後者は増加する。一方、高度にトレーニングされた痩せた競技者では、脂肪組織のLPL活性の基礎値は肥満者と同程度に高いが、インスリンへのLPL活性の反応性も高い。持久性競技者の低TG血症は、脂肪組織や骨格筋の血管内皮表面に位置するLPL活性の増加によるTG-richリポ蛋白のより効率的な分解の結果であるように思われる。

また、リポ蛋白の変化に関与する重要な因子としては、持久性競技者でみられるインスリン感受性の改善があげられる¹⁸⁾(図6参照)。この適応は、インスリンによる筋への糖の取り込みを増加させ、インスリンによるantilipolitic effectを改善させる。門脈系を介してのFFA輸送の低下や血中のインスリン水準の低下で、肝での超低比重リポ蛋白(VLDL)及びApo B分泌の低下をもたらす。

HTGL活性は、日常生活が非活動群に比べ活動的な群で有意に低く⁴⁸⁾、血中HTGLと体力及びHDL-cと

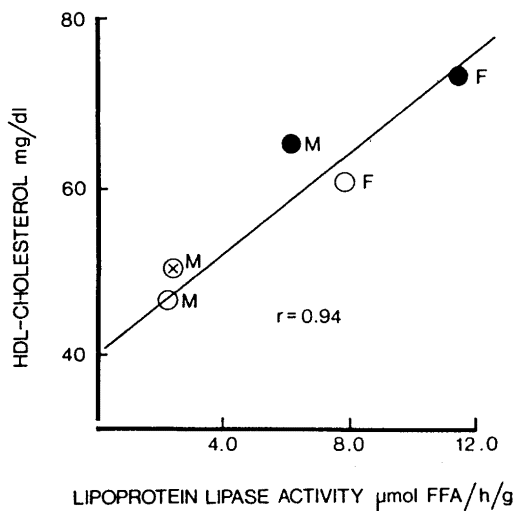


図4. 競技者の血中HDL-cと脂肪組織のLPL活性との関連性(Nikkiläら, 1978)

- ⊗M; スプリンター (男性)
- M; 持久性ランナー(男性)
- M; コントロール (男性)
- F; 持久性ランナー(女性)
- F; コントロール (女性)

の間には、有意な負の相関が認められる⁴²⁾。また、15週間にわたる持久性トレーニングを行うことによって、HTGL活性は低下すると成績が報告されている⁶¹⁾。しかし、HTGLの変動とHDL-cの増加との間に有意な関係は認められていないとの報告もある⁶⁰⁾。さらに、運動とダイエットによる体重減量によっても、HTGL活性の低下が生じる⁶⁸⁾。一方、Sadyら⁶⁵⁾は、トレーニング状態、食事及び形態学的特性に差を認めない持久性ランナーで、HDL-c水準のみが異なる2群を対象に、血中LPLとHTGL活性とHDL-cとの関連性を検討し、HDL-cはLPL活性と正相関を示し、一方HTGL活性とは負の相関を認めたことから、HDL代謝に及ぼす両酵素活性の影響を指摘している。長期の座位状態で認められる高HTGL活性は、TG-richリポ蛋白の分解低下の結果として、HDL2-c産生低下をもたらす。一方、身体的に活動的な状態では、HDL2-cの産生増加に貢献しているLPL活性は高く、HTGL活性は低いことから、座位がちな人よりも高いHDL2-c濃度をもたらすと考えられる(図6)。

以上を要約すると、主として持久性運動は脂肪酸の利用率を高め、LPL活性を増加し、さらにLCAT活

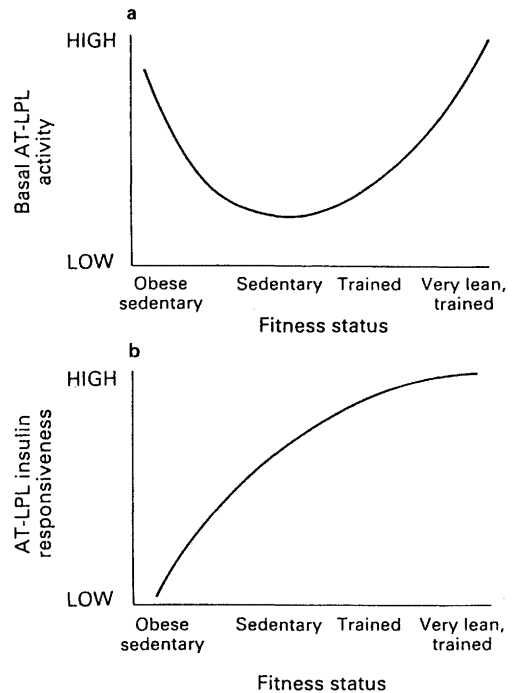


図5. 体力水準別にみた脂肪組織のLPL(AT-LPL)活性の基礎値(a)とインスリンに対するAT-LPL活性の反応性(b)(Lamarcheら, 1993)

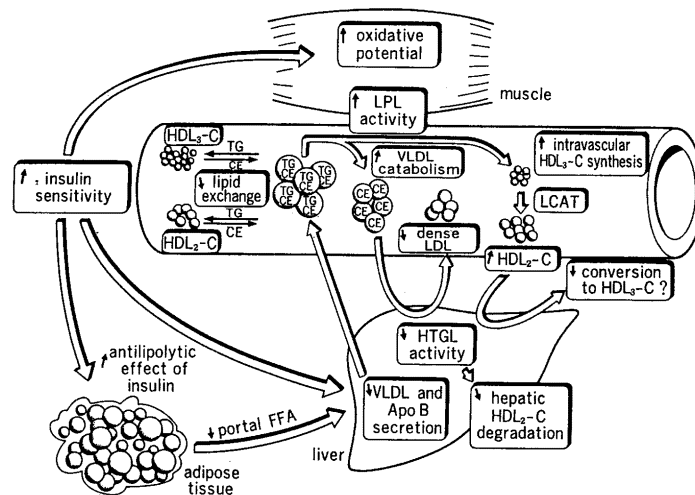


図6. 有酸素性トレーニングに伴う脂質及びアポリポ蛋白代謝適応の要約(Desprésら, 1994)

性の増加, HTGL 活性及び CETP 活性の低下をもたらす。TG rich リポ蛋白の異化亢進を活性化することで, 血中 TG や LDL-c の低下を生じさせ, HDL2-c の増加をもたらすものと考えられる。

(2) LPL, HTGL 活性, HDL-c 及び性ホルモンに及ぼす運動の影響

LPL, HTGL 活性に及ぼす運動の影響については, 前述した。また, 酵素活性や HDL-c への運動の影響に関しては, 運動形態の違いを含め検討されているので, 他の総説を参照されたい⁽¹⁸⁾⁽²⁰⁾⁽³⁵⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁹⁾。ここでは, 運動による HDL-c の変動要因を, 酵素活性及び性ホルモンの変動を含めた成績のみを紹介する。しかし, かかる研究に関する報告は, 極めて乏しいのが現状である。

Mendoza ら⁵⁰⁾は, 心筋梗塞発作後, 数カ月経過した男性患者(n=17, 27-54才)を対象に, 3カ月にわたる有酸素性トレーニングを行い, 脂質代謝, LPL, HTGL 及び性ホルモンへの影響を検討した。その結果, HDL-c(23%)とアポ AII(19%)の有意な増加, LDL-c(12%), TC(13%), HTGL 活性(16%), E2(45%)の有意な低下を認めたが, アポ AI, LPL 活性, T, LH, FSH には有意な変化を認めなかったと報告している。HDL-c の変化量を従属変数とした重回帰分析の結果, 有意な独立変数として, 1)TG の低下, 2)最大下運動での心拍数の低下, 3)HTGL 活性の低下の3変数が関与しており, この3変数で HDL-c 増加の69%が説明可能であると指摘している。Houmarad ら³³⁾は, 脂質代

謝に関連した酵素活性は検討していないが, 運動経験のない健康な中高年の男性を対象(n=13, 40-65才)にした14週間の有酸素トレーニング後に, HDL-c の有意な増加が認められたが, 血漿アンドロゲン(T, DHEA-S)及び SHBG 水準には有意な変化を認めなかった。また, HDL-c とアンドロゲン水準の変化量間にも有意な関連性を認めていない。一般的に高度にトレーニングされた男性競技者の視床下部-下垂体-性腺系は抑制傾向にあり, 結果として血漿 T 濃度は低下しているとの報告がある¹⁶⁾²⁶⁾。Wheeler ら⁷⁾は, 座位がちな健康男性を対象に, 6カ月間のランニング(50 km/週以上)トレーニングを行った結果, 血漿 T 及び遊離 T の有意な低下を認め, この変化は LH の拍動性放出の抑制や体重減少及びコルチゾールの増加とは独立した現象であることを明らかにした。しかしながら, 脂質代謝に関する検討は行われていない。これまでの研究成績から判断すれば, 彼らの研究で認められた血漿 T 水準の低下は, HTGL 活性の低下を誘発し, インスリン感受性の増加や LPL 活性の増加とも相俟って, HDL-c の増加に関与している可能性が示唆される。しかし, 著者らの知る限りでは, HDL-c 代謝調節因子としての酵素活性, 性ホルモンを同時に検討した研究は極めて少なく, 運動が性ホルモンによる酵素活性を介して HDL-c 代謝調節にどの程度貢献しているかについては明らかにされていない。これらの点は, 今後解決されなければならない興味ある検討課題と考えられる。

引用文献

- 1) Alen, M., Rahlka, P., and Marniemi, J. : Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroid. *Int J Sports Med*, 6 : 139-144, 1985.
- 2) Applebaum-Bowden, D., Haffner, S. M., Wahl, P. W., Hoover, J. J., Warnick, G. R., Albers, J. J., and Hazzard, W. R. : Postheparin triglyceride lipase : relationships with very low density lipoprotein triglyceride and high density lipoprotein2 cholesterol. *Arteriosclerosis*, 5 : 273-282, 1987.
- 3) Bagatell, C. J., knoop, R. H., Vale, W. W., Rivier, J. E., and Bremner, W. J. : Physiological levels of testosterone suppress HDL cholesterol levels in normal men. *Ann Intern Med*, 116 : 967-973, 1992.
- 4) Bagatell, C. J., knoop, R. H., Rivier, J. E., and Bremner, W. J. : Physiological levels of estrogen stimulate plasma high density lipoprotein 2 cholesterol levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 78 : 855-861, 1994.
- 5) Bagatell, C. J., Heiman, J. R., Matsumoto, A., Rivier, J. E., and Bremner, W. J. : Metabolic and behavioral effects of high dose, exogenous testosterone(T) in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 79 : 561-567, 1994.
- 6) Bagatell, C. J., and Bremner, W. J. : Androgen and progesterone effects on plasma lipids. *Progress Cardiovascular Dis*, 38 : 255-271, 1995.
- 7) Barrett-Connor, E., and Khaw, K. T. : Endogenous sex hormone and cardiovascular disease in men. *Circulation*, 78 : 539-545, 1988.
- 8) Barrett-Connor, E. : Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 117 : 807-811, 1992.
- 9) Barth, J. D., Jansen, H., Hugenholtz, P. G., and Birkenhager, J. C. : Post-heparin lipase, lipids, and related hormones in men undergoing coronary arteriography to assess atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 48 : 235-241, 1983.
- 10) Blades, B., Vega, G. L., and Grundy, S. M. : Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb*, 13 : 1227-1335, 1993.
- 11) Breier, C. H., Muhlberge, V., Drexel, H., Herold, M., Lisch, H. -J., and Knapp, E. : Essential role of post-heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. *Lancet*, 1 (8440) : 1242-1244, 1985.
- 12) Brundell, J. D., Chait, A., Nikkila, E. A., Enholm, C., Huttunen, J. K., and Steiner, G. : Heterogeneity of primary lipoprotein lipase deficiency. *Metabolism*, 29 : 624-629, 1980.
- 13) Byerley, L., Lee, W. N., Swerdloff, R. S. et al. : Effect of modulating serum testosterone levels in the normal male range on protein, carbohydrate, and lipid metabolism in men : implication for testosterone replacement therapy. *Endocr J*, 1 : 253-262, 1993.
- 14) Colvin, P. L. Jr., Auerbach, B. J., Case, L. D., Hazzard, W. R., and Applebaum-Bowden, D. : A dose-response relationship between sex hormone-induced change in hepatic triglyceride lipase and high density lipoprotein cholesterol in premenopausal women. *Metabolism*, 40 : 1052-1056, 1991.
- 15) Crook, D., and Seed, M. : Endocrine control of plasma lipoprotein metabolism : effects of gonadal steroids. *Baliere's Clin Endocrinol Metab*, 4 : 851-875, 1990.
- 16) Cumming, D. C. : Physical activity and control of hypothalamus-pituitary-gonadal axis. *Semin Reprod Endocrinol*, 8 : 15-24, 1990.
- 17) DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., and Simonson, D. C. : Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus; contribution of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*, 38 : 387-395, 1989.
- 18) Després, J. -P., and Lamarche, B. : Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and risk of coronary heart disease. *J Intern Med*, 236 : 7-22, 1994.
- 19) Després, J. -P., Ferland, M., Moorjani, S., Nadeu, A., Tremblay, A., Lupien, P. J., Theriault, G., and Bouchard, C. : Role of hepatic-triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL cholesterol in

- obese women. *Arteriosclerosis*, 9 : 485-492, 1989.
- 20) Durstine, J. R., and Haskell, W. L. : Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. In *Exercise and Sports Science Review*. Williams and Wilkins, 22 : 477-521, 1994.
- 21) Foger, B., Wohlfarter, T., Ritsch, A., Lechleitner, M., Miller, C. H., Dienstl, A., and Patch, J. R. : Kinetics of lipids, apoproteins, and cholesteryl ester transfer protein in plasma after a bicycle marathon. *Metabolism*, 43 : 633-639, 1994.
- 22) Freidel, K. E., Hannan, C. J., Jones, R. E., Kettler, T. M., and Plymate, R. E. : High density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism*, 39 : 69-77, 1990.
- 23) Freidel, K. E., Jones, R. E., Hannan, C. J., and Plymate, R. E. : The administration of pharmacological dose of testosterone or 19-nortestosterone to normal men is not associated with increased insulin secretion or impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 68 : 971-975, 1989.
- 24) Furman, R. H., Howard, R. P., and Imagawa, R. : Serum lipid and lipoprotein concentrations in castrate and noncastrate male subjects. *Circulation*, 14 : 490, 1956.
- 25) Goldberg, R. B., Rabin, D., Alexander, A. N., Doffele, G. C., and Getz, G. S. : Suppression of plasma testosterone leads to an increase in serum total and high density lipoprotein cholesterol and apoprotein A-I and B. *J Clin Endocrinol Metab*, 60, 203-207, 1985.
- 26) Hackney, A. C. : The male reproductive system and endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 28 : 180-189, 1996.
- 27) Haffner, S. M., Kushwaha, R. S., Applebaum-Bowden, D., Foster, D. M., and Hazzard, W. R. : Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. *Metabolism*, 32 : 413-420, 1983.
- 28) Haffner, S. M., Dunn, J. F., and Katz, M. S., Relationships of sex hormone-binding globulin to lipids, lipoprotein, glucose and insulin concentration in postmenopausal women. *Metabolism*, 41:278-284, 1992.
- 29) Haffner, S. M., and Valdez, R. A. : Endogenous sex hormones : impact on lipids, lipoproteins, and insulin. *Am J Med*, 98(Suppl. 1A) : 40S-47S, 1995.
- 30) Higuchi, M., Tamai, T., Kobayashi, S., and Nakai, T. : Plasma lipoprotein and apoprotein profiles in Japanese athletes. *Med and Sports Sci*, 37. Basal. Karger. 126-136, 1992.
- 31) Hobbs, C. J., Plymate, S. R., Bell, B. K., Patience, T. H. : The effect of androgens on glucose tolerance. *Proceedings of the American Federation of Clinical Research*, 1991, Seattle, Washington(abatract).
- 32) Hoop, R. C., and Plymate, S. R. : Regulation of sex hormone binding globulin gene expression by steroids and peptide hormones. *Eighth International Congress of Hormonal Steroid*, Hauge, Netherland, 1990.
- 33) Houmard, J. A., McCulley, C., Shinebarger, M. H., and Bruno, N. J. : Effects of exercise training on plasma androgen in men. *Horm Metab Res*, 26 : 297-300, 1994.
- 34) Huttunen, J. K., Ehnholm, C., Kekki, M., and Nikkila, E. A. : Post-heparin plasma lipoprotein lipase in normal subjects and patients with hypertriglyceridemia : correlation to sex, age, and various parameters of triglyceride metabolism. *Clin Sci Mol Med*, 50 : 249-260, 1976.
- 35) 岩崎雅文, 多田紀夫 : 運動処方と脂質代謝 : 短期および長期トレーニングと脂質代謝. *The Lipid*, 7 : 38-41, 1996.
- 36) Jackson, R. L., Yates, M. T., McNERNEY, C. A., and Kashyap, M. L. : Relationship between post-heparin plasma lipase, triglycerides and high density lipoproteins in normal subjects. *Horm Metab Res*, 22 : 288-294, 1990.
- 37) Kantor, M. A., Bianchini, A., Bernier, D., Sady, S. P., and Thompson, P. D. : Androgen reduced HDL2-cholesterol and increase hepatic triglyceride lipase activity. *Med Sci Sports Exerc*, 17 : 462-465, 1985.
- 38) Kines, B., and Lithell, H. : Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. *J Clin Invest*, 83 : 558-564, 1989.
- 39) 木下 誠, 寺元民夫 : 運動と脂質代謝 : 運動と CETP, LCAT, LPL, HTGL. : *The Lipid*, 7 : 25-30, 1996.

- 40) Kirkland, R. T., Keenan, B. S., Probstfield, J. L., Patsch, W., Lin, T. -L., Clayton, G. W., and Insull, W. : Decrease in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence. *JAMA*, 257 : 502-507, 1987.
- 41) Kuusi, T., Saarina, P., and Nikkilä, E. A. : Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoprotein2 in man. *Atherosclerosis*, 36 : 589-593, 1980.
- 42) Kuusi, T., Nikkilä, E. A., Saarina, P., Varjo, P., and Laitinen, L. A. : Plasma high density lipoproteins HDL2, HDL3 and postheparin plasma lipases in relation to parameters of physical fitness. *Atherosclerosis*, 41 : 209-219, 1982.
- 43) Kuusi, T., Ehnholm, C., Viikari, J., Harkonen, R., Vartiainen, E., Puska, P., and Taskinen, M. -R. : Post-heparin plasma lipoprotein and hepatic lipase are determinants of hypo- and hyper-alphalipoproteinemia. *J Lipid Res*, 30 : 1117-1126, 1989.
- 44) 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.
- 45) 熊谷秋三, 庄野菜穂子 : 運動・スポーツによる脂質代謝—性ホルモン結合蛋白(SHBG)を中心に—臨床スポーツ医学(臨時増刊号)13 : 53-60, 1996.
- 46) Lamarche, B., Després, J. P., Moorjani, S., Nadeu, A., Lupien, P. J., Trembely, A., Theriault, G., and Bouchard, C. : Evidence for a role of insulin in the regulation of abdominal adipose tissue lipoprotein lipase response to exercise training in obese women. *Int J Obesity*, 17 : 255-261. 1993.
- 47) Lipid Research Clinics. Population studies Data Book, vol. 1 : The prevalence Study. Bethesda, MD, Department of Health and Human Service, 1980.
- 48) Marniemi, J., Peltonen, P., Vuori, I., and Hietanen, E. : Lipoprotein lipase of human postheparin plasma and adipose tissue in relation to physical training. *Acta Physiol Scand*, 110 : 131-135, 1980.
- 49) Melchert, R. B., and Welder, A. A. : Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc*, 27 : 1252-1262, 1995.
- 50) Mendoza, S. G., Carrasco, H., Zerpa, A., Briceno, Z. Y., Rodriguez, F., Speirs, J., and Glueck, C. J. : Effects of physical training on lipids, lipoproteins, apoproteins, lipases, and endogenous sex hormones in men with premature myocardial infarction. *Metabolism*, 40 : 368-377, 1991.
- 51) Moorjani, S., Dupon, A., Labrie, F., Lupien, P. J., Burun, D., Gagne, C., Girure, M., and Belanger, A. : Increase in plasma high-density lipoprotein concentration following complete androgen blockade in men with prostatic carcinoma. *Metabolism*, 36 : 244-250, 1987.
- 52) Moorjani, S., Dupon, A., Labrie, F., Lupien, P. -J., Gagne, C., Brun, D., Giguere, M., Belanger, A., and Cusan, L. : Changes in plasma lipoproteins during various androgen suppression therapies in men with prostatic carcinoma : effects of orchiectomy, estrogen and combination treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist and flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*, 66 : 614-621, 1988.
- 53) 名和田 新, 柳瀬敏彦 : 性ステロイドホルモン, 脂質代謝, 動脈硬化. *医学のあゆみ*, 168 : 908-912, 1994.
- 54) Nestler, J. E. : Sex hormone-binding globulin : A marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab*, 76 : 273-274, 1993.
- 55) Nikkilä, E. A., Taskinen, M.-R., and Kekki, M. : Relation of plasma high-density lipoprotein cholesterol to lipoprotein-lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of man. *Atherosclerosis*, 29 : 497-501, 1978.
- 56) Nikkilä, E. A., Taskinen, M.-R., Rehnun, S., and Harkonen, M. : Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and skeletal muscle of runners : relation to serum lipoproteins. *Metabolism*, 27 : 1661-1671. 1978.
- 57) Nikkilä, E. A., Kuusi, T., Taskinen, M. -R. : Role of lipoprotein and hepatic lipase in the metabolism of high density lipoproteins : a novel concept of cholesterol transport in HDL cycle. (Eds) Carlson, L. A., and Pernow, B. In *Metabolic risk factors of cardiovascular disease*. New York, : Raven Press Publisher, 1982 : 205-212.
- 58) Nikkilä, E. A., Tikkanen, M. J., and Kuusi, T. : Gonadal hormones, lipoprotein metabolism, and coronary heart disease. (Ed) Oliver, M. F., Vedin, A., and Wilhelmsson, C. In *Myocardial infarction in Women*. Edinburgh, Churchill Livingstone, Inc.,

- 1986, 34-43.
- 59) Nikkilä, E. A. : Role of lipoprotein lipase in metabolic adaptation to exercise and training. (Ed) Borensztajn, J. In lipoprotein lipase. Chicago, IL, Evener. 1987, 187-199.
 - 60) Pavlou, S. N., Brewer, K., Farley, M. G., Lindner, J., Bastias, M. C., Rogers, B. J., Swift, L. L., Rivier, J. E., Vale, W. W., Conn, P. M., and Herbert, C. M. : Combined administration of a gonadotropine releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido. *J Clin Endocrinol Metab*, 73 : 1360-1369, 1992.
 - 61) Peltonen, P., Marniemi, J., Hietanen, E., Vuori, I., and Ehnholm, C. : Changes in serum lipids, lipoproteins, and heparin releasible lipolytic enzymes during moderate physical training in man : a longitudinal study. *Metabolism*, 30 : 518-526, 1981.
 - 62) Peiris, A. N., Stagner, J. I., Plymate, S. R., Vogel, R. L., Heck, M., and Samols, E. : Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 76 : 279-282, 1993.
 - 63) Pugeat, M., Moulin, P., Cousin, P., Fimbel, S., Nicolas, M. H., Crave, J. C., and Lejeune, H. : Interrelationships between sex hormone-binding globulin(SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 53 : 567-572, 1995.
 - 64) Plymate, S. R., and Swerdloff, R. S. : Androgen, lipids, and cardiovascular risk. *Ann Intern Med*, 117 : 871-872, 1992.
 - 65) Sady, S. P., Cullinane, E. M., Herbert, P. N., Kantor, M. A., and Thompson, P. D. : Training, diet and physical characteristics of distance runners with low or high concentration of high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*, 53 : 273, 281, 1984.
 - 66) Seip, R. L., Moulin, P., Cocke, T., Tall, A., Kohrt, W. M., Mankowitz, K., Semenkovich, C. F., Ostlund, R., and Schonfeld, G. : Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. *Arterioscler Thromb*, 13 : 1359-1367, 1993.
 - 67) Serrat-Serrat, J., Ordonez, L. J., Serra, G. R., Serrat-Grima, R., Gomez-Gerique, J. A., Pellicer-Thoma, E., Payes-Romero, A., and Gonzalez-Sastre, F. : Marathon runners presented lower serum cholesteryl ester transfer activity than sedentary subjects. *Atherosclerosis*, 10 : 43-49, 1993.
 - 68) Sopko, G., Leon, A. S., Jacobs, D. R., Foster, N., Moy, J., Kuba, K., Anderson, J. T., Casal, D., McNally, C., and Frantz, I. : The effect of exercise and weight loss on plasma lipids in young obese men. *Metabolism*, 34 : 227-236, 1985.
 - 69) Stefanick M. L., Terry, R. B., Haskell, W. L., and Wood, P. : Relationships of changes in post heparin and lipoprotein lipase activity to HDL-cholesterol changes following weight loss achieved by dieting versus exercise. (Ed) Gallo, L. In Cardiovascular disease : molecular and cellular mechanism, prevention and treatment. New York, Plenum Press, 1984 : 61-68.
 - 70) Sorva, R., Kuusi, T., Dunkel L., and Taskinen, M. -R. : Effects of endogenous sex steroids on serum lipoproteins and postheparin plasma lipolytic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab*, 66 : 408-413, 1988.
 - 71) Taggart, H. M., Applbaum-Bowden, D., Haffner, S. M., Warnick, G. R., Cheung, M. C., Albers, J. J., Chestnut, C. H. 3d., and Hazzard, W. R. : Reduction of high density lipoproteins by anabolic steroid (stanozolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Metabolism*, 31 : 1147-1152, 1982.
 - 72) Thompson, P. D., Cullinane, E. M., Sady, S. P., Fynn, M. M., Bernier, D. N., and Kantor, M. A. : Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training. *Circulation*, 78 : 25-34, 1988.
 - 73) Thompson, P. D., Cullinane, E. M., Sady, S. P., Chenevert, C., Saritelli, A. L., Sady, M. A., and Herbert, P. N. : Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA*, 261 : 1165-1168, 1989.
 - 74) Taskinen, M., and Nikkilä, E. A. : High density lipoprotein subfractions in relation to lipoprotein lipase activity of tissues in man - evidence for reciprocal regulation of HDL2 and HDL3 levels by lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta*, 112 : 325-332, 1981.
 - 75) Taskinen, M. -R., and Kuusi, T. : High density

- lipoproteins in postprandial lipemia : relation to sex and lipoprotein lipase activity. *Atherosclerosis*, 59 : 121-130, 1986.
- 76) Tikkanen, M. J. And Nikkilä, E. A. : Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. *Am Herat J*, 113 : 562-567, 1987.
- 77) Tsopanakis, C., Kotsarellis, D., and Tsopanakis, A. : Plasma lecithin : cholesterol acyltransferase activity in elite athletes from selected sports. *Eur J Appl Physiol*, 58 : 262-265, 1988.
- 78) Urata, H., Sasaki, J., Tanabe, Y., Kiyonaga, A., Yoshida, T., Tanaka, H., Shindo, M., and Arakawa, K. : Effect of mild aerobic exercise on serum lipids and apoproteins in patients with coronary artery disease. *Jap Heart J*, 28 : 27-34, 1987.
- 79) Wheeler, G. D., Singh, M., Pierce, W. D., Epling, W. F., and Cumming, D. : Endurance training decreases serum testosterone levels in men without change in luteneizing hormone pulsatile release. *J Clin Endocrinol Metab*, 72 : 422-425, 1991.
- 80) Wingard, D. L. : The sex differetial in morbidity, motality, and life-style. *Ann Rev Public Health*, 5 : 433-458, 1984.
- 81) Yki-Jarvinen, H., Koivisto, V. A., Taskinen, M. -R., and Nikkila, E. A. : Glucose tolerance, plasma lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in body builders. *Eur J Appl Physiol*, 53 : 253-259, 1984.
- 82) Zmuda, J. M., Fahrenbach, M. C., Youkin, B. T. Bausserman, L. L., Terry, R. B., Catlin, D. H., and Thompson, P. D. : The effect of testosterone aromatization on high-density lipoprotein cholesterol level and postheparin lipolytic activity. *Metabolism*, 42 : 446-450, 1993.