

や病期によってテストステロンの意義が異なる可能性も示唆する。今回の対象のようにテストステロン濃度が比較的高い集団では、テストステロン低下の効果が現れにくいのもかもしれない。

一方、その多くが何らかの生活習慣病を有する集団で動脈硬化の初期変化として重要な指標である血管内皮機能を臨床的に評価したところ、テストステロン濃度の低下が男性の内皮機能障害に関連していることを明らかにした。この関係は他の危険因子とは独立したものであり、内因性テストステロンの内皮保護作用が示唆される。

内皮機能障害が動脈硬化の初期病変であるのに対して、進行した動脈硬化病変は石灰化を伴う。動脈石灰化はプラーク破綻を介して心筋梗塞など心血管イベントの発症と関係することも明らかにされており、血管石灰化の調節は重要である。本研究では、テストステロンとエストラジオールが培養細胞を用いた血管石灰化モデルを抑制することを示した。この点は、今後動物実験や臨床研究により証明していく必要があるが、上記内皮保護作用と併せて、エストロゲンと同様にアンドロゲンにも多面的な動脈硬化抑制作用が期待されることを意味する。

運動療法は機能維持に作用するとされており、筋力・フィットネスの改善のみならず、認知機能障害の発生予防効果や認知症の精神症状改善効果が知られている。我々は、グループホーム入所中の認知症女性において、転倒予防の運動療法がアンドロゲン濃度を増加させることを報告している。今回、類似した運動からなる転倒予防運動教室により、地域在住高齢女性の運動機能、認知機能、うつが改善し、同時にテストス

テロン濃度とDHEA-S濃度が増加した。一方、中高年男女を対象とした肥満予防の運動教室では体重と内臓脂肪の減少とDHEA-S濃度の増加は認められたが、全体でも男女別でも総テストステロン濃度やエストラジオール濃度に有意な変化はなかった。今回の2集団におけるホルモン反応性の違いは、年齢層や普段の活動・運動状況の相違に由来（不動性が強いほど運動教室の効果大？）するのかもしれない。運動の目的や種類と併せて今後評価していく必要がある。また、中高年者の運動教室では、DHEA-S濃度の増加と並行してコルチゾール濃度も増加した。同じように副腎から分泌されるホルモンなので、運動によるストレス反応と考えることもできるが、コルチゾールの増加は決して好ましい反応とはいえず、むしろ運動の有害事象と結びつく可能性に注意が必要である。

E. 結論

中高年男性の総テストステロン濃度は血管内皮機能と独立した関連を示した。血管石灰化抑制作用と共に、アンドロゲンによる動脈硬化抑制作用の機序の一つと考えられる。虚弱高齢男性のアンドロゲン低値は短命と関連した。高齢者の運動療法によりアンドロゲン濃度は増加した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) Arai H, Akishita M, Teramoto S, Arai H,

Mizukami K, Morimoto S, Toba K. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 5:293-297, 2005.

2) Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clin Chim Acta.* 364:328-334, 2006.

3) Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Kozaki K, Horiuchi M, Toba K. Renin angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Hypertension.* 45:1188-93, 2005.

4) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Nakai R, Toba K. Effects of physical exercise on plasma concentrations of sex hormones in elderly women with dementia. *J Am Geriatr Soc* 53:1076-7, 2005.

5) 秋下雅弘, 大内尉義：内分泌の老化とホルモン補充療法. *アンチ・エイジング医学* 1:204-209, 2005.

6) 秋下雅弘：老年期における男性ホルモンの意義. *性差と医療* 3:51-56, 2005.

7) 秋下雅弘：ホルモン補充療法の功罪. *総合臨床* 55:245-248, 2005.

8) 秋下雅弘：血管におけるエストロゲン受容体とその機能. *HORMONE FRONTIER in Gynecology* 12 : 11-16, 2005.

9) 秋下雅弘：ホルモン補充療法は心血管イベント予防に有効か？ 積極投与の立場から. *内科* 96(5):937-941, 2005.

10) 秋下雅弘、大内尉義：Androgen 低下と Cardiovascular system. *Geriatric*

Medicine 43:215-218, 2005.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 秋下雅弘 (エキスパートレクチャー)：テストステロンの新しい作用；メタボリックシンドロームとテストステロン. 日本性機能学会東部総会, 東京, 2006.2.25

2) 秋下雅弘：(パネルディスカッション) 老年病専門医はどうあるべきか. 老年医学研究からみた老年病専門医の役割. 日本老年医学会学術集会, 東京, 2005.6.16

3) 秋下雅弘：(教育講演) 性差医学と脈管. 日本脈管学会総会, 大阪, 2005.12.1

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科 大池裕美子

同上 江頭正人

同上 孫 輔卿

老人保健施設まほろばの郷 山田思鶴

同上 茂澄 修

同上 浜 達哉

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「中高年男性うつ病患者における血液中・唾液中アンドロゲン濃度と抑うつ症状との関連に関する研究」

分担研究者 熊野 宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授
研究協力者 大谷 真・西川 将巳・吉内 一浩・赤林 朗
東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
吉田菜穂子 早稲田大学生命医療工学研究所
下澤 達雄 東京大学医学部附属病院検査部

研究要旨：中高年男性において加齢性のアンドロゲン低下を背景にして、女性の更年期障害に類似した自律神経失調症状や精神神経症状（とくに抑うつ状態）が出現し、さらにほとんどの場合に男性性機能低下（性欲減少と勃起能障害）を合併する臨床単位を、男性更年期障害と呼んでいる。しかし、詳しい病態については不明な点が多く、心身医学の分野では、特に、“アンドロゲン低下と抑うつ状態とのかかわり”の解明や、アンドロゲンの調節および男性性機能低下や抑うつ状態などの症状に関連があると考えられている dehydroepiandrosterone (DHEA)等の内分泌物質や神経栄養因子の評価が重要課題となる。

そこで、本研究では、心療内科を受診した中高年男性うつ病再診患者を対象にして、血液中・唾液中アンドロゲン濃度と抑うつ症状および男性更年期症状との関連について横断的に検討する。また、アンドロゲンの調節および男性性機能低下や抑うつ状態などの症状に関連があると考えられる以下の物質も併せて測定し、これらの物質と男性更年期症状や抑うつ症状との関連についても横断的に検討する。

dehydroepiandrosterone (DHEA)、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)、luteinizing hormone (LH)、follicle stimulating hormone (FSH)、prolactin (PRL)、cortisol、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

A. 研究目的

中高年男性において加齢性のアンドロゲン低下を背景にして、女性の更年期障害に類似した自律神経失調症状や精神神経症状（とくに抑うつ状態）が出現し、さらにほとんどの場合に男性性機能低下（性欲減少

と勃起能障害）を合併する臨床単位を、男性更年期障害と呼んでいる。しかし、詳しい病態については不明な点が多く、心身医学の分野では、特に、“アンドロゲン低下と抑うつ状態とのかかわり”の解明や、アンドロゲンの調節および男性性機能低下や

抑うつ状態などの症状に関連があると考えられている dehydroepiandrosterone (DHEA) 等の内分泌物質や神経栄養因子の評価が重要課題となる。

そこで、本研究では、心療内科を受診した中高年男性うつ病再診患者を対象にして、血液中・唾液中アンドロゲン（テストステロン）濃度と抑うつ症状および男性更年期症状との関連について検討し、アンドロゲンの調節および男性性機能低下や抑うつ状態などの症状に関連があると考えられる以下の物質も併せて測定し、これらの物質と男性更年期症状や抑うつ症状との関連について検討することも目的とする。

dehydroepiandrosterone (DHEA)

dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)

luteinizing hormone (LH)

follicle stimulating hormone (FSH)

prolactin (PRL)

cortisol

brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

来年度以降、初診中高年男性うつ病患者を対象とした縦断的な研究を実施する予定であるが、今年度は現在通院中の患者を対象に、横断的に関連を調べることを目的とする。

本研究全体の仮説は、以下の通りである。男性更年期障害は次の2つに分類できる。

(1)抑うつ気分を伴う男性更年期障害の患者の場合、性腺由来のアンドロゲン (testosterone) の減少ではなく、副腎由来のアンドロゲン(DHEA)の副腎からの産生能の低下により抑うつ気分が生じ、それに伴

って性機能低下が生じている。(抑うつ気分優位型、DHEA 産生能低下型の男性更年期障害)

(2)抑うつ気分を伴わない男性更年期障害の患者は、性腺機能の低下により性腺由来のアンドロゲン (testosterone) の末梢組織中の濃度が減少し、性機能低下を優位に來たしている。(性機能低下優位型、testosterone 低下型の男性更年期障害)

上記の仮説を検証するために、本年度の研究では、以下の具体的な仮説を設定した。

①心療内科外来を受診した中高年男性うつ病患者には、抑うつ気分優位型の男性更年期障害の患者が多く含まれ、その患者のうつ病の経過中には、質問紙 (AMS) 上で男性更年期障害の診断基準を満たす (AMSスコアが37点以上) 時期が存在する。

②心療内科外来を受診した中高年男性うつ病患者は、血液中・唾液中testosteroneと抑うつ気分の間には明らかな相関は存在しないか、もし、存在しても弱い。(もし、あるとすれば負の相関。)

③心療内科外来を受診した中高年男性うつ病患者は、唾液中 DHEA/cortisol 比 (DHEA 産生能を示す指標として) と抑うつ気分との間に負の相関があり、もし、血液中・唾液中 testosterone と抑うつ気分の間にも相関がある場合は、前者の相関の方が強い。

B. 研究方法

当院心療内科の外来に通院中の再診患者のうち、45 歳以上の男性うつ病患者 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders-IV [DSM-IV] 上、大うつ病性障害、小うつ病性障害、気分変調性障害の診断基準を満たす患者。もしくは、当科の治療により、大うつ病性障害、小うつ病性障害、気分変調性障害が軽快した患者のうちで治療継続中の患者。合併疾患は問わない。) に対して、外来主治医から研究の説明をし、同意が得られた者を対象とする。除外基準は次の通りとし、他の精神疾患の合併は問わない。

- ・ステロイド剤投与中の者。
- ・女性ホルモン剤投与中の者（前立腺癌など）

対象患者には、午前9時に心療内科外来に来院してもらい、午前10時までに静脈血採血および唾液採取を行い、血液中総testosterone(T)、free testosterone (free T)、luteinizing hormone (LH)、follicle stimulating hormone (FSH)、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)、prolactin (PRL)、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、唾液中testosterone (T)、dehydroepiandrosterone (DHEA)、cortisol の測定を行う。診療に必要な通常の採血とは別に、採血を行う。

静脈血採血および唾液採取後に、男性更年期に関する質問紙（Aging Males' Symptoms scale (AMS)）、うつ病に関する質問紙（Mini-International Neuropsychiatric Interview Major Depression Episode (MINI 大うつ病エピソード）、Beck depression inventory (BDI)）、ストレスに関する質問紙（The Public Health Research Foundation Stress Check List (PHRF-SCL)）に回答して

もらう。

その後、質問紙がきちんと記入しているかどうか確認の上、MINI(Mini-International Neuropsychiatric Interview Major Depression Episode)にて大うつ病エピソード、気分変調性障害、軽躁エピソードについて、問診を行う。問診時、これまでの経過の中でMINIの大うつ病エピソードの当てはまる項目数が一番多い時期を確認し、その時期の状態を想起してもらった上で、AMSを再び回答してもらう。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受けている。

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益と危険性の排除を徹底して行い、研究内容について書面による同意が得られた者のみを対象とする。さらにいつでも研究参加を中止できることも強調する。

プライバシーの確保に関しては、データの収集・保管は当科研究にかかわる医師が厳格に行う。保管されるデータ及び余った試料は研究期間終了後に全て破棄される。対象者および外来主治医に対しては、全例データの開示および説明を行うが、対象者の名前や個人情報は、本研究結果の報告の際には公表しない。

C. 研究結果

平成17年12月までに、研究計画に沿って研究の準備を進めた。平成18年1月より、

当科外来にて研究参加者募集を開始した。現在までに、14例を研究に導入し、検査を終了した。

現在、8例（年齢：64.6±9.6歳／研究参加時の気分障害の診断：大うつ病性障害 軽～中等症 2名、部分寛解 2名、完全寛解 3名、気分変調性障害 1名）に関しては、唾液中DHEA、血液中BDNFの2項目を除くすべての項目の結果が出ている。

この8例全例が、これまでの経過の中でMINIの大うつ病エピソードの当てはまる項目数が一番多い時期のAMSスコアが37点以上（中等度以上）を満たしており、研究参加時に抑うつ症状のなかった3名を除いた5名は、研究参加時にもAMSスコアが37点以上（中等度以上）を満たしていた。

また、唾液中testosterone濃度に関しては、8名中6名（うち研究参加時に抑うつ症状のなかった患者が1名）が、ISSAM（The International Society for The Study of the Aging Male）によりPADAM（partial androgen deficiency of the aging male）（≡男性更年期障害）の診断基準（参考文献 6）として提唱されている値（参考文献 5 のデータから推定される同一時刻にサンプリングした同一測定系での唾液中testosterone濃度の Young Adult Mean (YAM) 値比率 70 % (56.0 pg/ml)）を下回り、残り2名（2名とも研究参加時に抑うつ症状のなかった患者）がその値を上回った。

以上から、研究参加時に抑うつ症状を示した5名は、全員、研究参加時にPADAM（男性更年期障害）の診断基準を満たすものと

考えられる。しかし、これまでの経過の中でMINIの大うつ病エピソードの当てはまる項目数が一番多い時期には、唾液サンプルが採取できていないため、残りの3名がその時期にPADAM（男性更年期障害）の診断を満たしていたかどうかは不明である。

研究参加時に抑うつ症状のなかった3名を含めた、この8例分のデータを用いて中間解析を施行したところ、研究参加時のデータに関しては、唾液中TとAMSスコア（ $r=-0.794$, $p<0.05$ ）、および、唾液中TとPHRF-SCLスコア（ $r=-0.882$, $P<0.01$ ）に有意な負の相関が認められ、唾液中TとBDIスコアには負の相関傾向（ $r=-0.695$, $p=0.055$ ）が認められた（Fig.1）。その他の血液中総testosterone, free testosterone を含む唾液・血液データと質問紙データとの相関は認められなかった。

D. 考察

本年度の研究では、うつ病治療経過中の患者を対象に、血液中・唾液中 testosterone 濃度と抑うつ症状との関連について横断的に検討した。いずれも、男性更年期障害の症状とうつ病を同時に併せ持った時期を経験した患者であり、仮説①は検証された。

血液中総 testosterone、free testosterone とともに、抑うつ気分との間の関連は強くなく、この点は仮説②に合致する。また、AMSスコア、PHRF-SCLスコアとの間にも関連は認められなかった。一方で、唾液中 testosterone 値は、AMSスコア、PHRF-SCLスコアとの間に有意な関連があり、うつ病

治療経過中のストレス反応・男性更年期症状に対する testosterone の関与が示唆された。さらに、有意傾向ではあったが、BDI による抑うつ症状との間にも関連が認められた。この結果は、仮説②には合致しないものであり、現時点で唾液中 DHEA の結果が未着であるため検証ができない仮説③と合わせて、今後検討を深めることが必要である。

本研究において、血液中の総 testosterone、free testosterone とともに、男性更年期症状、ストレス反応、抑うつ症状との間に関連が認められなかった一方で、唾液中 testosterone と関連が認められたことは、非常に示唆に富む所見である。唾液中 testosterone 値は、bioavailable testosterone との相関が高いと報告されており（参考文献 5）、血液中の総 testosterone、free testosterone よりも、男性性腺機能をより正確に反映している可能性がある。これは、男性更年期の診断関わる非常に重要なポイントであるため、今後検討を進める必要がある。

また本研究全体の仮説を検証するためには、うつを伴わない男性更年期障害患者のデータも合わせて検討することが必要であり、今後、泌尿器科、内科などの対象患者とデータを合わせて検討することも考えて行きたい。

E. 結論

現在までに、14例を研究に導入し、検査を終了した。8例分の一部データを中間解析したところ、唾液中DHEAの結果は未着

のため、DHEAに関する議論はまだできないが、唾液中 testosterone に関して非常に興味深い結果が得られている。

F. 健康危険情報

該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida NM, Kumano H, Kuboki T: Does the Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder?: a pilot study. *Maturitas* 53:171-175, 2006

2) 吉田菜穂子, 熊野宏昭: 男性更年期におけるうつ. *性差と医療* 2(8):29-33, 2005

3) 熊野宏昭, 吉田(宮坂)菜穂子, 久保木富房: 男性更年期の症状とうつ病との関連. *泌尿器外科* 18(9):18-22, 2005

2. 学会発表

1) 宮坂菜穂子: 男性更年期における症状とうつ病との関連. 第5回マイルドデプレッション研究会, 2005

2) 熊野宏昭: Aging Male の治療—うつ. 第5回日本 Aging Male 研究会, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当するものなし

2. 実用新案登録

該当するものなし

3. その他

該当するものなし

I. 参考文献

- 1) Lunenfeld B, et al. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in male: Scientific background and rationale. *The Aging Male* 2005; 8: 59-74
- 2) Yoshida N, et al. Dose Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder?: A pilot study. *Maturitas* 2006; 53: 171-175
- 3) 熊野宏昭ら. 男性更年期の症状とうつ病との関連. *泌尿器外科* 2005; 18: 1102-1106
- 4) Barrett-connor E, et al. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 573-577
- 5) 坂口菊恵ら. 唾液中 testosterone の液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析による測定—血中バイオアベイラブル testosterone との関連の検討—. *臨床病理* 2005; 53: 388-394
- 6) 岩本晃明ら. 日本人成人男子の総テストステロン, フリーテストステロンの基準値設定とhypogonadismの診断基準値について. *Pharma Medica* 2005; 23: 31-36
- 7) Davies RH, et al. Salivary testosterone levels and major depressive illness in men. *British Journal of psychiatry* 1992; 161: 629-632
- 8) Seidman SN, et al. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 456-459
- 9) Young AH, et al. Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patient. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1237-1239
- 10) Assies J, et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patient: preliminary findings. *Psychiatry Research* 2004; 128: 117-122

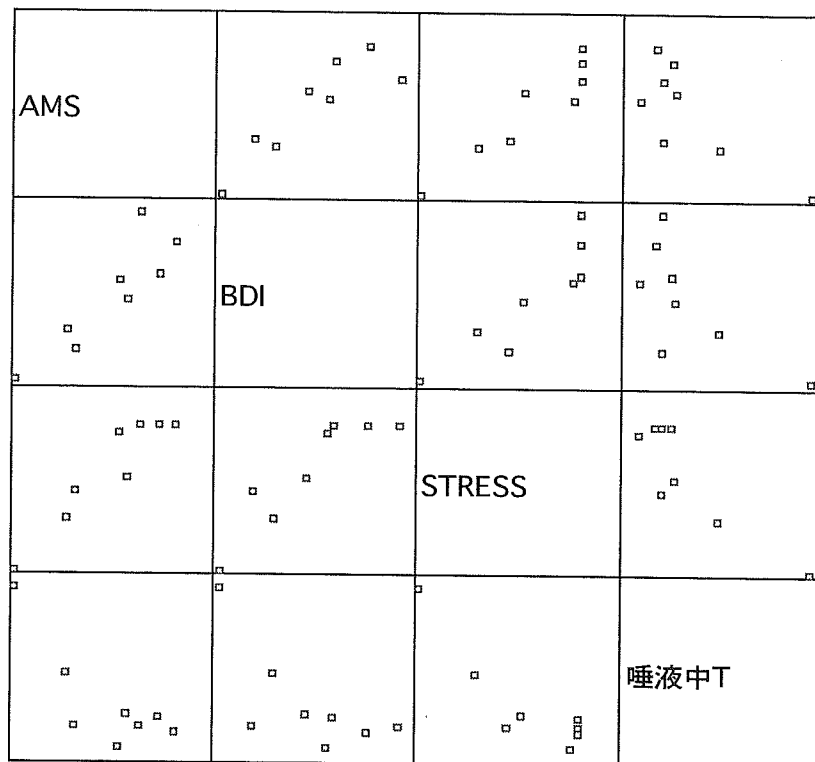


Fig.1 唾液中テストステロンと各種質問紙データとの関連

(AMS: Aging Males' Symptoms scale, BDI: Beck Depression Inventory, STRESS: The Public Health Research Foundation Stress Check List)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「高齢患者におけるアンドロゲンの低下と動脈硬化および認知機能に関する研究」

分担研究者 神崎 恒一 杏林大学医学部高齢医学 助教授

研究要旨：加齢に伴う男性ホルモンの低下は、男性更年期障害や認知症、虚弱などの高齢者疾患と関係することが指摘されている。我々は杏林大学医学部高齢医学科外来に通院中の患者 195 例（男性 105 例、女性 89 例）を対象として、日常生活機能指と遊離テストステロン（fT）、DHEA-S との関連について検討した。対象は杏林大学医学部高齢医学科外来受診中の男性 105 例（男性 105 例、女性 89 例）。男性は加齢に伴い fT が減少し（平均 8.29 ± 3.33 pg/ml、 $r = -0.39$, $p < 0.0001$ ）、女性は大多数が測定感度以下であった（ 0.45 ± 0.35 pg/ml）。一方、DHEA-S は男性で加齢に伴う減少が認められたが（ 843 ± 582 ng/ml、 $r = -0.54$, $p < 0.0001$ ）、女性では認められなかった（ 712 ± 434 ng/ml）。男性では fT と PWV との間に負の相関（ $r = -0.27$, $p = 0.007$ ）、MMSE、HDS-R との各因子との間に正の相関（MMSE: $r = 0.29$, $p = 0.006$ 、HDS-R: $r = 0.22$, $p = 0.03$ ）が認められたが、年齢を独立因子として加えると有意な関係は認められなくなった。以上、男女で fT、DHEA-S の動態は大きく異なり、男性では fT は年齢の影響を除けば PWV や認知機能と関連があることが示唆された。

A. 研究目的

加齢に伴う男性ホルモンの低下は、性欲低下・うつ症状といったいわゆる男性更年期障害や肥満、高脂血症、骨粗鬆症などの生活習慣病、さらに動脈硬化性疾患や認知症など多くの老年病と関係することが指摘されている。

本研究では杏林大学医学部高齢医学物忘れ外来に通院中の患者を対象に、高齢者におけるアンドロゲン低下の意義、特に血中テストステロン、DHEA-S と日常生活機能指との関連について検討した。

B. 研究方法

対象：杏林大学医学部高齢医学科外来受診中の男性 105 例（ 76.8 ± 7.1 歳；平均±標準偏差）、女性 89 例（ 75.6 ± 8.9 歳）、計 195 例（ 76.2 ± 8.0 歳）

測定項目：身長、体重（BMI）、血圧、脈波伝播速度（baPWV）、ABI、日常生活機能（基本的 ADL (Barthel index)、手段的 ADL (iADL)、認知機能 (HDSR, MMSE)、うつ (GDS)、意欲 (Vitality Index)、DHEA-S、free testosterone、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL-コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)、HbA1c
(倫理面への配慮)

本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと、実施している。

統計：2 変量の相関は Pearson の相関係数を求めて解析した。複数の独立変数との相関は重回帰分析を用いて解析した。 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

男性 105 名の free testosterone (fT)

値は 8.29 ± 3.33 pg/ml で加齢に伴う低下が認められた ($r = -0.39$, $p < 0.0001$)。女性 89 例の fT 値は 0.45 ± 0.35 pg/ml で、うち 70 例は測定感度以下 (< 0.6 pg/ml) であった。男性の DHEA-S 値は 843 ± 582 ng/ml で加齢に伴う低下が認められた ($r = -0.54$, $p < 0.0001$)。女性の DHEA-S 値は 712 ± 434 ng/ml、加齢に伴う低下は認められなかった ($r = -0.09$, $p = 0.4$)。男女とも fT と DHEA-S との間に有意な正相関が認められた (男性 $r = 0.27$, $p = 0.005$ 、女性 $r = 0.53$, $p < 0.0001$)。

男性では baPWV と fT との間に有意な負の相関 ($r = -0.27$, $p = 0.007$) が認められたが、baPWV と DHEA-S との間には相関は認められなかった。baPWV は加齢に伴い増加するので、年齢を加えた重回帰分析を行ったところ、fT は baPWV の決定因子とはならなかった ($p = 0.27$)。

日常生活機能と fT との関係を解析した結果、男性において MMSE ($r = 0.29$, $p = 0.006$)、HDS-R ($r = 0.22$, $p = 0.03$) との間にそれぞれ有意な正相関が認められたが、GDS、Vitality Index、bADL、iADL との間には相関は認められなかった。各種日常生活機能と DHEA-S との関係では、男性において HDS-R、MMSE、GDS、Vitality Index、bADL、iADL いずれとの間にも有意な相関 ($p < 0.05$) は認められなかった。なお、女性においては fT と日常生活機能、DHEA-S と日常生活機能との間には相関は認められなかった。認知機能は加齢とともに低下することが知られているので、男性の MMSE または HDS-R を従属変数、fT と年齢の 2 つを独立変数として重回帰分析を行った結果、年齢は MMSE の決定因子であったが、fT は決定因子としては残らなかった。

D. 考察

加齢に伴う男性ホルモンの低下は、男性更年期障害や生活習慣病、さらに動脈硬化性疾患や認知症など多くの高齢者疾患と関係することが指摘されている。男性ホルモンは女性の閉経期の急激なエストロゲンの低下とは異なり、徐々に起きることが知られている。杏林大学医学部高齢医学科外来通院中の患者においても加齢に伴う fT の低下が認められた ($r = -0.39$)。女性では 89 例中 70 例が fT は測定感度以下であった。一方、副腎由来の DHEA-S は fT 同様、男性で加齢に伴う低下を認める一方 ($r = -0.54$)、女性では加齢変化は認められなかった。以上の事実より男性と女性では fT と DHEA-S の動態は非常に異なることがわかった。

加齢に伴い血管は硬化するため脈波伝播速度 (baPWV) は増加するが、男性ホルモンとの関係を見たところ、男性では baPWV と fT との間に有意な負の相関が認められた。しかしながら、年齢を独立変数に加えて多変量解析をおこなうと、fT の影響は認められなかった。また、認知機能の低下に対しても fT との間に相関を認めたが、これも年齢を独立因子に加えると、fT の影響は認められなかった。認知機能以外の日常生活機能 (ADL、うつ、意欲) との間には fT、DHEA-S との間に相関を認めなかった。以上の結果より、物忘れ外来受診高齢患者の日常生活自立へは加齢の影響が強く、男性ホルモンの影響はそれほど強くないようである。しかしながら、これは横断解析の結果であり、因果関係を明確にするためには、今後日常生活機能の変化 (認知症の進行、虚弱化、精神機能の変化) と男性ホルモンとの関係について縦断的に解析

する必要がある。

E. 結論

男性は加齢に伴い fT が減少し、女性は大多数が測定感度以下であった。一方、DHEA-S は男性で加齢に伴う減少が認められたが、女性では認められなかった。男性では fT は PWV との間に負の相関、MMSE との間に正の相関が認められたが、年齢を独立因子として加えると有意な相関関係は認められなくなった。以上、男女で fT, DHEA-S の動態は大きく異なり、男性では fT は年齢の影響を除けば PWV や認知機能と関連があることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M. Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene*. 2006;25:176-85.
2. Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clin Chim Acta*. 2006;364:328-34.
3. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y.

Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28:1-7.

4. Kojima T, Eto M, Yamaguchi Y, Yamaguchi K, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y. Takotsubo left ventricular dysfunction caused by a fall. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:2233-5.

5. Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Kozaki K, Horiuchi M, Toba K. Renin-angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Hypertension*. 2005;45:1188-93.

6. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69:221-6.

2. 学会発表

1. 永井久美子, 秋下雅弘, 奚航, 于威, 須藤紀子, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 酸化ストレス誘導性内皮細胞アポトーシスに対するレニン-アンジオテンシン系(RAS)の関与. 第37回日本動脈硬化学会総会 2005年7月 東京
2. 中居龍平, 浜達哉, 山田思鶴, 園原和樹, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 痴呆症高齢者における運動療法前後の脳血流変化. 第47回日本老年医学会 2005年5月 東京
3. 神崎恒一, 杉山陽一, 山崎智子, 町田綾

子，長谷川浩，大荷満生，秋下雅弘，鳥羽研二，井形昭弘．運動習慣と活力度 体操三井島システム研究．第 47 回日本老年医学会 2005 年 5 月 東京

4. 園原和樹，秋下雅弘，田中克明，小林義雄，町田綾子，永井久美子，大荷満生，神崎恒一，鳥羽研二．認知機能障害患者における脳皮質下虚血病変と老年症候群との関係．第 47 回日本老年医学会 2005 年 5 月 東京

5. 町田綾子，山田如子，園原和樹，小林義雄，田中克明，中居龍平，神崎恒一，鳥羽研二．痴呆症例の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析による「もの忘れ外来」の効果と課題．第 47 回日本老年医学会 2005 年 5 月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「男性ホルモンによる酸化ストレスの制御とその機序に関する研究」

分担研究者 近藤 宇史 長崎大学医歯薬総合大学院分子情報制御 教授

研究要旨：酸化ストレスは細胞障害にはたらく他に、細胞内情報伝達を酸化還元（レドックス）を介して制御に働く。老化が細胞の抗酸化力の低下による細胞障害に加えて、細胞機能や構造の維持に重要なレドックスシステムの低下が老化に働くことと、男性ホルモンがこの酸化ストレスによる老化進展にどのように働くかその機構を検討した。

A. 研究目的

男性ホルモンが活性酸素などによる酸化ストレスに対して細胞保護作用を持つことは既に知られている。しかしながら、病理学的手法でラット肝や前立腺で検討されたのみで、男性ホルモンの心血管系における保護作用の機序は不明であった。老化が細胞の抗酸化力の低下による細胞障害に加えて、細胞機能や構造の維持に重要な酸化還元（レドックス）システムの低下が老化に働くという観点から、男性ホルモンがこの酸化ストレスによる老化進展にどのように働くかその機構を検討することを目的とした。具体的には、下記の項目を研究課題とした。

（1）男性ホルモンの心血管系抗酸化システムに及ぼす影響の解明。

（2）男性ホルモンのレドックス制御に及ぼす影響の解明。

B. 研究方法

1. ラット H9c2 心筋芽細胞を用い、過酸化水素を暴露した後に脂質過酸化物の指標として 4-hydroxynonenal の生成に及ぼす男性ホルモン(DHEA)前投与の効果を検討した。アポトーシスに及ぼす効果を MTT

アッセイ法で測定した。

2. 細胞内抗酸化能としてのグルタチオン (GSH) 濃度を酵素学的手法で測定した。

3. 男性ホルモン投与がレドックスに及ぼす影響を見る目的でグルタレドキシン (GRX)の遺伝子発現を RT-PCR 法で測定した。

4. われわれが既にレドックス調節因子 GRX が作用することを明らかにした細胞内情報伝達機構で抗アポトーシスに重要な Akt の活性に及ぼす DHEA の影響を測定した。

C. 研究結果

1. 100nM DHEA を18時間前に投与した H9c2 細胞では、100microM 過酸化水素で4時間処理してアポトーシスを引き起した細胞が75%から40%以下に減少した。

また、4-hydroxynonenal の生成も同じく低下した。

2. 100nM DHEA を18時間前投与すると、細胞内 GSH 濃度が約2倍に増加した。この増加は GSH 合成の律速酵素の遺伝子発現の上昇に DHEA が働くためであった。

3. 同様に DHEA はレドックス因子 GRX

の発現も上昇させた。

4. 100nM DHEA を18時間前に投与した H9c2 細胞を、100microM 過酸化水で4時間処理すると、抗アポトーシスに働く Akt 活性が約2倍に上昇した。

D. 考察

酸化ストレスに対して生体は防御機構を具備してタンパク、脂質、DNA などの細胞構成成分を保護している。また、酸化ストレスがきっかけになって変動するレドックスシステムは細胞内情報伝達の制御を通じて

タンパクの機能、転写因子や受容体の活性に働いている。本研究では、老化を進展させると考えられている酸化ストレスが心筋芽細胞障害を起こしたが、男性ホルモンはその細胞障害を軽減させることを明らかにした。この機序に抗酸化物質として一番重要な GSH を上昇させること、その合成酵素の遺伝子発現を引き起こすことが機序として考えられた。

レドックスシステムに働く GRX は基質として GSH が必要である。今回男性ホルモンが GRX と GSH の発現を誘導することを始めて明らかにした。このことは、男性ホルモンが核受容体を介して genomic に働いてレドックスシステムを活性化し、抗アポトーシスに働く機序が考えられた。

E. 結論

老化促進には細胞の抗酸化力の低下による細胞障害に加えて、たんぱく質の合成や成熟、酵素受容体、転写因子などの構造や機能の制御に重要なレドックスシステムの低下が関与することが強く示唆された。男性

ホルモンは、これらの酸化ストレスによる細胞機能の低下に遺伝子発現を介して抗酸化力の増加とレドックスポテンシャルの回復を介して抗老化作用を示すことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

今回使用した男性ホルモンの濃度は生理的濃度以下である。まだ検討は出来ていないが、高濃度の男性ホルモンが女性ホルモンと同様に、レドックスシステムの活性化を通して適切なアポトーシスの選択が出来なくなりその結果発ガン性に働くことも考えられる。

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 17-beta-Estradiol protects against oxidative stress-induced cell death through the glutathione/glutaredoxin-dependent redox regulation of Akt in myocardial H9c2 cells. Urata, Y., Ihara, Y., Murata, H., Goto, S., Koji, T., Yodoi, J., Inoue, S., and Kondo, T. (2006, submitted).

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

第79回日本生化学会総会(平成17年10月21日)

[Analysis of the induction of glutaredoxin 1 by estradiol. Urata, Y., Ihara, Y., Murata, H., Goto, S., Koji, T., Yodoi, J., Inoue, S., and Kondo, T. 生化学 77, 8, 923, 2005.]

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

日本特許出願手続き中

名称「血管老化の予知因子およびその利用」

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

分担研究者 寺本 信嗣 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 講師

研究要旨：睡眠時無呼吸症候群（SAS）における睡眠障害は交感神経活性を亢進させ、高血圧症の発症や臓器障害の進展に関与する可能性がある。加齢に伴う、男性ホルモン低下、脳神経系機能の低下が睡眠障害、SAS を悪化させる可能性がある。orexin-A は過眠を主徴とする遺伝性疾患であるナルコレプシー研究の過程で覚醒維持に重要な役割を果たしていることが明らかになった神経ペプチドである。本研究では、SAS 患者における末梢血中の orexin-A 濃度を検討した。その結果、polysomnography(PSG)上の覚醒指数(arousal index)と相関し、覚醒指数が高いほど早朝覚醒直後の血漿 orexin-A 濃度が低値を示した。さらに SAS 治療の第一選択であり、血圧低下にも有効な nCPAP の影響を検討した。覚醒指数 60 /hr を基準に、60 以上の重症 A 群と 60 未満の軽症 B 群に群別した(A 群：8 名、B 群：8 名)。結果：A 群の治療開始前 orexin-A 濃度は 1.9 ± 0.6 pg/100 μ l、治療後 4.2 ± 1.3 pg/100 μ l であった。B 群では治療開始前 4.1 ± 1.4 pg/100 μ l、治療後 5.6 ± 1.1 pg/100 μ l で治療後に有意な上昇を認めた。A 群において血漿 orexin-A 濃度の変化率が大きく、全対象、A 群、B 群それぞれにおいて arousal index との間に有意な相関関係を認めた。以上から血漿 orexin-A 濃度は睡眠障害の重症度と相関し、nCPAP 療法による睡眠障害の改善により正常化する。また、濃度上昇は治療開始前の arousal index が大きい群で顕著である。血漿 orexin-A は SAS において、睡眠障害の重症度や高血圧などの合併症の予測や病態の改善度を評価する際、生化学的指標となり得る可能性が示唆された。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群(SAS)は睡眠中の無呼吸や低呼吸により、睡眠の分断が生じ、高血圧症や日中の過眠 excessive daytime sleepiness(EDS)を呈する疾患で、高齢者の認知脳、うつ状態などに影響する。重症度は呼吸障害の頻度を表現する apnea hypopnea index(AHI)定義され、日中過眠、眠気は Epworth Sleepiness Scale(ESS)によって臨床的に評価する。しかし、その成因、生理学的メカニズムの詳細は不明である。

そこで、摂食関連の神経ペプチド、orexin-A 濃度を測定し重症度と比較検討した。さらに現時点における最善の治療は nCPAP (nasal continuous positive airway pressure therapy)の orexin-A 濃度に対する影響を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は日中の過剰な眠気やいびき、睡眠中の無呼吸の指摘により東大病院、および

その関連施設を受診した患者 16 名で研究協力の承諾が得られた患者であり、診断目的の PSG で SAS と診断されたのち、nCPAP による治療を開始した患者から無作為に選択された。なお、内分泌疾患、慢性閉塞性呼吸器疾患、腎疾患および睡眠薬内服の既往を有するものはあらかじめ除外し、全ての患者において研究に関する同意を得た上で検体の採取および検査を行った。

2. 方法

(1) EDS の評価

外来初診時に担当医が病歴聴取、身体所見の把握を行うとともに Epworth Sleepiness Scale (ESS) を用いて評価した。ESS の平均±標準偏差は 13.8±5.3 であった。

(2) 終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG)

脳波 (4 channel、以下 ch)、心電図 (1 ch)、胸壁運動 (1 ch) と腹壁運動 (1 ch)、サーミスターセンサーによる鼻口気流 (1 ch)、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度 (1 ch) と脈拍数 (1 ch)、頤筋電図 (1 ch)、下肢筋電図 (1ch)、気管音 (1 ch) の 10 項目 (全 13 ch) をデジタル睡眠ポリグラフ装置 (を用いて記録した。検査条件は可能な限り一定とし、American Academy of Sleep Medicine(AASM)の実施基準に準じて行った。測定結果の解析は専用コンピューターに蓄積したデータを CRT ディスプレー上に再生し、臨床検査技師と医師が Rechtschaffen and Kales の方法に従い目視的に解析して結果を得た。

(3) arousal index による群別

PSG の結果から日中の認知機能に明らかな影響を及ぼすとされる覚醒指数 60 /hr を基準に、60 以上の A 群と 60 未満の B 群に群別 (A 群 : 8 名、B 群 : 8 名、Table 1)し

て検討した。

Table 1
Demographic data and ESS of the patients

	n=16	n=8 (group A)	n=8 (group B)	p value
Age(yrs.)	54.9±13.6	49.1±10.8	60.0±14.3	0.1256
BMI(kg/m ²)	28.4±3.9	29.9±4.3	26.8±2.8	0.11133
%fat(%)	30.9±5.8	32.8±7.8	28.5±3.0	0.3828
Epworth sleepiness scale(ESS)	12.4±6.3	16.5±5.6	9.3±5.1	0.0274

ESS is a questionnaire specific to symptoms of daytime sleepiness. Subjects were 16 male who had not narcotic, anxiolytic, and were not taking psychotropic or hypnotic drug. Values are expressed as mean±SD. As for the group A, arousal index is beyond 60 events/hr. As for the group B, arousal index is under 60 events/hr.

(4) 血漿オレキシン A 濃度の測定

測定は OREXIN-A RIA KIT (Peninsula laboratories, Inc.) を用いた。測定は対象血漿と抗ウサギペプチド血清にて 4℃で 24 時間インキュベートしたのち、[¹²⁵I] 標識した orexin-A を検体に添加して競合反応させ、さらに 4℃にて 24 時間インキュベートした。24 時間後、goat anti-rabbit serum、normal rabbit serum をそれぞれ加え遠心分離 (4℃, 3000 rpm, 20 分間) し、その放射能を測定した。orexin-A 濃度は標準曲線を作成し、血漿中濃度を算出した。

(5) 統計解析

データは StatView V (Abacus Concepts) を用い、度数解析には Fisher's exact test を用い 5%以下の危険率をもって有意とした。また、結果は最小二乗法を用いて線形回帰分析を行い、回帰曲線の信頼限界を 95%とした。

C. 研究結果

1. 睡眠検査

対象 16 名の nCPAP 治療開始前の総睡眠時間 total sleep time(TST)は 389 分で %stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REM はそれぞれ 20%、61%、5%、12%であった。apnea hypopnea index (AHI) は 46events /hr、arousal index (AI) は 64events /hr であり、ESS は 12.4 であった。nCPAP 使用時の TST

は 441 分で %stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REM はそれぞれ 19%、46%、17%、16%であった。AHI は 5.8 events /hr、AI は 9.8 events /hr であり、使用時に有意な睡眠構築の改善がみられた(Table 2)。

Table 1
Demographic data and ESS of the patients

	n=16	n=8 (group A)	n=8 (group B)	p value
Age(yrs.)	54.9±13.6	49.1±10.8	60.0±14.3	0.1256
BMI(kg/m ²)	28.4±3.9	29.9±4.3	26.8±2.8	0.11133
%fat(%)	30.9±5.8	32.8±7.8	28.5±3.0	0.3828
Epworth sleepiness scale(ESS)	12.4±6.3	16.5±5.6	9.3±5.1	0.0274

ESS is a questionnaire specific to symptoms of daytime sleepiness. Subjects were 16 male who had not narcoleptic, endocrinopathy and were not taking psychotropic or hypnotic drug. Values are expressed as mean±SD. As for the group A, arousal index is beyond 60 events/hr. As for the group B, arousal index is under 60 events/hr.

A 群の nCPAP 治療開始前の TST は 390 で %stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REM はそれぞれ 17%、66%、4%、11% であった。AHI は 57 events /hr、覚醒指数は 89 events /hr であった。nCPAP 治療後の TST は 479 分で %stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REM はそれぞれ 23%、44%、14%、15% で、B 群の nCPAP 治療開始前の TST は 381 で %stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REM はそれぞれ 24%、55%、6.3%、14% であった。AHI は 35 event /hr、覚醒指数は 39 event /hr であった。nCPAP 治療後の TST は 414 分で %stage 1、%stage 2、%stage 3+4、%stage REM はそれぞれ 17%、46%、19.3±20.2%、17% であった(table 3)。

Table 3
PSG data in the group A and the group B, the relationship of plasma orexin-A concentration

	A		p-value
	before treatment for nCPAP (n=8)	after treatment for nCPAP (n=8)	
TST (min)	394.4±30.8	479.0±103.3	0.0489
stage 1 (%)	17.7±14.2	23.2±30.5	0.661
stage 2 (%)	66.0±13.1	46.4±24.3	0.0857
stage 3+4 (%)	4.4±6.4	14.7±8.8	0.0329
stage REM (%)	11.7±10.0	15.6±9.9	0.5114
AHI (events/hr)	57.7±22.6	6.3±9.0	<0.0001
Arousal index (events/hr)	89.1±24.4	10.6±5.8	<0.0001
Plasma orexin-A (pg/100µl)	1.9±0.6	4.2±1.3	0.0005
	B		p-value
	before treatment for nCPAP (n=8)	after treatment for nCPAP (n=8)	
TST (min)	381.8±126.8	414.8±58.0	0.5483
stage 1 (%)	24.3±13.9	17.0±12.7	0.3427
stage 2 (%)	55.1±19.2	46.4±21.6	0.4616
stage 3+4 (%)	6.3±8.6	19.3±20.2	0.1729
stage REM (%)	14.4±14.5	17.3±5.1	0.6284
AHI (events/hr)	35.8±21.8	5.2±3.3	0.0015
Arousal index (events/hr)	39.3±11.6	8.9±5.1	<0.0001
Plasma orexin-A (pg/100µl)	4.1±1.4	5.6±1.1	0.0297

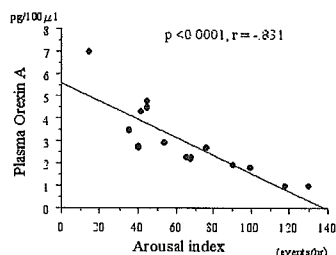
AHI as apnoea hypopnea index. Values are expressed as mean±SD. Difference with p values less than 0.05 were considered significant.

2. 血漿 orexin-A 濃度

対象 16 名の血漿 orexin-A 濃度は 3.0±1.6pg/100µl であり、血漿 orexin-A 濃度と arousal index との間に有意な負の相関関係を認めた(p<0.01; r=-0.831、Fig.1)。

Fig. 1

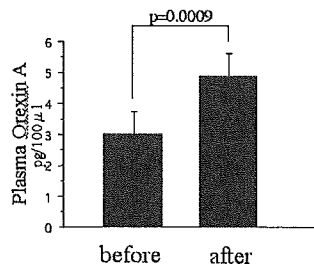
Correlation between Plasma Orexin-A and Arousal index of the patients with OSAHS before nCPAP therapy



nCPAP 後は 4.9±1.4pg/100µl と治療開始前と比べ有意に上昇した(p<0.01、Fig.2)。

Fig. 2

A change in plasma orexin-A concentration before and after treatment with nCPAP



A 群の治療開始前の血漿 orexin-A 濃度は 1.9±0.6 pg/100µl で治療後は 4.2±1.3pg/100µl であった(p<0.01)。B 群では治療開始前 4.1±1.4pg/100µl、治療後 5.6±1.1pg/100µl と治療後に高くなった(p<0.005)。A、B 両群において arousal index との間に負の相関関係を認めた(p<0.01; r=-0.919; p<0.05; r=-0.710、Fig.3)。

Fig.3 Correlation between Plasma Orexin-A and Arousal index of each groups before nCPAP therapy

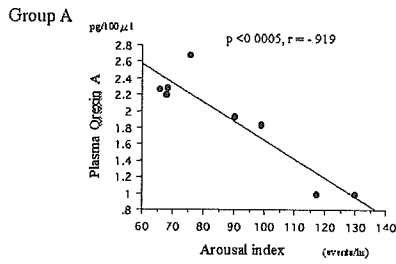
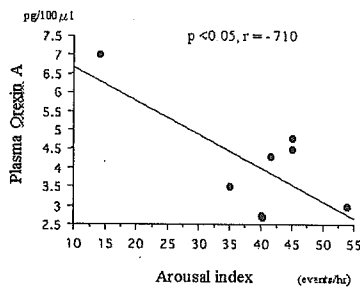


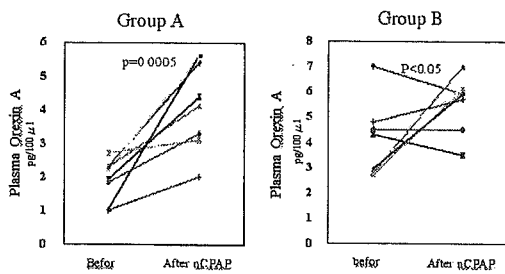
Fig.3

Group B



A群では対象8名全てにおいて血漿 orexin-A濃度の上昇を認め、B群では8名中6名 (75%) で血漿orexin-A濃度の上昇が認められた(Fig.4)。

Fig.4 A change in Plasma Orexin-A concentration before and after treatment for nCPAP in each group.



D. 考察

本研究により、食欲に関する神経ペプチドである血漿 orexin-A 濃度と SAS の関連を検討した。その結果、SAS の重症度のひとつである睡眠中の覚醒指数 arousal index と血漿 orexin-A 濃度間に負の相関関係を認めた。さらに SAS の治療である nCPAP

によって睡眠状態が改善すると、血漿 orexin-A 濃度が上昇しより軽症者 (正常者) の値に近付くことが判明した。しかし、今回の研究は少数の対象によって行われたため、全ての SAS 患者、高齢 SAS 患者に普遍的な現象であるかどうかは今後さらに検証を進める必要がある。また、nCPAP を使用しても orexin-A 濃度が変化しない患者が少数ながら存在することも事実であり、その理由についてもさらなる検討が必要である。

SAS に関連する代表的液性因子としては脂肪細胞から分泌される leptin が挙げられるが、SAS の重症度指標である AHI と血清 leptin 濃度間に有意な相関関係が見られ nCPAP により AHI が改善するとともに肥満とは独立して血清 leptin 濃度が低下することが報告されている。leptin は摂食行動に関連するペプチドとしてよく知られ、一般に血清 leptin 濃度の上昇は食欲を抑制する方向に作用する。それに対し orexin は摂食を促す作用を有する。Orexin を投与したマウスでは摂食行動と自発行動の亢進、不随運動が見られる。実際に orexin を脳室内に投与することによって、飲水行動促進、覚醒作用、交感神経を高め血圧上昇、心拍数が増加する他、血中コルチコステロンの上昇、プロラクチン濃度の低下などが認められる。さらに Chemelli らは orexin の睡眠に関するとして orexin ノックアウトマウスにおいてナルコレプシー様の睡眠障害が見られることを報告した。さらに髄液および末梢血中のオレキシン濃度は年齢に依存せず、また、最近ではヒスタミン H1 受容体 ノックアウトマウスにおいては orexin による覚醒作用が見られないことが明らかにな