研究の動向

■エストロゲンが女性の心身の健康に果たす役割

京都光華女子大学 森本 恵子

1. はじめに

現代日本では、食事の欧米化による高脂肪食の増加、 運動量の減少、精神性ストレスの増加など、生活習慣病 のリスクファクターが増加している. その結果, 肥満, メタボリック症候群、高血圧、糖尿病、脂質異常症など の生活習慣病の増加が問題となっている. これらの生活 習慣病は動脈硬化を促進するため、それ自体が脳心血管 疾患のリスクファクターでもある. 代表的なコホート研 究である1970年代のフラミンガム研究(心血管疾患予防 対策の検討のために実施)により、閉経前女性は男性よ り心血管疾患発症率が低いという性差があるが、閉経後 は次第に増加し、70歳代では性差はほぼ消失することが 分かった¹⁾. さらに、同研究は、中高年女性を閉経前・ 後に分けて比較し、同年代でも閉経後女性は明らかに心 血管疾患発症率が高く、閉経自体がリスクファクターで あることを初めて明らかにした1). 閉経によりエストロ ゲンレベルの急激な低下が起こるが、このエストロゲン 欠乏が心血管疾患の増加と関連あることを示す結果と言 える。しかし、エストロゲン欠乏がどのようなメカニズ ムによってこれら生活習慣病を引き起こすのか、未だ十 分に解明されているとは言い難い.

本稿では、まず、女性ホルモンの一種であるエストロゲンの基本的な特徴について触れる。次に、エストロゲンと生活習慣病のリスクファクターとの関連を示す疫学研究や動物実験における最近の知見を織り交ぜて、筆者らのこれまでの研究から得た知見を紹介したい。これまで筆者らは、卵巣摘出術により卵巣ホルモンを人工的に欠乏状態にした閉経モデルラットとその後に慢性的なエストロゲン補充を行ったラットを比較することにより、

Keiko MORIMOTO

京都光華女子大学健康栄養学科健康スポーツ栄養専攻 教授 [著者紹介] (略歴) 1985年信州大学大学院医学研究科修了. 博士 (医学). 同年同大学医学部第一生理学助手. 同年山口大学医学部附属病院第二内科学医員. 1989年山口大学教養部健康運動科学講師, 助教授. 1995年 NTT 專沖健康管理センタ一部長. 2000年奈良女子大学生活環境学部教授. 2021年京都光華女子大学教授. 現在に至る. [專門分野] 健康内科学, 環境生理学, 生活科学.

エストロゲンの作用を調べる動物実験を行ってきた. また,若年女性の月経周期依存性の生理機能の変化,あるいは中高年女性の閉経前・後の生理機能の差と血中エストロゲン濃度との関連を調べることにより,エストロゲン作用を見極めるべく研究を進めてきた. 具体的なテーマとしては,エストロゲン作用のうち,①精神性ストレス性昇圧反応の緩和,③インスリン感受性の改善,④食事誘発性肥満の抑制,⑤口腔内脂肪酸感受性と脂質摂取量調節,に関する作用である.

2. エストロゲンについて

卵巣で産生される女性ホルモンはエストロゲンとプロゲステロンの 2 種であり、脂溶性のステロイドホルモンである。エストロゲンはエストロン、 17β -エストラジオール(17β -estradiol: E2)、エストリオールの総称で、生理作用は E2が最も強い(図 1).

エストロゲンは子宮、乳腺などに作用して女性の生殖機能を支える他、生殖器以外の骨、心血管、骨格筋、脂肪、脳などほぼ全身の臓器や組織の細胞においてエストロゲン受容体(estrogen receptor: ER)を介して、骨代謝、心血管機能、エネルギー代謝、脳機能など、また未解明の作用も含めて種々の作用をもたらしている。一方、プロゲステロンの生殖器外作用についてはエストロゲンの作用を抑制するとの報告があるが、未解明な点が多い。

女性は閉経を境に卵巣機能が急激に低下し、平均50歳の閉経の後には、血中 E2濃度が同年代の男性(約30 pg/ml)よりも低値(10 pg/ml 以下)になる。この急激な変化が更年期症状のみならず、肥満、メタボリック症候群、脂質異常症、高血圧症、骨粗鬆症などの発症に関与する。なお、男性の血中エストロゲン濃度は早期卵胞期の閉経前女性と同程度だが女性のような変動はなく、約80%以上が精巣から、残りの約20%は副腎皮質から分泌され年齢とともに漸減する。

一方、ER には別々の遺伝子上にコードされた 2 種類の核内受容体、すなわち α 型エストロゲン受容体(estrogen receptor α : ERa)と β 型エストロゲン受容体(estrogen

図 1 エストロゲンの化学構造

エストロゲンはステロイド骨格を基本骨格とした構造をしており、生体にはヒドロキシル基の数による違いで、1 個のエストロン、2 個の 17β -エストラジオール、3 個のエストリオールの3 種類が存在し、これらを総称してエストロゲンと言う。最も生理作用が強いのは 17β -エストラジオールである。

17β-エストラジオール

receptor β : $\text{ER}\beta$) が存在する. これらに加えて、細胞膜上のグアニンヌクレオチド結合タンパク質(G タンパク質)共役エストロゲン受容体(G protein-coupled estrogen receptor: GPER)もエストロゲンと結合しその機能を発揮する。 $ER\alpha \cdot ER\beta$ は核内受容体であるため、標的とする遺伝子の転写を調節する転写調節因子として働き、標的遺伝子の発現を引き起こす。しかし、血管内皮細胞ではエストロゲンは細胞膜上の GPER、あるいは $ER\alpha$ を介して nongenomic に内皮由来一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase: eNOS)の活性化を促進し、一酸化窒素(nitric oxide: NO)の産生亢進を引き起こし、血管平滑筋の弛緩を促す $^{2)3}$).

エストロン

3. エストロゲンの精神性ストレス性昇圧反応の緩 和作用

現代社会では精神性ストレスと無縁の生活を送ることはほぼ不可能である。女性においては、エストロゲンレベルの急激な低下が起こる更年期には抑うつ尺度(The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: CES-D)が閉経前と比較して4倍も高く、うつ病の診断も2.5倍に増加したとの報告がある⁴)、更年期はホルモン環境の変化のみならず、心理社会的にも精神性ストレスの多い時期である。精神性ストレスは動脈硬化性の心血管疾患の独立したリスクファクターのひとつである⁵⁾、先駆的な研究によると、閉経前女性に比べて閉経後女性は精神性ストレス時の昇圧反応や血漿エピネフリン濃度増加が大きいが、エストロゲン投与はこの増加を抑制する⁶⁾⁷⁾。

筆者らの初期の研究では、閉経モデルラットに対してケージ交換という環境変化によるマイルドな精神性ストレスを負荷した際に、ストレス時の昇圧反応がエストロゲン補充によって緩和されること、このエストロゲン作用は抵抗血管である末梢動脈における eNOS の発現増加

によって説明できることを見出した⁸⁾. さらに, エスト ロゲンのストレス性昇圧反応の緩和作用には、血漿レニ ン-アンギオテンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) 活性化の抑制作用も関与することを明らかにし た9. この昇圧反応緩和作用におけるエストロンの作用 部位は血管,腎臓,脳など複数存在する可能性がある. 特に、ERは脳に広く分布しており、種々の脳機能を調整 している¹⁰⁾. 精神性ストレスを感じると脳神経細胞の活 性化が起こる. マイルドとは言えケージ交換ストレスで も, 視床下部室傍核, 背内側核, 青斑核などで神経細胞 活性化が見られたが、この活性化をエストロゲン補充が 緩和することを見出した11). また、エストロゲンは精神 性ストレス時に末梢血管のβ2アドレナリン受容体を介し た血管拡張促進によって昇圧反応を緩和することも報告 した12). 筆者は、精神性ストレス性昇圧反応におけるエ ストロゲンの緩和作用のメカニズムとして、図2のよう なメカニズムをこれまで報告しており、これらを介した 昇圧反応緩和作用はエストロゲンによる血管保護機能の 一環として役立っていると考えている.

エストリオール

筆者らは動物実験で得られた知見をヒトの研究に応用したいと考え、カラーワードテスト(Color Word Test)をアレンジしたマイルドな精神性ストレス負荷法(以下、CWT と表記)を用いて、CWT 時の循環反応と月経周期や閉経の関連について調べ、エストロゲンの影響について検討した。その結果、閉経後女性は若年女性に比べて、CWT 負荷時の血圧上昇が大きく、負荷終了後にも高値が持続し、酸化ストレスマーカーとして知られる血漿過酸化脂質である4hydroxynonenal(HNE)が上昇することを見出した¹³⁾。また、中年女性を対象とした実験では、閉経後は CWT による上腕動脈床の血管抵抗増加反応が閉経前に比べて大きかったが、抗酸化ビタミンであるVitamin C 投与はこの増加反応を抑えるとの予備データを得た、これらの実験結果は、エストロゲンが精神性ス

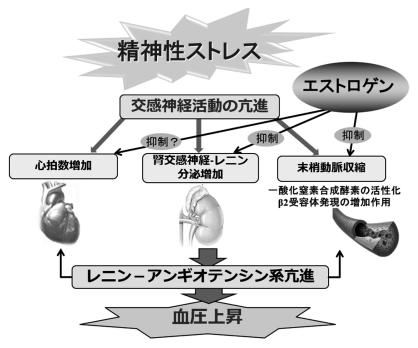


図2 急性の精神性ストレスによる昇圧反応に対するエストロゲンの緩和作用精神性ストレスにより交感神経活動が亢進すると、心拍数増加、腎臓でのレニン分泌増加によるレニンーアンギオテンシン系(RAS)の亢進、末梢動脈での平滑筋収縮による血管抵抗増大が起こり、血圧が上昇する。エストロゲンは腎交感神経 – RAS の抑制作用、末梢動脈での一酸化窒素増加作用による収縮抑制、 β 2受容体発現増加作用による血管抵抗緩和によってその効果を発揮する。(引用論文8・9・11-13より筆者作成)

トレス時の酸化ストレスを軽減する可能性を示唆しているものの、精神性ストレスによる酸化ストレス増大の機序やエストロゲンの作用部位について今後解明すべき課題は多い.

4. エストロゲンのインスリン感受性の改善作用

さて、ここで閉経後のエストロゲン減少と糖代謝の関 係について取り上げたい。閉経後には、糖代謝に重要な ホルモンであるインスリンの作用が低下すると言われて いるが、加齢や閉経後肥満による2次的変化の可能性も あり、エストロゲンの減少がその原因かどうかは議論の 余地がある¹⁴⁾. 食後の血糖上昇に伴い分泌が増加するイ ンスリンが、骨格筋や肝臓、脂肪組織の細胞膜に存在す るインスリン受容体と結合すると、インスリン受容体基 質 (insulin receptor substrate-1: IRS-1), フォスファチ ジールイノシトール (phosphatidylinositol: PI) 3-kinase, プロテインキナーゼ B (protein kinase B: Akt) と続くイ ンスリンシグナル伝達分子が次々とリン酸化され(リン 酸化カスケード)、インスリンシグナル伝達経路が活性化 される. 最終的に. 骨格筋線維や脂肪細胞ではグルコー ストランスポーター 4 (glucose transporter 4: GLUT4) の細胞膜移行によってグルコース取り込みが増加し.血 糖値が低下する. 近年, 骨格筋に多く発現する Akt アイ

ソフォーム、Akt2の下流に存在するシグナル分子である 分子量 160 kDa の Akt 基質(Akt substrate of 160 kDa: AS160) が、GLUT4の細胞膜移行に重要であることが分 かってきた¹⁶⁾. 著者らは卵巣摘出ラットへのエストロゲ ン補充はインスリンシグナル伝達の促進によってインス リン感受性を改善するが、この作用はAS160の遺伝子発 現やリン酸化の促進を介して発揮されることを報告して いる¹⁵⁾ (図3). また、最近、Yan らは、肝臓の糖新生に 着目し、E2がERa-PI3-kinase-Akt-Forkhead box transcription factor 1のシグナル伝達経路を介して糖新生を抑制す ることを報告した¹⁷⁾. このようにエストロゲンが骨格筋 や肝臓に作用してインスリン感受性を改善するメカニズ ムが解明されてきた. さらに、筆者らは高脂肪食投与に より食事誘発性肥満を発症させた閉経モデルラットにお いても、エストロゲン補充のインスリン感受性改善効果 を確認している18).以上,基礎研究による知見ではある が. 更年期以降にメタボリックシンドロームや糖尿病の 罹患率が増えるとの従来の疫学研究による知見とも一致 している. それでは、閉経後の糖代謝改善のためのエス トロゲンに代わる補完的アプローチにはどのような方法 があるのだろうか. 筆者らは、前述した閉経モデルラッ トを用いて運動習慣あるいは食事制限が骨格筋の糖取り 込みのシグナル経路を改善するかどうか検討した。その

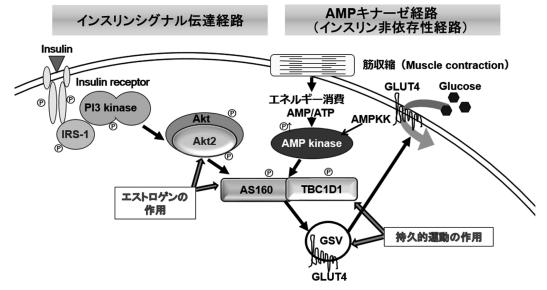


図3 骨格筋のインスリンシグナル伝達経路・AMPK キナーゼ経路を介した糖取り込みとエストロゲン作用 骨格筋線維において、インスリンによるインスリン受容体刺激後にはインスリンシグナル伝達経路が活性化され、最終的に血中グルコースが取り込まれる。また、運動時には筋収縮によってインスリン非依存性の AMP キナーゼ経路が活性化し、グルコースの取り込みが起こる。両経路は、AS160と TBC1D1を共用する可能性があり、どちらもグルコールトランスポーター 4(GLUT4)を細胞質から細胞膜に移行させる。エストロゲンは Akt2-AS160経路に影響を与えてインスリンシグナル伝達を活性化させる。一方、持久的運動は TBC1D1-GLUT4経路に影響を与えて糖取り込みを促進する。IRS-1: insulin receptor substrate-1、PI3 kinase: phosphatidylinositol 3-kinase、Akt: protein kinase B、AS160: Akt substrate of 160 kDa、TBC1D1: TBC1(Tre-2、BUB2、CDC16)domain family member 1、GLUT4: glucose transporter 4、GSV: GLUT4 storage vesicle。(引用文献15・19より筆者作成)

結果、本ラットに継続的な持久的走運動をさせると非インスリンシグナル伝達経路である AMP キナーゼ経路における TBC1D1 [TBC1 (Tre-2, BUB2, CDC16) domain family member 1] の活性化と GLUT4の増加を引き起こしたが、食事制限のみではどちらの経路にも良好な変化は見られないとの結果を得た¹⁹⁾(図3). 動物実験の結果がヒトにも当てはまるかどうかは不明であり、さらにエビデンスを重ねる必要があるが、運動習慣はすでに閉経後の補完的健康アプローチに数えられているため、躊躇なくお薦めできる.

5. エストロゲンの食事誘発性肥満の改善効果

筆者らは、前述の研究を進める中で、閉経モデルラットは、普通食から高脂肪食に変えても摂餌量が変化せず、このためエネルギー摂取量が増大し、体重が増加することを観察した。しかし、本ラットにエストロゲン補充を行うと、高脂肪食投与下において摂食抑制が強く起こることを観察した。さらに、本ラットに普通食と高脂肪食の自由選択摂食を行わせると、高脂肪食を選択するという脂肪嗜好性の変化が見られたが、エストロゲン補充を行なうと脂質嗜好性が著しく低下することを見出した。しかし、エストロゲンの脂肪摂食抑制作用およびそのメカニズムについてはほとんど分かっていない。

そこで、筆者らは、高脂肪食とエストロゲン欠乏というダブルの要因で肥満になった閉経モデルの食事誘発性肥満ラットを作成し、本ラットへのエストロゲン補充が摂食抑制と肥満改善に関与するメカニズムを検討した。この研究では、エストロゲンと摂食関連ペプチドとの関連を検討したが、中でも、胃のX/A-like 細胞で産生され、摂食促進作用を持つグレリンに着目した。その結果、エストロゲン補充は胃のグレリンおよびグレリン受容体タンパク質レベルを減少させることが判明し、エストロゲンはグレリンの摂食亢進作用に対する抑制効果を発揮することによって高脂肪食の摂食を抑制し、肥満を改善している可能性を報告した200.

6. 脂肪味の感受性における月経周期依存性変化・ 閉経の影響

エストロゲンの抗肥満作用については、摂食抑制や活動量増加、代謝亢進などの作用機序が言及されてきたが、そのメカニズムについては未だ不明な点が多い、特に、ヒトを対象としてエストロゲンの作用メカニズムを示した報告は限定的である。筆者は動物実験で得られた知見を基に、ヒトを対象とした研究に発展させたいと考え、研究方法に制約のある中で、一歩一歩だが女性被験者の方々の協力を得て研究を進めている。ひとつは、前述の

エストロゲンと脂肪摂食との関連であり、女性において も生理的レベルのエストロゲンは脂質摂取量を抑制する のかというテーマである. 脂質摂取量の調節には食事中 の脂肪のセンシング機構が重要である. 近年, 脂肪酸の 受容体として脂肪酸トランスポーターの CD36や G タン パク質共役型受容体(G-protein coupled receptor: GPR) 120・40などが味蕾の味細胞や消化管上皮細胞で発見さ $n^{21/22)}$, マウスにて脂肪酸の味は他の味と区別され. GPR120を介して鼓索神経の一部により脳へ伝達されると 報告された²³⁾. これら脂肪酸受容体は舌リパーゼにより 食事中の中性脂肪が分解して生じた脂肪酸をセンシング し、その結果、神経性に脳へ情報が送られ脂質摂取量が 調節されると考えられる. 従来, 食物中の脂肪は味覚で はなく食感や嗅覚で感知されると言われてきたが、この ように脂肪味が第6の味覚の候補として研究が進められ、 脂肪味の感受性低下と肥満との関連が報告されるように なった²⁴⁾²⁵⁾.

閉経後肥満や閉経前女性の黄体後期に見られる体重増加など、女性の血中エストロゲン濃度と体重は密接に関連する。著者らは月経周期や閉経により変化する女性ホルモンが、脂肪味の感受性に影響を与え、脂肪嗜好性や脂質摂取量に影響を与えている可能性について現在研究を進めている。

7. 閉経後女性におけるエストロゲンの補完的アプ ローチ

前述のように、閉経による女性ホルモン、特にエスト ロゲンの急激な低下は精神性ストレス性昇圧反応、イン スリン抵抗性、食事誘発性肥満などを介して心血管疾患 を増加させるとすれば、ホルモン補充療法(Hormone-Replacement Therapy: HRT)により予防・改善効果が期 待できるのではないかと考えられる. 実際, 従来から多 くの疫学研究が、更年期障害の治療や心血管疾患予防を 目的として HRT の効果を検証してきた^{26)~29)}. なお, HRTではエストロゲン単独補充ではなく、子宮内膜癌発 症のリスクを低減するため、プロゲステロンを併用した エストロゲン・プロゲステロン併用療法が一般的である. ところが、2000年前後に大規模臨床試験として実施され た, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study²⁶⁾ や Women's Health Initiative (WHI)²⁷⁾ によると、HRT は 循環器疾患の一次予防と二次予防に効果がないばかりか、 リスクがデメリットを上回る結果となった. 特に、WHI では、エストロゲンとプロゲステロンの併用療法で冠動 脈疾患や脳卒中などが増加したことから、心血管予防の ためのホルモン補充療法は勧められないと報告され、欧 米の HRT 普及国を中心に衝撃的ニュースとなった. し かし、その後、WHI データの詳細な分析が行われ、閉経 後10年以内に補充を開始すれば、冠動脈危険率は減少したと追加報告があり、補充開始時期の重要性が示された29). 閉経から HRT 開始までの期間が長いと ER の変化によりエストロゲン反応性が低下することが理由のひとつと言われている。最近の研究は、HRT のメリットとリスクに関する「タイミング仮説」を支持しており、特にエストロゲン成分に焦点を当てるなら、HRT は50-59 歳あるいは閉経後10年以内の女性では冠動脈疾患・骨粗鬆症予防などメリットが多く、乳がんなどのリスクが少ないとし、HRT を閉経時点での予防戦略として考慮に入れるべきと提言している30).

最近は日本でも HRT の普及活動が活発になったが、HRT の普及率を見ると、欧米諸国では40%を超える³¹⁾ のに対して日本ではわずか 2 %程度に留まると言われている。その理由については社会・文化的背景など数々言及されているが、日本における大豆摂取量の多さも関連している可能性がある。大豆に豊富なイソフラボン類などの植物エストロゲンが HRT の補完的アプローチとして注目を集めている。植物エストロゲンの生物活性は、その種類や濃度によって異なるものの、E2の数千分の1程度と言われ、非常にマイルドである。一方、筆者らの研究によれば、持久的運動の継続はエストロゲンとは別のメカニズムながら、骨格筋での糖取り込みを増やし糖代謝の改善に寄与する可能性があり、日常的に行える有効なエストロゲンの補完的アプローチと言えるのではないかと考えている。

おわりに

女性における閉経後のエストロゲンの急激な減少は、その年代特有の精神性ストレスや加齢と相まって、脳心血管疾患のリスクファクターである肥満、メタボリック症候群、高血圧など種々の生活習慣病の発症に関与する。近年、中枢神経系、血管系、エネルギー代謝系、消化器系など多方面から研究が進み、エストロゲンがこれら生活習慣病を予防するメカニズムが解明されてきた。今後は、閉経後のHRTの補完的アプローチとしての運動や栄養などのライフスタイルに関する応用研究や、ERモジュレーターなどの開発による新たな治療戦略が重要になると考えられる。健康長寿社会に寄与できるよう、多面的に研究が発展することを期待したい。

文 献

- Kannel, W. B.; Hjortland, M. C.; McNamara, P. M.; Gordon, T. Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann. Intern. Med.*. 1976, Vol. 85, No. 4, 447–452.
- 2) Mendelsohn, M. E.; Karas, R. H. The protective effects

- of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med.*. 1999, Vol. 340, 1801–1811.
- Meyer, M. R.; Fredette, N. C.; Howard, T. A.; Hu, C.; Ramesh, C.; Daniel, C.; Amann, K.; Arterburn, J. B.; Barton, M.; Prossnitz, E. R. G protein-coupled estrogen receptor protects from atherosclerosis. *Sci. Rep.*. 2014, Vol. 4, e7564.
- 4) Freeman, E. W.; Sammel, M. D.; Lin, H.; Nelson, D. B. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006, Vol. 63, No. 4, 375–82.
- Rozanski, A.; Blumenthal, J. A.; Davidson, K. W.; Saab, P. G.; Kubzansky, L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*. 2005, Vol. 45, 637–651.
- 6) Ceresini, G.; Freddi, M.; Morganti, S.; Rebecchi, I.; Modena, A. B.; Rinaldi, M.; Manca, C.; Amaducci, A.; Del Rio, G.; Valenti, G. The effects of transdermal estradiol on the response to mental stress in postmenopausal women: a randomized trial. *Am. J. Med.*. 2000, Vol. 109, No. 6, 463–468.
- 7) Del Rio, G.; Velardo, A.; Menozzi, R.; Zizzo, G.; Tavernari, V.; Venneri, M. G.; Marrama, P.; Petragliaet, F. Acute estradiol and progesterone administration reduced cardiovascular and catecholamine responses to mental stress in menopausal women. *Neuroendocrinology*. 1998, Vol. 67, 269–274.
- 8) Morimoto, K.; Kurahashi, Y.; Shintani-Ishida, K.; Kawamura, N.; Miyashita, M.; Uji, M.; Tan, N.; Yoshida, K. Estrogen replacement suppresses stress-induced cardio-vascular responses in ovariectomized rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*. 2004, Vol. 287, H1950–H1956.
- 9) Tazumi, S.; Yokota, N.; Kawakami, M.; Omoto, S.; Takamata, A.; Morimoto, K. Effects of estrogen replacement on stress-induced cardiovascular responses via renin-angiotensin system in ovariectomized rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*. 2016, Vol. 311, R898–R905.
- 10) Laflamme, N.; Nappi, R. E.; Drolet, G.; Labrie, C.; Rivest, S. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ERα and ERβ) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *J. Neurobiol.*. 1998, Vol. 36, 357–378.
- 11) Hara, Y.; Kohno, T.; Takamata, A.; Ueyama, T.; Morimoto, K. Effects of estrogen on stress-induced activation of peptide neurons in PVN in ovariectomized rat. *Ann. NY. Acad. Sci.*. 2008. Vol. 1148, 99-105.
- 12) Tazumi, S.; Omoto, S.; Nagatomo, Y.; Kawahara, M.; Yokota, N.; Kawakami, M.; Takamata, A.; Morimoto, K. Estrogen replacement attenuates stress-induced pressor

- responses through vasorelaxation via β 2-adrenoceptor in peripheral arteries of ovariectomized rats. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*. 2018, Vol. 314, H213–H223.
- 13) Morimoto, K.; Morikawa, M.; Kimura, H.; Ishii, N.; Takamata, A.; Hara, Y.; Uji, M.; Yoshida, K. Mental stress induces sustained elevation of blood pressure and lipid peroxidation in postmenopausal women. *Life. Sci.*. 2008, Vol. 82, 99–107.
- 14) Szmuilowicz, E. D.; Stuenkel, C. A.; Seely, E. W. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat. Rev. Endocrinol.*. 2009, Vol. 5, No. 10, 553–558
- 15) Kawakami, M.; Yokota-Nakagi, N.; Uji, M.; Yoshida, K.; Tazumi, S.; Takamata, A.; Uchida, U.; Morimoto, K. Estrogen replacement enhances insulin-induced AS160 activation and improves insulin sensitivity in ovariectomized rats. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.. 2018, Vol. 315, E1296–E1304.
- 16) Sano, H.; Kane, S.; Sano, E.; Mîinea, C. P.; Asara, W. S.; Lane, J. M.; Garner, C. W.; Lienhard, G. E. Insulin-stimulated phosphorylation of a Rab GTPase-activating protein regulates GLUT4 translocation. *J. Biol. Chem.*. 2003, Vol. 278, No. 17, 14599–14602.
- 17) Yan, H.; Yang, W.; Zhou, F.; Li, X.; Pan, Q.; Shen, Z.; Han, G.; Newell-Fugate, A.; Tian, Y.; Majeti, R.; Liu, W.; Xu, Y.; Wu, C.; Allred, K.; Allred, C.; Sun, Y.; Guo, S. Estrogen Improves Insulin Sensitivity and Suppresses Gluconeogenesis via the Transcription Factor Foxol. *Diabetes*. 2019, Vol. 68, No. 2, 291–304
- 18) Yokota-Nakagi, N.; Omoto, S.; Tazumi, S.; Kawakami, M.; Takamata, A.; Morimoto, K. Estradiol replacement improves high-fat diet-induced insulin resistance in ovariectomized rats. *Physiol. Rep.*. 2022, Vol. 10, No. 5, e15193
- 19) Kawakami, M.; Yokota-Nakagi, N.; Takamata, A.; Morimoto, K. Endurance running exercise is an effective alternative to estradiol replacement for restoring hyperglycemia through TBC1D1/GLUT4 pathway in skeletal muscle of ovariectomized rats. *J. Physiol. Sci.*. 2019, Vol. 69, No. 6, 1029–1040.
- 20) Yokota-Nakagi, N.; Takahashi, H.; Kawakami, M.; Takamata, A.; Uchida, Y.; Morimoto K. Estradiol replacement improves high-fat diet-induced obesity by suppressing the action of ghrelin in ovariectomized rats. *Nutri*ents. 2020, Vol. 12, No. 4, e907
- 21) Laugerette, F.; Passilly-Degrace, P.; Patris, B.; Not, I.; Febbraio, M.; Montmayeur, J. P.; Besnard, P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J. Clin. Invest.*. 2005, Vol. 115, 3177–3184.
- 22) Hirasawa, A1.; Tsumaya, K.; Awaji, T.; Katsuma, S.; Adachi, T.; Yamada, M.; Sugimoto, Y.; Miyazaki, S.;

- Tsujimoto, G. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. *Nat. Med.*. 2005, Vol. 11, 90–94.
- 23) Yasumatsu, K.; Iwata, S.; Inoue, M.; Ninomiya, Y. Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice. *Acta Physiol.* (Oxf). 2019 Vol. 226, No. 1, e13215.
- 24) Stewart, J. E.; Feinle-Bisset, C.; Golding, M.; Delahunty, C.; Clifton, PM.; Keast, R. S. Oral sensitivity to fatty acids, food consumption and BMI in human subjects. *Br. J. Nutr.*. 2010, Vol. 104, 145–152.
- 25) Keast, R. S.; Azzopardi, K. M.; Newman, L. P.; Haryono, R. Y. Impaired oral fatty acid chemoreception is associated with acute excess energy consumption. *Appetite*. 2014, Vol. 80, 1–6.
- 26) Hulley, S.; Grady, D.; Bush, T.; Furberg, C.; Herrington, D.; Riggs, B.; Vittinghoff, E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. J. A. M. A. 1998, Vol. 280, No. 7, 605–613.
- 27) Nelson, H. D.; Humphrey, L. L.; Nygren, P.; Teutsch, S.

- M.; Allan, J. D. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *J. A. M. A.* 2002, Vol. 288, No. 7, 872–881.
- 28) Women's Health Initiative Steering Committee (Anderson, G. L. and 43 others). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 2004, Vol. 291, No. 14, 1701–1712.
- 29) Rossouw, J. E.; Prentice, R. L.; Manson, J. E.; Wu, L.; Barad, D.; Barnabei, V. M.; Ko, M.; LaCroix, A. Z.; Margolis, K. L.; Stefanick, M. L. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *J. A. M. A.* 2007, Vol. 297, No. 13, 1465–1477.
- 30) Lobo, RA.; Pickar, JH.; Stevenson, J. C.; Mack, W. J.; Hodis, H. N. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis*. 2016, Vol. 254, 282–290.
- 31) Lundberg, V.; Tolonen, H.; Stegmayr, B.; Kuulasmaa, K.; Asplund, K. WHO MONICA Project. Use of oral contraceptives and hormone replacement therapy in the WHO MONICA project. *Maturitas*. 2004, Vol. 48, No. 1, 39–49.