■総　説

エストロゲンの機能とストレス
～生涯を通じて健康を維持するために～

内田　さえ

■Review

Physiological Function of Estrogen and Stress
～ To stay healthy throughout your life ～

Sae Uchida

Abstract

Estrogens secreted from the ovary not only play important roles in reproductive function, but also have non-reproductive functions, such as increases in skin turgor and bone strength, reduce vascular smooth muscle tone, and maintain cognitive functions. Secretion of estrogen changes throughout the life. Physical stress decreases estrogen secretion. Our studies using animal model have shown that sympathetic nerves are involved in decrease in estrogen secretion by physical stress. Sympathetic nerves to the ovary decrease secretions of both estradiol and its precursor testosterone from the ovary. After menopause, testosterone is still secreted from stromal cells in the ovary, and is converted to estrogen in adipose tissues. In order not to reduce level of estrogen that have important roles even in elderly health, it is important to having less stress in the daily life.

Key words　卵巣，エストロゲン，加齢，ストレス，交感神経

(WAARM Journal, 2019; 2: 11–18)

1．はじめに

日本人の平均寿命は，男性 81.25 歳，女性 87.32 歳（平成 30 年度簡易生命表）である．女性の方が 6 歳以上寿命が長い．人間だけでなく多くの哺乳動物で一般に雌の方が長生きする．この理由の一つにエストロゲンの働きが考えられている．エストロゲンは女性らしさをつくり，受精や妊娠のために働くだけでなく，皮膚の張りや骨を強くし，血管壁を柔軟にし，脳の認知機能を維持するなどさまざまな働きをもっており，高齢期の健康維持においても重要なホルモンである．身体にストレスがかかるとエストロゲンの分泌は低下する．筆者らはストレスによるエストロゲン分泌の低下には自律神経が関わることを動物モデルによる基礎研究で明らかにしてきた．本稿では，エストロゲンの多様な働き，エストロゲン分泌の生涯変化を説明した上で，ストレスがエストロゲンに与える影響と自律神経の関連について筆者らの研究を含めて紹介する [1-3]．

2．エストロゲンの多様な働き

身体の中には甲状腺や副腎などホルモンを分泌する器官が様々ある．エストロゲンは，左右一対の親指くらいの大きさをした重さ約 6 g の卵巣で作られる（図 1）．卵巣では，次世代に命を繋ぐ生殖細胞である卵子が形成されるとともに，エストロゲンが産生され分泌される．卵巣の中には，多数の卵子が未熟な状態で存在する．未熟な卵子は原始卵胞（卵母細胞とそれを取り囲む細胞からなる）といい，思春期には約 30 万個存在する．

思春期になると，およそ 1ヶ月のリズムで原始卵胞が発育し，卵子が成熟して排卵が起こる．卵胞の

東京都健康長寿医療センター研究所，自律神経機能研究室　〒 173-0015　東京都板橋区栄町 35-2
Department of Autonomic Neuroscience, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
TEL: 03-3964-3241（内線 4339 又は 4358）　FAX: 03-3579-4776（代 表）　E-mail: suchida@tmig.or.jp

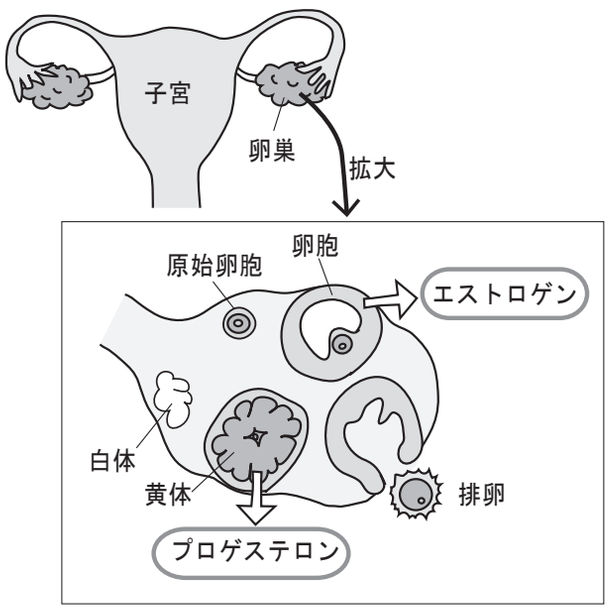

図 1.　卵巣からのホルモン分泌を示す模式図

発育とともにエストロゲン（卵胞ホルモン）が分泌される（図 1）．エストロゲンは，排卵に向けて卵胞の発育を促し，子宮内膜を増殖させて，受精に向けた変化をもたらす（表 1A）．思春期には，女性の第二次性徴の発現（たとえば乳房の発達，骨格の女性化，皮下脂肪の沈着などの変化）を促す働きをもつ．この作用により妊娠・出産・保育に適した女性らしい体つきになる．

排卵後，卵巣に残った卵胞の細胞は増殖・肥大して，黄体に変化する．細胞内に脂肪が沈着して黄色っぽく見えるので黄体という．妊娠が起こらない場合には，退化してやがて白体という白い痕跡組織になる．黄体はプロゲステロンを分泌する（図 1）．プロゲステロンは，妊娠が可能となるような，また妊娠を維持するのに必要な身体の変化を促す．例えば，子宮粘膜の腺分泌を亢進させて受精卵の着床を容易にし，子宮の収縮を抑制して妊娠を維持するように働く．乳腺の発育を促す作用，および代謝を高めて体温を上昇させる作用もある．

卵巣から分泌されたエストロゲンは，血液を循環して，生殖器官だけでなく，他の全身組織にも届けられて多様な作用を発揮する（表 1B）．エストロゲンには，皮膚の張りを保ち，骨を強く保つ作用，血管壁をゆるめ，コレステロールを減らし，脳の認知機能を維持する作用がある．卵巣からのエストロゲンが脳に作用するだけでなく，脳の中でもエストロゲンが作られていることが最近の研究で明らかにされている[4, 5]．これらの全身組織に対するエストロゲンの多様な作用は，一生涯を通じて働く．エストロゲンは受精・妊娠の際に働くだけでなく，高齢期においても大事なホルモンといえる．

表 1.　エストロゲンの多様な働き

A．生殖器官への作用
◆ 卵子を成熟させ排卵を促す ◆ 生殖器を受精に適した環境にする ◆ 妊娠・出産・保育に適した女性らしい体つきにする（第二次性徴）
B．全身組織への作用
◆ 皮膚の張りを保つ ◆ 骨を強く保つ ◆ 血管壁をゆるめる ◆ コレステロールを減らす ◆ 認知機能を維持する

3．エストロゲン分泌の生涯変化

人間の一生は，成長に応じて，新生児期，乳児期，幼児期，児童期，青年期，成人期，高齢期などに分けられる．これを，ライフサイクルという．女性のライフサイクルの各時期における身体の変化は，女性ホルモン分泌の変化によって著しい影響を受ける．女性のライフサイクルで，エストロゲン分泌の変化が特に顕著な時期に，思春期と更年期がある（図 2）．エストロゲンを分泌する卵巣は，生後長い間成長しないが，思春期になると急激に成熟してエストロゲンを多量に分泌するようになる．この時期からエストロゲン分泌の大きな変動が約 1 カ月のリズムで繰り返される．この周期的なエストロゲン分泌は生殖の働きに密接に関係している．

3-1．思春期

思春期は，脳と卵巣の密接な連絡によって始まる．脳の視床下部から性腺刺激ホルモン放出ホルモンの分泌が高まることがきっかけとなり，下垂体から性腺刺激ホルモン分泌が高まり，卵巣からのエストロゲン分泌が促される（図 3）．性腺刺激ホルモンは 2 種類あり，卵胞刺激ホルモン（FSH）と黄体

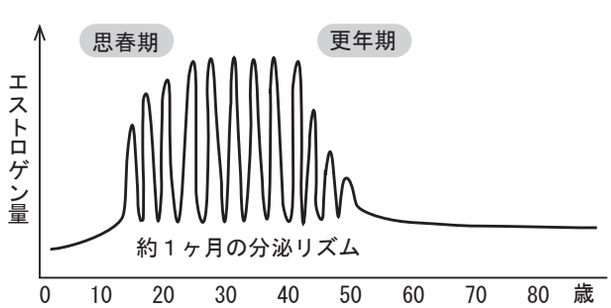

図 2.　女性の一生におけるエストロゲン分泌変化を示す模式図.

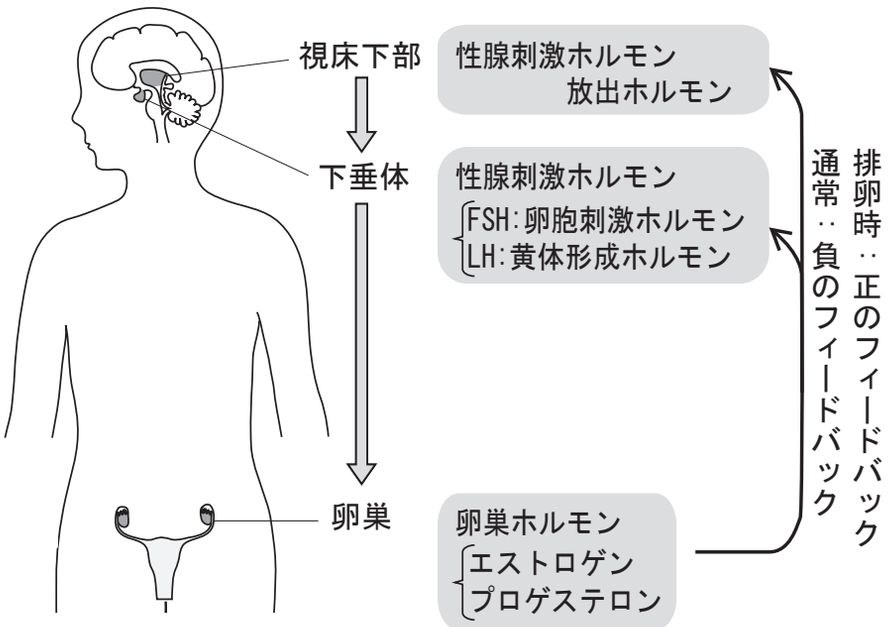

図 3.　視床下部－下垂体－卵巣系を示す模式図.

形成ホルモン（LH）である.

卵巣内で卵胞が成熟して，排卵期が近づくにつれて，血中エストロゲン濃度が急激に増加していく．すると，エストロゲンが視床下部に作用して，正のフィードバック機構により LH の一過性の急激な分泌増加を引き起こす．これを LH サージという．LH サージの結果，排卵が起こる．排卵後の卵胞は，LH の作用によって黄体に変化する．黄体からはプロゲステロンが分泌される．受精・妊娠が起こらなければ，黄体はおよそ 2 週間で退化して白体となり，プロゲステロン分泌も低下していく.

子宮内膜は，エストロゲンとプロゲステロンの作用を受けて変化する．月経期には子宮内膜が剥離し，腟から出血が起こる．出血期間には個人差があるが，平均 5 日間である（月経の最初の日を月経周期の第一日として数える）．第 5 日目頃から，卵胞の分泌するエストロゲンの作用により，子宮内膜が増殖して，受精卵を受け入れる準備をする．この時期を増殖期という．子宮内膜の厚みは，月経期には 0.5 mm 程度であるが，増殖期には厚みを増して，排卵までにはおよそ 5 mm になる．排卵後，黄体の分泌するプロゲステロンの作用により，内膜の分泌腺が活発となり，受精卵が着床しやすい状態となる．受精，着床が起こらないと黄体は退化し，プロゲステロンの分泌が急激に低下する．ホルモンの作用がなくなると，子宮内膜は維持できなくなり，再び月経期が始まる.

月経前は，分泌が高まっていたエストロゲンやプロゲステロンが急激に低下する時期であり，身体的，精神的に不快な症状が現れることがある．身体的な症状としては手足のむくみ，体重増加，乳房痛，頭痛などがある．精神的な症状としては，うつ状態，精神不安定などが知られている [6, 7].

3-2. 周産期

妊娠，出産に伴いエストロゲンやプロゲステロンの分泌は大きく変化する．卵子と精子が受精して妊娠すると，母体では妊娠を維持して胎児の発育に適した環境を作るための様々な変化が起こる.

まず，受精から着床・妊娠のしくみについて紹介する．卵巣からは周期的に 1 個の卵子が排卵される．排卵された卵子は，卵管采と呼ばれる花びら状の卵管口に取り込まれ，卵管の中を運ばれる．精子は 1 回の射精で 2～3 億個放出される．放出された精子は運動能をもち，卵子に向かって子宮を経て卵管へと進む．50～100 個の精子が卵子の近くまで到達するが，この中の 1 個の精子が卵子に侵入し，受精する．受精は通常，卵管の太くなった部分である卵管膨大部で行われる．受精すると，直ちに卵子の表面が変化して，他の精子が侵入できないようになる．受精後，受精卵は直ちに卵割という細胞分裂を始めながら子宮腔内に移動して，受精 6～7 日後に子宮内膜に着床する．着床により妊娠が始まる．妊娠すると胎児と母体を連結する胎盤が形成され，胎盤からは，多量のホルモンが分泌される．着床から分娩までの期間を妊娠という．通常妊娠何週目という場

合には，最終月経の初日を妊娠 0 日として数えるため，着床時は妊娠 3 週と数えられる．そして，妊娠満 40 週（満 280 日目）が分娩予定日になる．

妊娠すると，胎盤からのエストロゲンとプロゲステロンの産生が次第に増加していく．これらのホルモンの血中濃度は妊娠中に分娩直前まで増え続けて，妊娠の維持などに働く．妊娠後期の血漿中エストロゲンの濃度は，通常の性周期で排卵前に高まるエストロゲン濃度の 100 倍にも達する．母体の血中には，非常に高濃度のエストロゲンがある．その後，分娩によって胎盤が排出されると，胎盤から分泌されていたエストロゲンとプロゲステロンがなくなるため，これらのホルモンの血中濃度は，急激に低下する．この急激なホルモンの減少は，出産後の女性の心身に影響を与えると考えられている．分娩後，妊娠や分娩により生じた母体の身体的変化が，妊娠前の状態に回復するまで期間，およそ 6-8 週間を産褥期という．産褥期は，女性の生涯の中でも心身ともに最も負荷のかかる時期といわれる．産褥の初期（出産後 3-10 日）には，一過性のマタニティーブルーズと呼ばれる，身体的，精神的症状が現れる．少なくとも 4 人に 1 人の日本人女性が経験すると言われている [8]．身体症状としては，頭痛や疲労感が現れる．精神症状としては，情動不安定，涙もろさ，抑うつ気分，不安，集中力散漫，困惑，睡眠障害などが現れる [9]．ブルーズは正常な反応であり，睡眠や休養を十分にとることで短期間で回復する．ブルーズの原因として，胎盤から多量に分泌されていた女性ホルモンが，分娩によって急激に低下することが関わるのに加えて，育児不安などの精神的ストレスも関連すると考えられている．

3-3．更年期

年齢とともに卵巣の機能は低下し，下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンに対して卵巣は反応しにくくなり，エストロゲンの分泌が低下していく．個人差はあるが，一般には 45-50 歳頃から月経周期が不規則となり，やがて月経が見られなくなる（閉経）．閉経の前後 5 年（合計 10 年間）を更年期という．

卵巣内の原始卵胞の数は，加齢とともに徐々に減少する．思春期には約 30 万個あるが，40 歳代には約 5 万個になると言われている．40 歳を超えたころから減少が著しくなる．この時期，成熟過程に至らなかった大部分の卵胞は，徐々に退縮する．これが性腺刺激ホルモンに対する卵巣の反応性低下の原因と考えられている．卵胞が消失すると，卵子が無くなるばかりでなく，卵巣から放出されるホルモンの分泌も低下する．

前述したように，卵巣からのエストロゲン分泌は，視床下部－下垂体からのホルモンによって刺激されている．一方，卵巣から分泌されたエストロゲンは，通常，視床下部や下垂体に抑制をかけている．これをネガティブ（負の）・フィードバックという（図 3 参照）．更年期にエストロゲン分泌が低下すると，負のフィードバックも弱くなるため，下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌は次第に上昇して，高いレベルで安定する．

更年期にみられるこれらのホルモン分泌変化は，身体にも精神にも様々な影響をおよぼすが，その影響は個人差が大きい．閉経前後の更年期に起こりうる症状として，身体的には，ホットフラッシュで代表される自律神経失調症状がある（熱感，発汗，冷え性，睡眠障害，動悸，めまい，頭痛など）．精神的な症状には，抑うつ，意欲低下，不安，記憶力減退などがある．その他，肩こりや食欲不振，湿疹や口渇感なども起こりうる [10-12]．これらの身体的・精神的な障害は，エストロゲン分泌が低下した状態で安定する頃には，徐々に回復するのが一般的である．

エストロゲンの急激な低下に伴って，様々な心身の障害が生じるメカニズムについては，脳の中の神経伝達物質であるノルアドレナリンやドパミン，オピオイドが関係すると考えられている [6]．脳の中で，ノルアドレナリンを放出す神経（青斑核）は，通常はエストロゲンによって抑制されており，閉経によってエストロゲンが減少すると，抑制が取れるためノルアドレナリンが上昇する．ノルアドレナリンの上昇は，視床下部に影響を及ぼして，ホットフラッシュなどの自律神経の過敏な状態を引き起こすと考えられている．視床下部は，脳全体の重量（約 1.4kg）の 1%にも満たない小さい領域である．ここには，体温を調節する中枢，ホルモン分泌を司令する中枢，日内リズムの中枢，睡眠に関わる中枢，摂食や飲水に関わる中枢，本能行動や身体の内部環境の恒常性の維持に関わる重要な中枢が集まっている．エストロゲンの減少は，視床下部の体温調節中枢だけでなく，同じ視床下部内の他の中枢にも影響すると考えられている．エストロゲンの減少で起こる，不安や抑うつに関しては，脳の中のオピオイドやドパミンの関わりが考えられている．エストロゲンが減少すると，オピオイドやドパミンが減少し，扁桃体という脳領域に影響が及ぶことで精神症状を

起こすという報告もある[6]．扁桃体は左右の側頭葉の内側の奥にある，親指の爪くらいの大きさの領域である．物事の危険性を認識して，不安，恐れ，怒りといった負の感情（情動）の発現に関わっている．

3-4．高齢期

高齢期には，エストロゲンの分泌低下に伴って，皮膚や骨，血管，脳に対するエストロゲン作用の低下が進行することが，様々な疾患の原因となってくる[10]．代表的な疾患を以下に述べる．

1）骨粗鬆症

エストロゲンは骨の形成に重要な働きを持つ．エストロゲンの血中濃度が減少すると，骨に蓄えられるカルシウムの量が減り，骨の太さや厚さが減少するだけでなく，骨密度（骨塩量を骨幅で割った値）が減少し，圧迫骨折や大腿骨頸部の骨折，腰痛が起こりやすくなる．骨密度が減少して骨がもろくなった状態を骨粗鬆症という．骨粗鬆症は閉経後の女性に多く現れる．

2）心血管系疾患

高齢期には心血管系疾患のリスクが増大する．エストロゲンには心血管保護作用がある．血管壁を緩める作用は，エストロゲンが血管内皮細胞に作用して弛緩因子（一酸化窒素：NO など）の産生を高めるなどの機序による．エストロゲンは脂質代謝に影響を及ぼし，LDL（悪玉）コレステロールを減少させ，HDL（善玉）コレステロールを増加させる作用もある[13]．

3）認知症

高齢期には認知症の発症リスクが男性より女性で高くなる．認知症のなかで最も多いのはアルツハイマー病である．アルツハイマー病患者の脳では，コリン作動性神経が変性して脱落することが，認知機能低下に関わることが知られている[14]．エストロゲンは，このコリン作動性神経を維持する作用をもつことが報告されている[15, 16]．

更年期以降，エストロゲンの分泌リズムは停止する．しかし更年期以降，その後の高齢期においても，血液中には少量のエストロゲンが存在し続ける．卵巣からはエストロゲンだけでなく，その原料となるアンドロゲン（男性ホルモン）のテストステロンも分泌されている[17, 18]．副腎皮質からも少量のアンドロゲンが分泌されている．アンドロゲンは，骨格筋の維持など女性においても重要な役割をもつ．卵巣や副腎皮質からのアンドロゲン分泌は更年期以降も続き[19]，脂肪などの末梢組織で芳香化酵素（アロマターゼ）の働きによりエストロゲンに変換される．このために更年期以降も血液中にエストロゲンが存在し続ける．

ホルモン補充療法（HRT）は，エストロゲンとプロゲステロンを製剤によって補う方法で，エストロゲン欠乏による顔面紅潮や異常発汗などの様々な更年期症状の治療に用いられる．エストロゲン不足により更年期以降にかかりやすくなる，骨粗鬆症や萎縮性膣炎などの疾患の予防と治療にも用いられる．しかし HRT の副作用も報告されている．2002 年，米国国立衛生研究所（WHI）の大規模臨床試験の途中経過で，エストロゲンとプロゲステロンの併用療法によって骨折は減るものの，乳癌，心筋梗塞，脳卒中，肺塞栓の発症率が高まるとの指摘がなされた[20]．閉経後に心血管疾患のリスクが高まるため，HRT がその予防に効果を奏する可能性が期待されていたが，予防効果は得られずかえって心血管疾患のリスクを高める結果である．閉経後早期に HRT を行うと心保護作用がみられる可能性などが議論されている[21, 22]．

4．ストレスの影響

エストロゲンの分泌を正常に維持するには，どのようなことに気をつければ良いのだろうか．身体にストレスがかかると，エストロゲンの分泌が低下することが知られている．これはストレスが視床下部に影響を及ぼすことによって，視床下部 - 下垂体系のホルモン制御が乱れることに起因すると考えられている．

筆者らは，身体的ストレスによるエストゲン分泌低下のメカニズムに，視床下部 - 下垂体系の関与に加えて，自律神経が関わることを明らかにしてきた．誰でも，緊張したり，強いストレスを受けると，心臓の鼓動が高まったり，手に汗をかいたりする経験をする．これはストレスが，自律神経の交感神経を高めた結果生じる反応である．交感神経は，心臓などの種々の内臓に分布している．エストロゲンを分泌する卵巣にも交感神経が豊富に分布する[23]．

筆者らは，ストレスで交感神経活動が高まった際には，卵巣からのエストロゲン分泌にも影響が及ぶ可能性を予想した．以下に，動物モデルを用いた筆者らの基礎研究を紹介する．

4-1．交感神経による卵巣エストロゲン分泌調節

交感神経が卵巣からのエストロゲン分泌におよぼす影響を麻酔下のラットを用いて調べた[24,25]．卵巣の静脈から血液を採取して，エストロゲンの代表であるエストラジオール濃度を測定して，単位時間当たりの分泌量（分泌速度）を算出した．卵巣の交感神経（上卵巣神経）を電気刺激すると，刺激中にエストラジオール分泌速度が約半分にまで減少した（図 4）．刺激を止めると，すぐに元の分泌量に戻る，早い反応であることが明らかとなった．続いて，交感神経によるエストラジオール分泌抑制のメカニズムを調べた．エストラジオールのようなステロイドホルモンは，合成されると，そのまま細胞膜を自由に通過して分泌される．したがって，エストラジオール分泌の減少は，エストラジオール合成の抑制に起因する可能性もある．エストラジオールは，卵巣内でコレステロールから一連の過程を経て合成される．卵胞の卵胞膜細胞において合成されたテストステロンは顆粒細胞に移行して，芳香化酵素（アロマターゼ）の働きでエストラジオールに変換される．そこで，卵巣からのテストステロン分泌を調べた[17]．安静時のテストステロン分泌速度は，エストラジオールの約 4 倍も高値を示した．卵巣からエストラジオールよりもはるかに多くのテストステロンが分泌されることは，ヒトでも同様である[18]．テストステロン分泌速度も，交感神経（上卵巣神経）の電気刺激により約 26％減少した．

交感神経は，卵巣からのエストラジオールとテストステロンの両者の分泌を抑制するが，そのメカニズムは異なる．エストラジオール分泌抑制には α 2 アドレナリン受容体が関与し，テストステロン分泌抑制には α 1 アドレナリン受容体が関与していた[26]．この結果は，交感神経によるエストラジオール分泌抑制と，前駆体テストステロン分泌抑制が，独立した反応であることを意味する．交感神経によるエストラジオール分泌抑制（合成抑制）には，アロマターゼ活性の抑制が関与すると考えられる[27]．

交感神経は卵巣血管にも密に分布しており，卵巣血流を著しく減少させる．血流減少には α 1 アドレナリン受容体が関与する[26]．

4-2．身体的ストレスによるエストロゲン分泌抑制

身体的ストレス刺激が卵巣エストロゲン分泌におよぼす影響および，その反応への交感神経の関わりを麻酔下のラットを用いて調べた筆者らの研究を紹介する．身体的ストレス刺激として，後肢に侵害刺激を加えると，エストラジオール分泌が低下した．この分泌低下反応は，卵巣を支配する交感神経（上卵巣神経）を切断すると，起こらなくなった．さらに，卵巣を支配する交感神経（上卵巣神経）の遠心性活動を直接記録したところ，後肢への侵害刺激によって活動が亢進した．すなわち後肢の侵害刺激によって起こる卵巣からのエストラジオール分泌低下反応は，交感神経の反射性の活動亢進を介する反応であることが明らかとなった[28-30]（図 5）．

以上の研究結果から，侵害刺激といった身体的ス

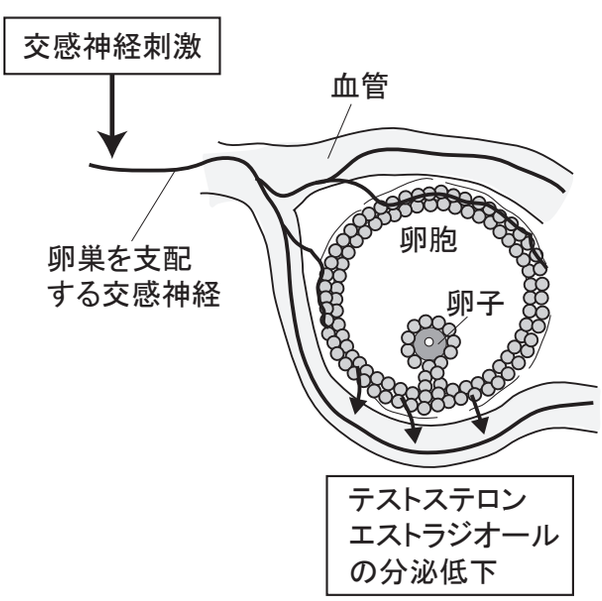

図 4.　交感神経による卵巣からのエストラジオールとテストステロンの分泌調節

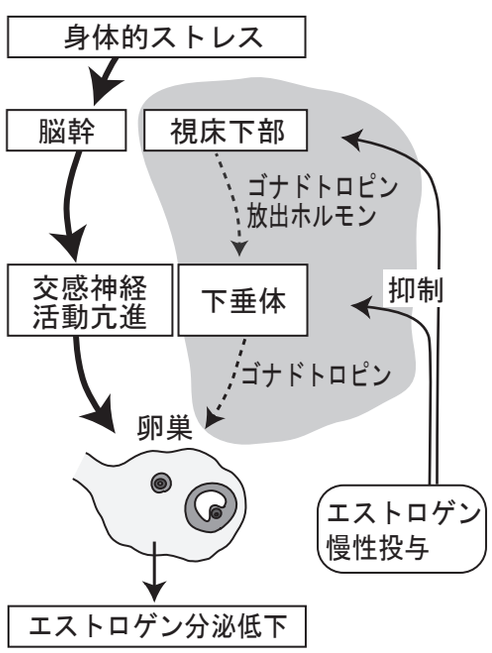

図 5.　交感神経－卵巣調節系と視床下部－下垂体－卵巣系の関係.

トレスは，反射性に交感神経を介して素早く直接的に卵巣機能を抑制すると考えられる．この反応の生理的意義を考えると，交感神経 - 卵巣調節系は，生体が緊急事態に直面した際に個体の生命維持を優先し，生殖機能を交感神経性に素早く抑制する適応反応としての役割を担っていると考えられる．

4-3．エストロゲン慢性投与の影響

臨床において，子宮内膜症や月経困難症などの女性生殖器機能障害の治療や避妊を目的として，エストロゲンの投与が行われる．これらは，エストロゲンの負のフィードバック効果により視床下部－下垂体－卵巣系を抑制することを目的としている．体外からのエストロゲン投与は，卵巣からのエストロゲン分泌や，その交感神経性調節に，どのような影響を及ぼすのだろうか．ラットにエストラジオールを慢性的に皮下投与して調べた筆者らの研究を紹介する [31]．エストラジオールを 28 日間に渡り慢性投与し，実験日に麻酔下で卵巣からのエストラジオール分泌速度を測定した．対照群には生理食塩水を慢性投与した．対照群のラットでは，卵巣からのエストラジオール分泌速度の個体差が大きく，1 分当たりの分泌量は 3-192 pg/min の広い範囲に分布した．これは，実験日において様々な性周期からなる対照群での性周期のリズムを反映していると考えられる．一方，エストラジオール慢性投与により性周期の停止したラットでは，この変動は 4-34 pg/min の狭い範囲に収束していた．続いて，交感神経刺激に対する卵巣エストラジオール分泌変化を調べた．様々な性周期からなる対照群では，交感神経刺激時に分泌が軽度に増加する個体や低下する個体があり，一定した変化は認められなかった．一方，エストラジオール投与群での卵巣からのエストラジオール分泌量は交感神経刺激時に全個体で顕著に低下した．

この結果から，体外からエストロゲンを慢性投与して視床下部－下垂体系が抑制された状態では，交感神経による卵巣ホルモン分泌の抑制性調節が顕著に現れると考えられる（図 5）．視床下部 - 下垂体系が抑制された状態では，身体的ストレスによる交感神経を介した卵巣機能の抑制も，起こりやすいと考えられる．

5．おわりに

女性の一生涯において，思春期以前や更年期以降，高齢期は視床下部 - 下垂体 - 卵巣系が働いていない時期である（図 2 参照）．これらの時期は，前項の研究結果から考察すると，交感神経を介した卵巣機能の抑制が起こりやすいと考えられる（図 5 参照）．ストレスが続いて交感神経が高まった状態が慢性化すると，エストロゲン分泌が低下したままになり，全身へも悪影響が及ぶと考えられる．高齢期の健康にも重要な作用をもつエストロゲンを維持するためには，日々ストレスのかからない生活を心がけることが大切と思われる．

参考文献

1）佐藤優子，内田さえ，鍵谷方子．女性のからだと健康　第 2 版．人間総合科学大学，2014．P. 1-114
2）内田さえ，佐伯由加，原田玲子（編），鍵谷方子・鈴木敦子・佐藤優子・原田彰宏（著）人体の構造と機能　第 5 版，医歯薬出版，2019．P.1-428
3）Uchida S, Kagitani F. Neural mechanisms involved in the noxious physical stress-induced inhibition of ovarian estradiol secretion. *Anat Rec*. **302**: 904-911, 2019
4）Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med*. **346**: 340-352, 2002
5）Engler-Chiurazzi EB, Brown CM, Povroznik JM, et al. Estrogens as neuroprotectants: Estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Prog Neurobiol*. **157**: 188-211, 2017
6）玉舎輝彦．女性ホルモンの作用と性差の出現 . 金芳堂 , 2006. P. 1-274
7）日本女性医学学会（編），女性医学ガイドブック思春期・性成熟期編，金原出版，2016. P. 1-303
8）岡野禎治．産褥期精神障害への治療の実際，In 玉田太朗，本庄英雄（編），女性心身医学．永井書店．2006. P. 273-280
9）岡野禎治．マタニティー･ブルーズ，In 本庄英雄，島田和幸（編），外来で役立つ実践ガイド　女性の医療学，永井書店，2007. P. 298-300
10）吉川敏一，アンチエイジング医学―その理論と実践，診断と治療社，2006. P. 1-276
11）日本女性医学学会（編），女性医学ガイドブック更年期医療編，金原出版，2014. P. 1-463
12）吉木尚之，麻生武志（著），更年期障害，In 佐藤和雄，藤本　征一郎（編）臨床エビデンス婦人科学，メジカルビュー，2003. P. 294-298
13）下重里江，黒澤美枝子．月経・閉経と自律神経，In 日本自律神経学会（編），自律神経機能検査第 5 版，文光堂，2015. P. 54-59
14）Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*. **215**(4537): 1237-1239, 1982
15）大藏健義．女性ホルモンと認知機能．女性心身医学．16: 264-267, 2012
16）Newhouse P, Dumas J. Estrogen-cholinergic interactions: Implications for cognitive aging. *Horm Behav*. **74**: 173-

185, 2015
17）Uchida S, Kagitani F. Effects of electrical stimulation of autonomic nerves to the ovary on the ovarian testosterone secretion rate in rats. *Auton Neurosci*. **180**: 48-52, 2014
18）Ala-Fossi SL, Mäenpää J, Aine R, et al. Ovarian testosterone secretion during perimenopause. *Maturitas*. **29**: 239-245, 1998
19）Nicosia SV. The aging ovary. *Med Clin North Am*. **71**: 1-9, 1987
20）Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. **288**: 321-333, 2002
21）Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 6, **19**; 2019; doi: 10.3390/jcdd6020019.
22）秋下雅弘. 性ホルモンと動脈硬化. ファルマシア. 47: 223-227, 2011
23）Burden HW. The adrenergic innervation of mammalian ovaries. In Ben-Jonathan N, Bahr JM, Weiner RI, editors. Serono Symposia Publications from Raven Press, vol. 18. Catecholamines as Hormone Regulators. New York: *Raven Press*. 1985. P. 261-278
24）Kagitani F, Uchida S, Hotta H. Effects of electrical stimulation of the superior ovarian nerve and the ovarian plexus nerve on the ovarian estradiol secretion rate in rats. *J Physiol Sci* **58**: 133-138, 2008
25）Uchida S. Sympathetic regulation of estradiol secretion from the ovary. *Auton Neurosci*. **187**: 27-35, 2015
26）Kagitani F, Uchida S, Hotta H. The role of alpha adrenoceptors in the vascular and estradiol secretory responses to stimulation of the superior ovarian nerve. *J Physiol Sci*. **61**: 247-251, 2011
27）Jimbo M, Okubo K, Toma Y, et al. Inhibitory effects of catecholamines and maternal stress on aromatase activity in the fetal rat brain. *J Obstet Gynaecol Res*. **24**: 291-297, 1998
28）Uchida S, Kagitani F, Hotta H. Reflex modulation of ovarian estradiol secretion by noxious mechanical stimulation of a hindpaw in anesthetized rats. *Auton Neurosci*. **171**: 14-20, 2012
29）Uchida S, Kagitani F. Autonomic nervous regulation of ovarian function by noxious somatic afferent stimulation. *J Physiol Sci*. **65**: 1-9, 2015
30）Uchida S, Kagitani F. Mechanism of physical stress-induced inhibition of ovarian estradiol secretion in anesthetized rats. *Auton Neurosci* **206**: 63-66, 2017
31）Uchida S, Kagitani F. Sympathetic regulation of ovarian functions under chronic estradiol treatment in rats. *Auton Neurosci*. **197**: 19-24, 2016