

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の
発症予測システムの開発に関する研究

平成16年度～平成18年度 総合研究報告書
主任研究者 高柳 涼一

平成19（2007）年3月

目次

I. 総合研究報告	
ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発に関する研究	---
高柳涼一	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	---
	7
III. 研究成果の刊行物・別刷	---
	13

総合研究報告書

ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発に関する研究
主任研究者 高柳涼一 国立大学法人九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野教授

研究要旨

ホルモン補充療法は静脈血栓症や冠動脈疾患などのリスクの増加の報告により、その将来性が不明瞭である。本研究ではその異常が日本人の血栓性素因として重要である凝固制御因子プロテインSについて、1) エストロゲンによるプロテインSの遺伝子発現調節の分子機構の解明、2) ヒトプロテインSの遺伝子多型とプロテインS抗原量の相関解析、3) コホート集団での動脈硬化度、血栓症や心血管疾患の病歴、プロテインS抗原量、ゲノム情報の横断的比較解析、4) 動物モデルでの妊娠やエストロゲンなどの性ホルモンのプロテインSへの影響、5) ホルモン補充療法者を対象とした prospective study などを検討した。その結果、1) エストロゲンによるプロテインS遺伝子の転写抑制とそのメカニズム、2) プロテインS抗原量と相関するヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の新しい遺伝子多型 (SNPs) の同定、3) コホート集団における動脈硬化度とプロテインSの相関、4) ホルモン補充療法者を対象とした prospective study の開始、5) マウスプロテインS測定系の確立、6) マウスモデルでの妊娠あるいは性ホルモン投与によるプロテインS低下とそのメカニズムなどについての新知見が得られた。ホルモン補充療法者を対象とした prospective study の継続により、これらの知見をもとに検証を続けることが重要と考えられる。

分担研究者

濱崎直孝 (国立大学法人九州大学大学院
医学研究院臨床検査医学分野教授)
古野純典 (国立大学法人九州大学大学院
医学研究院予防医学分野教授)
林 純 (国立大学法人九州大学大学院
医学研究院感染環境医学分野教授)
岡村 孝 (久留米大学医学部血液内科教授)
大中佳三 (国立大学法人九州大学大学院
医学研究院老年医学分野講師)
河手久弥 (国立大学法人九州大学大学院
医学研究院老年医学分野助手)

A. 研究目的

大規模臨床試験にてホルモン補充療法では静脈血栓症や冠動脈疾患のリスクの増加が報告されているが、そのメカニズムは不明である。本研究ではその異常が日本人の血栓性素因として重要である凝固制御因子プロテインSについて、1) エストロゲンによるプロテインSの遺伝子発現調節の

基本的分子機構の解明、2) 1. で明らかに
なった情報を基に、既に進行しているコホ
ート集団 (21COE プロジェクト:最終的に 5
万人規模) で、頸動脈エコーによる動脈硬
化度、血栓症や心血管疾患の病歴、プロテ
インS抗原量、ゲノム情報 (promoter を含
めたプロテインS遺伝子の SNPs) を横断的
に比較し、プロテインS遺伝子の SNPs が
プロテインS抗原量 (活性) ならびに動脈硬
化度をベースに心血管疾患発症に及ぼす影
響を解析する、3) 1.2. で得られた知見を
もとにした prospective study を行うこと
によりゲノム情報に基づいたホルモン補充
療法合併症の発症予測システムの開発をめ
ざすことを目的とする。

B. 研究方法

1. エストロゲンによるヒトプロテインS
遺伝子発現調節の分子機構の解明:

ヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域を
ルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだ
発現 vector を、ヒトエストロゲン受容体 α
(ER α) 発現 vector とともにヒト肝癌由来
細胞株に一過性に遺伝子導入し、性ホルモ
ン (特にエストロゲン) の promoter 活性へ

の影響を検討する。promoter 領域を種々の長さに deletion した plasmid construct を用いた実験により、エストロゲンの作用する応答領域を決定する。応答領域に変異を導入した plasmid construct を作成し、最終的に応答配列を決定する。

2. ヒトプロテインS遺伝子 promoter 領域の遺伝子多型 (SNPs) 解析 :

深部静脈血栓症および肺動脈血栓症の症例 65 例 (coding 領域に変異を認めるプロテインS活性低下例 16 例、coding 領域に変異を認めないプロテインS活性低下例 25 例、プロテインS活性正常 24 例) および正常例 50 例についてプロテインS遺伝子の promoter 領域 (6.0kb) の全 sequence を行う。また一般住民女性を対象にフリープロテインS抗原量 (すなわちプロテインS活性) ならびにプロテインS遺伝子の変異の頻度についても解析する。

3. 大規模コホートにおける血栓症、動脈硬化症での解析 :

21 世紀 COE プロジェクトで構築を進めている 5 万人規模のコホート集団を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価を行い、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS抗原量の測定、およびゲノム情報 (promoter を含めたプロテインS遺伝子の SNPs) の収集を行う。1 で明らかになったエストロゲンの作用するプロテインS promoter の応答配列と分子機構の情報をもとに、動脈硬化度、血栓症や心血管疾患の病歴、プロテインS抗原量、ゲノム情報を横断的に比較し、プロテインS遺伝子の SNPs がプロテインS抗原量及び動脈硬化度をベースに心血管疾患発症に及ぼす影響を解析する。

4. マウスプロテインS活性測定系の確立とマウスモデルでの解析 :

我々がすでに開発しているヒトプロテインS測定システムの改良により、マウスプロテインS測定系の確立を試みる。この測定系を用いてマウスにおける妊娠およびエストロゲンを含む性ホルモン投与におけるマウスのプロテインSに及ぼす影響について検討する。この動物モデルを用いてヒトで見られる妊娠や性ホルモンなどによるプロテインS低下のメカニズムについて解析する。

5. ホルモン補充療法者での prospective study :

21 世紀 COE プロジェクトで構築を進めているコホート集団の中の福岡コホート (2 万人規模) および関連施設でホルモン補充療法や選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 投与を受けている者を対象に心血管疾患や血栓症の発症を一次エンドポイントとした前向き研究をスタートする。
(倫理面への配慮)

21 世紀 COE プログラムで 5 万人規模のコホート集団のゲノム DNA の採取にあたっては、文書にてインフォームドコンセントを得るよう十分な配慮を行うようにしている。また、九州大学医学部倫理委員会 (H16 年 1 月 9 日付) およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会 (H16 年 1 月 21 日付) の承認を既に得ている。研究遂行上、新たな解析項目が必要となった場合は、その都度、上記、2 つの委員会での承認後に行うこととしている。また血栓症症例のゲノム DNA の採取は、文書にてインフォームドコンセントを得たうえで行った。

C. 研究結果

1. エストロゲンによるヒトプロテインS遺伝子発現調節の分子機構の解明 :

ヒトプロテインS遺伝子 promoter 領域 (6.0kb) をルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだ reporter 遺伝子の promoter 活性を、生理的濃度のエストラジオールが約 20% 抑制する結果を基礎的検討にて得た。次にヒトエストロゲン受容体 α (ER α) 発現ベクターと共にヒト肝癌由来細胞に導入する方法と、ER α を恒常的に発現するヒト肝細胞株を樹立し、その細胞株に reporter 遺伝子を導入する方法を用いて、promoter 領域 (6.0kb) を順次 deletion および mutation を導入した construct による実験結果より、12bp の応答領域が関与することを見いだした。

2. ヒトプロテインS遺伝子 promoter 領域の遺伝子多型 (SNPs) 解析 :

1) 血栓症症例および正常例について、プロテインS遺伝子の promoter 領域 (6.0kb) の遺伝子解析を行った。その結果 10 カ所に SNPs、1 カ所に欠失変異を同定した。うち 5 カ所の SNPs、1 カ所の欠失変異は新規のものであった。

2) プロテインS遺伝子の promoter 領域に見出した SNP のひとつが女性においてのみ

プロテインS抗原量と相関することを見出した。またコホート集団における一般住民女性(380名)を対象にした解析ではプロテインS抗原量低下者が3名(0.8%)、プロテインS徳島(ProteinS-K155E)を含むプロテインS遺伝子変異を有する者が12名(3.2%)に認められた。さらにプロテインS遺伝子の promoter 領域の別の遺伝子多型において、AA genotype が GG および AG に比べ有意にプロテインS抗原量が低いことを見いだした($p=0.0072$)。

3) プロテインS活性の新しい定量法の開発: 比色法を用いたヒトプロテインS活性の測定法を新たに開発した。凝固時間を測定する従来の測定法と高い相関($R=0.97$)を示した。

3. 大規模コホートにおける解析:

プロテインS抗原量は年齢と正相関を示し、閉経後に比べ閉経前では低下していた。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度(IMT)は年齢($r=0.59$)、プロテインS抗原量($r=0.13$)、ホモシステイン($r=0.21$)、高感度CRP($r=0.10$)、HbA1c($r=0.29$)と正相関を、また副腎アンドロゲンDHEA-Sとは負の相関($r=-0.34$)を認めた。多変量解析では年齢との相関が強く、年齢調整後の解析ではHbA1cのみに有意な相関を認めた。

4. マウスプロテインS測定系の確立とマウスモデルでの解析:

我々が以前開発したヒトプロテインS測定システムを改良することにより、マウスのプロテインS抗原量(すなわち活性)の測定系を確立した。これを用いてマウスにおける妊娠および性ホルモン投与のプロテインSに及ぼす影響について検討を行った。妊娠マウスでは非妊娠マウスに比べてプロテインSが約40%低下していた。またエストロゲン投与群では非投与群に比べ、約20%のプロテインSの低下を認めた。しかしプロゲステロン投与では、非投与群と有意差を認めなかった。ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与によりコントロールと比べプロテインSの低下を認めた。肝臓におけるプロテインSの mRNA 発現は妊娠、エストロゲン投与、ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与で低下を認めた。ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与では肝臓におけるプロテインSの基本転写調節に必須である転写因子の発現抑制を伴うことを認めた。

5. Prospective studyの施行:

コホート集団からの参加と関連施設において、エストロゲン補充療法あるいはSERM投与を受けている者を対象にした prospective study の登録を開始し、約50名の参加を得た。さらに登録数を増加させ追跡調査を行っていく予定である。

D. 考察

1) ヒトプロテインS遺伝子 promoter のエストロゲン応答領域は古典的エストロゲン応答配列とは異なっており、GC box 様配列を認めた。エストロゲンによるプロテインS発現抑制にエストロゲン受容体と SP1 等の転写因子との蛋白間相互作用による転写抑制機構の可能性が考えられた。

2) 血栓症ならびに正常例のプロテインS遺伝子 promoter 領域の解析の結果、10カ所に SNPs、1カ所に欠失変異を同定し、一部は新規のものであった。またプロテインS抗原量と相関する promoter 領域の SNP を2カ所に見出した。一般住民女性を対象にしたスクリーニングの結果、血栓性素因となるプロテインSの抗原量低下(すなわち活性低下)ならびに遺伝子変異が一般住民においても決して稀ではないことが明らかになった。現在進行しているホルモン補充療法者を対象とした prospective study においてこれら SNP を中心に、血栓症を含む心血管疾患の発症と多型との関連についての検討が重要と考えられた。

3) 一般住民での検討で内膜中膜肥厚度とプロテインS抗原量には正の相関が見られたが、年齢調整後の解析では有意差を認めなかった。登録を開始した prospective study においてさらに検討をすすめていく必要があると考えられた。

4) 本研究において妊娠や性ホルモン投与によるマウスプロテインSの低下が、主たる産生源である肝臓でのプロテインS遺伝子発現抑制によることが明らかになった。妊娠によるプロテインS低下は、エストロゲンによる転写抑制に加えて、ヒト絨毛性ゴナドトロピンを介したプロテインS発現抑制のメカニズムの関与が示唆された。

E. 結論

- 1) エストロゲンによるプロテインS遺伝子の転写抑制とその応答領域を明らかにした。
- 2) ヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域に複数の新規 SNPs を同定した。またプロテインS抗原量と相関するプロテインS遺伝子の promoter 領域の新しい遺伝子多型を見出だした。
- 3) 大規模コホート集団での解析で動脈硬化度とプロテインS抗原量には正の相関が見られたが、年齢調整後の解析では有意差を認めなかった。
- 4) 一般住民女性におけるプロテインS抗原量低下とプロテインS変異を検討し、その頻度が決して稀ではないことが明らかになった。
- 5) マウスモデルを用いて妊娠や性ホルモンによるプロテインS低下作用とそのメカニズムについて明らかにした。
- 6) エストロゲン補充療法および SERM 投与を受けている者を対象とした prospective study を開始した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuda T, Yoshimura H, Hamasaki N: Development of a new colorimetric method for protein S activity measurement. Clin Chem Lab Med 42: 350-352, 2004.
- 2) Wada Y, Kurihara M, Toyofuku M, Kawamura M, Iida H, Kayamori Y, Kinoshita S, Hamasaki N: Analytical goals for coagulation tests based on biological variation. Clin Chem Lab Med 42(1):79-83, 2004.
- 3) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R: Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 318(1): 259-264, 2004.
- 4) Yamaji T, Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M,

- Kono S: Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men. Diabetologica 47: 2145-2151, 2004.
- 5) Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, Shimizu C, Sawayama Y, Hayashi J: The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population. Atherosclerosis 173(2): 329-337, 2004.
 - 6) 高柳涼一: 高齢者総合医療 予防医学. 日本内科学会雑誌 93(12):2514-2517, 2004.
 - 7) 大中佳三, 高柳涼一. お年寄りをさらに元気に—ホルモン補充療法—. 内分泌疾患のとりえ方 (名和田新編集), 文光堂 (東京), p223-232, 2004.
 - 8) 河手久弥, 高柳涼一. ホルモン補充療法による抗加齢療法. 治療学, 38:818-820, 2004.
 - 9) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R. Tob proteins suppress steroid hormone receptor-mediated transcriptional activation. Mol Cell Endocrinol 230:77-86, 2005.
 - 10) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R: Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun 329(1):177-181, 2005.
 - 11) Kinoshita S, Iida H, Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D and Hamasaki H: Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. Clin Biochem 38(10):908-915, 2005.
 - 12) Kurihara M, Watanabe K, Inoue S, Wada Y, Ono M, Wakiyama M, Iida H, Kinoshita S, Hamasaki N: Characterization of Two Novel Mutations of the Antithrombin Gene Observed in Japanese Thrombophilic Patients. Thromb Res 115(5): 351-358, 2005.
 - 13) Kono S, Kushiro T, Hirata Y, Hamada C, Takahashi A, Yoshida Y: Class of antihypertensive drugs, blood pressure status, and risk of cardiovascular disease in hypertensive patients: a case-control study in Japan. Hypertens Res 28(10): 811-817, 2005.

14) Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y, Hayashi J: Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT). *Atherosclerosis* 178(2): 303-309, 2005.

15) 大中佳三、高柳涼一: 加齢による血管内皮機能の変化. *日本臨床* 63(6):989-993, 2005.

16) 大中佳三、高柳涼一: 骨粗鬆症の治療—エストロゲン. *日常診療に活かす老年病ガイドブック 5 骨粗鬆症と骨折予防* (大内尉義監修)、メジカルビュー社 (東京)、p88-94、2005.

17) 河手久弥、高柳涼一: 抗加齢療法とは. *日常診療に活かす老年病ガイドブック 2 高齢者の薬の使い方* (大内尉義監修)、メジカルビュー社 (東京)、p35-40、2005.

18) Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R: Nuclear compartmentalization of N-CoR and its interactions with steroid receptors. *Mol Cell Biol* 26(17):6633-6655, 2006.

19) Kanaji T, Watanabe K, Hattori S, Urata M, Iida H, Kinoshita S, Kayamori Y, Kang D, Hamasaki N: Factor XII gene (F12) -4C/C polymorphism in combination with low protein S activity is associated with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 96(6): 854-855, 2006.

20) Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Ogawa S, Mineshita M, Kono S: Dietary patterns and glucose tolerance abnormalities in Japanese men. *J Nutr* 136(5): 1352-1358, 2006.

21) Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Okada K, Hayashi J: Effect of probucol on elderly hypercholesterolemic patients in the FAST study. *Fukuoka Acta Med* 97(1):15-24, 2006.

22) 高柳涼一: 高齢者の内分泌疾患の特徴. *ホルモンと臨床* 54(春季増刊):296-299, 2006.

23) 河手久弥、高柳涼一: 性ホルモンとアンチエイジング. *BIO Clinica* 21(7): 600-605, 2006.

24) Sasaki S, Inoguchi T, Muta K, Abe Y, Zhang M, Hiasa K, Egashira K, Sonoda N, Kobayashi K, Takayanagi R, Nawata H: Therapeutic angiogenesis by ex vivo

expanded erythroid progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292(1): H657-H665, 2007.

25) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H: IGF1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of FOXO1 with androgen receptor. *J Biol Chem* 282(10): 7329-7338, 2007.

26) 大中佳三、高柳涼一: 血管老化とホルモン. *総合臨床* 56(2):239-243, 2007.

2. 学会発表

1) 井上須美子、浦田美秩代、藤井智美、栗原正子、和田結、川村美奈子、飯田廣子、木下幸子、栢森裕三、津田博子、濱崎直孝: プロテインS異常分子の機能解析. 第51回日本臨床検査医学会総会、平成16年9月、東京

2) 田邊瑞穂、大中佳三、濱崎直孝、山本健、河手久弥、林 純、古野純典、高柳涼一. ホルモン応答を中心としたプロテインS遺伝子の発現調節機構の解析. 21世紀COEプログラム「大規模コホートに基づく生活習慣病研究教育」平成16年度若手研究者研究成果発表会、平成17年1月、福岡

3) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R: Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in cultured human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October 2004, Seattle, USA

4) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R: Runx2 as a transcription repressor of steroid hormone receptors. 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October 2004, Seattle, USA

5) Maeda N, Tatsukawa M, Okada K, Kikuchi K, Sawayama Y, Furusyo N, Hayashi J: A comparative study of statins and probucol on common carotid intima-media thickness in patients with moderate hypercholesterolemia. 15th Drug Affecting Lipid Metabolism Symposium, October 2004, Venice, Italy

6) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Functional Relationship between Runx2 and Steroid Hormone Receptors. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting, June 2005, San Diego, USA

7) 岡田享子、前田尚康、林 純:生活習慣改善単独治療及び脂質低下剤併用療法が高コレステロール血症/頸動脈IMTに及ぼす影響. 第37回日本動脈硬化学会総会 平成17年7月、東京

8) 金地泰典、帯刀英樹、津田博子、田平知子、林健志、濱崎直孝、出原賢治: プロテインSプロモータ領域の遺伝子多型(-1627a/g)と血中プロテインS活性との相関. 第52回日本臨床検査医学会総会・第45回日本臨床化学学会年会連合大会、平成17年11月、福岡

9) 津田友秀、芳村一、濱崎直孝: 比色法による新規プロテインS活性測定法の検討. 第52回日本臨床検査医学会総会・第45回日本臨床化学学会年会連合大会、平成17年11月、福岡

10) 山中基子、藤井智美、原敬一、浦田美秩代、和田結、柏森裕三、康東天、濱崎直孝: プロテインC異常分子の機能解析. 第52回日本臨床検査医学会総会・第45回日本臨床化学学会年会連合大会、平成17年11月、福岡

11) Takayanagi R, Tao RH, Kawate H, Ohnaka K, Hagiwara H: Two alternative splicing variants of testicular zinc finger protein show opposite effects on transactivation function on androgen receptor. 88th Annual meeting of the endocrine society, June 2006, Boston, USA

12) 金地泰典、渡邊久美子、服部幸子、浦田美秩代、飯田廣子、木下幸子、柏森裕三、康東天、濱崎直孝: 九州大学病院検査部静脈血栓塞栓症85症例の解析、12因子遺伝子多型とプロテインS活性低下との相関. 第68回日本血液学会、第48回臨床血液学会総会 平成18年10月、福岡

13) Adachi M, Gonzalez FR, Takayanagi R: The influence of PPARgamma in endothelial cells against high fat diet-induced hypertension. The 21st scientific meeting of the international society of hypertension, October 2006, Fukuoka, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「プロテインS及びプロテインCの活性測定方法並びに活性測定試薬」(津田友秀、濱崎直孝: 出願中)

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地名	出版年	ページ
大中佳三、高柳涼一	お年寄りをさらに元気に-ホルモン補充療法-	名和田 新	内分泌疾患のとりえ方	文光堂	東京	2004	223-232
Ohnaka K, Takayanagi R	DHEA and the elderly	Luciano Martini	Encyclopedia of Endocrine Diseases, Volume I	Academic Press	San Diego	2004	647-650
Hamasaki N	The analysis of biocatalysts	Päuser S	Sense, Sensors and Systems	Editiones Roche	Basel	2004	192-199
高柳涼一	ステロイド骨粗鬆症の診断	田中良哉	ステロイド骨粗鬆症のマネジメント	医薬ジャーナル社	大阪	2005	16-23
高柳涼一、大中佳三、名和田 新	下垂体・副腎疾患	日野原重明、井村裕夫	看護のための最新医学講座 [第2版] 老人の医療	中山書店	東京	2005	344-349
大中佳三、高柳涼二	骨粗鬆症の治療. エストロゲン	大内尉義	日常診療に活かす老年病ガイドブック5. 骨粗鬆症と骨折予防	メジカルビュー社	東京	2005	88-94
大中佳三、高柳涼二、名和田 新	ホルモン検査	日野原重明、井村裕夫	看護のための最新医学講座 [第2版] 老人の医療	中山書店	東京	2005	136-139
河手久弥、高柳涼二	骨粗鬆症、変形性関節症 -早期診断の方法-	神辺眞之、渡辺清明	健康管理と臨床検査-早期診断を目指して-	宇宙堂八木書店	東京	2005	123-127
河手久弥、高柳涼二	抗加齢療法とは	大内尉義	日常診療に活かす老年病ガイドブック2 高齢者の薬の使い方	メジカルビュー社	東京	2005	35-40
林 純、前田尚康	高ホモシステイン血症	倉林正彦	酸化ストレスナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2005	252-253
大中佳三、高柳涼二	ステロイド性骨粗鬆症	中村利孝、松本俊夫	骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂4版	医薬ジャーナル社	大阪	2006	38-44

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R	Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis	Biochem Biophys Res Commun	318(1)	259-264	2004
Yanase T, Adachi M, Goto K, Takayanagi R, Nawata H	Coregulator-related diseases	Intern Med	43(5)	368-373	2004
Fan W, Yanase T, Wu Y, Kawate H, Saitoh M, Oba K, Nomura M, Okabe T, Goto K, Yanagisawa J, Kato S, Takayanagi R, Nawata H	Protein kinase A potentiates adrenal α binding protein/steroidogenic factor 1 transactivation by reintegrating the subcellular dynamic interactions of the nuclear receptor with its cofactors,	Mol Endocrinol	18(1)	127-141	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

	general control nonderepressed-5/transformation/t ranscription domain-associated protein, and suppressor, dosage-sensitive sex reversal-1: a laser confocal imaging study in living KGN cells				
Urata M, Wada Y, Kim SH, Chumpia W, Kayamori Y, <u>Hamasaki N</u> , Kang D	High-sensitivity detection of the A3243G mutation of mitochondrial DNA by a combination of allele-specific PCR and peptide nucleic acid-directed PCR clamping	Clin Chem	50(11)	2045-2051	2004
Kanki T, Ohgaki K, Gaspari M, Gustafsson CM, Fukuoh A, Sasaki N, <u>Hamasaki N</u> , Kang D	Architectural role of mitochondrial transcription factor A in maintenance of human mitochondrial DNA	Mol Cell Biol	24(22)	9823-9834	2004
Wada Y, Kurihara M, Toyofuku M, Kawamura M, Iida H, Kayamori Y, Kinoshita S, <u>Hamasaki N</u>	Analytical goals for coagulation tests based on biological variation	Clin Chem Lab Med	42(1)	79-83	2004
Tsuda T, Yoshimura H, <u>Hamasaki N</u>	Development of a new colorimetric method for protein S activity measurement	Clin Chem Lab Med	42(3)	350-352	2004
Iwashita M, Matsushita Y, Sasaki J, Arakawa K; <u>Kono S</u> , for the Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) Group	Relation of serum total cholesterol and other risk factors to risk of coronary events in middle-aged and elderly Japanese men with hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study	Circ J	68(5)	405-409	2004
Yin G, <u>Kono S</u> , Toyomura K, Hagiwara T, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N	Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study	Cancer Sci	95(11)	908-913	2004
Yamaji, T. Mizoue T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, <u>Kono S</u>	Coffee consumption and glucose tolerance status in middle-aged Japanese men	Diabetologica	47(12)	2145-2151	2004
Tsuchihashi M, Tsutsui H, Tada H, Shihara M, Takeshita A, <u>Kono S</u> ; Japanese Coronary Intervention Study (JCIS) Group	Volume-outcome relation for hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Nationwide Japanese Registry	Circ J	68(10)	887-891	2004
Okada K, Maeda N, Tatsukawa M, Shimizu C, Sawayama Y, <u>Hayashi J</u>	The influence of lifestyle modification on carotid artery intima-media thickness in a suburban Japanese population	Atheroscleros is	173(2)	329-337	2004
Tatsukawa M, Sawayama Y, Maeda N, Okada K, Furusyo N, Kashiwagi S, <u>Hayashi J</u>	Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors: a comparison of residents of a rural area of Okinawa with residents of a typical suburban area of Fukuoka, Japan	Atheroscleros is	172(2)	337-343	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

Kimura C, Oike M, Ohnaka K, Nose Y, Ito Y	Constitutive nitric oxide production in bovine aortic and brain microvascular endothelial cells: a comparative study	J Physiol	554(Pt 3)	721-730	2004
高柳涼一	疾患別診療ガイド 骨粗鬆症	Medical Practice	21(増刊)	211-216	2004
高柳涼一	高齢者総合医療 予防医学	日本内科学会雑誌	93(12)	2514-2517	2004
高柳涼一, 河手久弥	転写因子と内分泌疾患 II ステロイドホルモン	臨床検査	48(10)	1159-1166	2004
大中佳三, 高柳涼一	スタチンと BMP	Clin Calcium	14(2)	286-288	2004
河手久弥, 高柳涼一	ホルモン補充による抗加齢療法	治療学	38(7)	818-820	2004
林 純, 古庄憲浩	ヒトからヒトへの感染症-血液由来感染症 C型肝炎ウイルス	臨床と研究	81(10)	1635-1640	2004
Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y	Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of The Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004 edition)	J Bone Miner Metab	23(2)	105-109	2005
Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, Yanase T, Takayanagi R, Nomura M, Nawata H	Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel mitogen-activated protein kinase phosphatase	Biochim Biophys Acta	1728	84-94	2005
Ohnaka H, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R	Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts	Biochem Biophys Res Commun	329(1)	177-181	2005
Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R	Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino acid substitutions in the deoxyribonucleic acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients	J Clin Endocrinol Metab	90(11)	6162-6169	2005
Kawate H, Wu Y, Ohnaka H, Nawata H, Takayanagi R	Tob proteins suppress steroid hormone receptor-mediated transcriptional activation	Mol Cell Endocrinol	230(1-2)	77-86	2005
Ishizuka M, Kawate H, Takayanagi R, Ohshima H, Tao RH, Hagiwara H	A zinc finger protein TZF is a novel corepressor of androgen receptor	Biochem Biophys Res Commun	331(4)	1025-1031	2005
Cheng W, Oike M, Hirakawa M, Ohnaka K, Koyama T, Ito Y	Excess L-arginine restores endothelium-dependent relaxation impaired by monocrotaline pyrrole	Toxicol Appl Pharmacol	207(3)	187-194	2005
Muta T, Okamura T, Kawamoto M, Ichimiya H, Yamanaka M, Wada Y, Urata M, Kayamori Y, Hamasaki N, Kato K, Eto T, Gondo H, Shibuya T	Successful therapy with argatroban for superior mesenteric vein thrombosis in a patient with congenital antithrombin deficiency	Eur J Haematol	75(2)	167-170	2005
Kurihara M, Watanabe K, Inoue S, Wada Y, Ono M, Wakiyama M, Iida H, Kinoshita S, Hamasaki N	Characterization of two novel mutations of the antithrombin gene observed in Japanese thrombophilic patients	Thromb Res	115(5)	351-358	2005
Kinoshita S, Iida H,	Protein S and protein C gene	Clin Biochem	38(10)	908-915	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

Inoue S, Watanabe K, Kurihara M, Wada Y, Tsuda H, Kang D, <u>Hamasaki N</u>	mutations in Japanese deep vein thrombosis patients				
Ikeuchi M, Matsusaka H, Kang D, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Fujiwara T, <u>Hamasaki N</u> , Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H	Overexpression of mitochondrial transcription factor a ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction	Circulation	112(5)	683-690	2005
Iwashita M, Matsushita Y, Sasaki J, Arakawa K, <u>Kono S</u> , for the Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) Group	Relation of serum total cholesterol and other factors to risk of cerebral infarction in Japanese men with hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study	Circ J	69(1)	1-6	2005
Hagiwara T, <u>Kono S</u> , Yin G, Toyomura K, Hagiwara T, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N	Genetic polymorphism in cytochrome P450 7A1 and risk of colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study	Cancer Res	65(7)	2979-2982	2005
Hirose M, <u>Kono S</u> , Tabata S, Ogaw S Yamaguchi K, Mineshita M, Hagiwara T, Yin G, Lee KY, Tsuji A, Ikeda N	Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and aldehyde dehydrogenase 2, alcohol use and risk of colorectal adenomas: Self-Defense Forces Health Study	Cancer Sci	96(8)	513-518	2005
<u>Kono S</u> , Kushiro T, Hirata Y, Hamada C, Takahashi A, Yoshida Y	Class of antihypertensive drugs, blood pressure status, and risk of cardiovascular disease in hypertensive patients: a case-control study in Japan	Hypertens Res	28(10)	811-817	2005
Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, <u>Kono S</u>	The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: The Self-Defense Forces Health Study	Asian Pac J Cancer Prev	6(4)	485-489	2005
Hamada M, Furusyo N, Urabe K, Morita K, Nakahara T, Kinukawa N, Nose Y, <u>Hayashi J</u> , Furue M	Prevalence of atopic dermatitis and serum IgE values in nursery school children in Ishigaki Island, Okinawa, Japan	J Dermatol	32 (4)	248-255	2005
Sawayama Y, Ariyama I, Hamada M, Otaguro S, Machi T, Taira Y, <u>Hayashi J</u>	Association between chronic Helicobacter pylori infection and acute ischemic stroke: Fukuoka Harasanshin Atherosclerosis Trial (FHAT)	Atherosclerosis	178 (2)	303-309	2005
<u>大中佳三</u> 、 <u>高柳涼一</u>	多嚢胞性卵巣症候群	日本臨床	63(4)	681-686	2005
<u>大中佳三</u> 、 <u>高柳涼一</u>	加齢による血管内皮機能の変化	日本臨床	63(6)	989-993	2005
<u>大中佳三</u> 、 <u>高柳涼一</u>	ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム	総合臨床	54(11)	2810-2816	2005
<u>河手久弥</u> 、 <u>大中佳三</u> 、 <u>高柳涼一</u>	BMP 関連薬剤の開発	日本臨床	63(増刊号10)	463-466	2005
<u>足立雅広</u> 、 <u>高柳涼一</u>	副腎性高血圧のわが国における疫学	血圧	12(7)	729-734	2005

研究成果の刊行に関する一覧表

	調査				
後藤公宣、大中佳三、高柳涼一、名和田新	骨粗鬆症の病型と病態 ステロイド性骨粗鬆症	日本内科学会雑誌	94 (4)	637-642	2005
古野純典	大腸癌の一次予防	消化器外科	28 (5)	921-925	2005
Tao R-H, Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Ishizuka M, Inoue A, Hagiwara H, Takayanagi R	Testicular zinc finger protein recruits histone deacetylase 2 and suppresses the transactivation function and intranuclear foci formation of agonist-bound androgen receptor competitively with TIF2	Mol Cell Endocrinol	247 (1-2)	150-165	2006
Tao R-H, Kawate H, Ohnaka K, Ishizuka M, Hagiwara H, Takayanagi R	Opposite effects of alternative TZF spliced variants on androgen receptor	Biochem Biophys Res Commun	341 (2)	515-521	2006
Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R	Nuclear compartmentalization of N-CoR and its interactions with steroid receptors	Mol Cell Biol	26 (17)	6633-6655	2006
Tachikawa Y, Matsushima T, Abe Y, Sakano S, Yamamoto M, Nishimura J, Nawata H, Takayanagi R, Muta K.	Pivotal role of Notch signaling in regulation of erythroid maturation and proliferation	Eur J Haematol	77 (4)	273-281	2006
Tabata S, Yin G, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, Kono S	Genetic polymorphism of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) and colorectal adenomas: The Self Defense Forces Health Study	Cancer Sci	97 (5)	406-410	2006
Sakai Y, Yamaji T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, Mizoue T, Kono S	Relation of alcohol use and smoking to glucose tolerance status in Japanese men	Diabetes Res Clin Pract	73 (1)	83-88	2006
Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Ogawa S, Mineshita M, Kono S	Dietary patterns and glucose tolerance abnormalities in Japanese men	J Nutr	136 (5)	1352-1358	2006
Sasaki J, Iwashita M, Kono S	Statins: Beneficial or adverse for glucose metabolism	J Atheroscler Thromb	13 (3)	123-129	2006
Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H: J-LIT Study Group	Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin	Circ J	70 (7)	810-814	2006
Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Okada K, Hayashi J	Effect of Probuocol on Elderly Hypercholesterolemic Patients in the FAST study	Fukuoka Acta Med	97 (1)	15-24	2006
Zhang B, Maeda N, Okada K, Tatsukawa M, Sawayama Y, Matsunaga A, Kumagai K, Miura S, Nagao T, Hayashi J, Saku K	Association between fast-migrating low-density lipoprotein subfraction as characterized by capillary isotachopheresis and intima-media thickness of carotid artery	Atherosclerosis	187 (1)	205-212	2006
Sawayama Y, Okada K, Maeda S, Ohnishi H,	Both Hepatitis C Virus and Chlamydia Pnermoniae Infection are	Fukuoka Acta Med	97 (8)	245-255	2006

研究成果の刊行に関する一覧表

Furusyo N, <u>Hayashi J</u>	Related to the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients Undergoing Lipids Lowering Therapy				
Sawayama Y, Hamada M, Otaguro S, Maeda S, Ohnishi H, Taira Y, <u>Hayashi J</u>	The Impact of Peripheral Arterial Disease and Acute Ischemic Stroke	Fukuoka Acta Med	97(10)	293-301	2006
Kanaji T, Watanabe K, Hattori S, Urata M, Iida H, Kinoshita S, Kayamori Y, Kang D, <u>Hamasaki N</u>	Factor XII gene (F12) -4C/C polymorphism in combination with low protein S activity is associated with deep vein thrombosis	Thromb Haemost	96(6)	854-855	2006
<u>高柳涼一</u>	高齢者の内分泌疾患の特徴	ホルモンと臨床	54(春季増刊)	296-299	2006
<u>高柳涼一</u>	内分泌性高血圧症の疫学:本邦における全国疫学調査	日本内科学会雑誌	95(4)	622-628	2006
<u>高柳涼一</u> 、 <u>大中佳三</u>	グルココルチコイドの骨代謝作用機構	骨粗鬆症治療	5(1)	10-15	2006
<u>大中佳三</u> 、 <u>高柳涼一</u>	慢性副腎皮質機能低下症	日本臨床別冊	内分泌症候群(第2版) I	549-552	2006
<u>河手久弥</u> 、 <u>高柳涼一</u>	性ホルモンとアンチ・エイジング	BIO Clinica	21(7)	600-605	2006
<u>河手久弥</u> 、 <u>高柳涼一</u>	加齢とステロイド	内分泌・糖尿病科	23(4)	348-352	2006
<u>足立雅広</u> 、 <u>高柳涼一</u>	アンドロゲン, DHEA と骨代謝	Clinical Calcium	16(1)	61-66	2006
<u>岡村 孝</u>	造血器悪性腫瘍の病態解明と治療の進歩	久留米医学会雑誌	69	243-250	2006
<u>濱崎直孝</u>	日本人特有の血栓性素因—九州大学病院検査部の成果—	Fukuoka Acta Med	97(1)	1-7	2006
<u>金地泰典</u> 、 <u>濱崎直孝</u>	血栓症(とくに静脈血栓塞栓症)の遺伝的背景	総合臨床	55(7)	1804-1809	2006
Sasaki S, Inoguchi T, Muta K, Abe Y, Zhang M, Hiasa K, Egashira K, Sonoda N, Kobayashi K, <u>Takayanagi R</u> , <u>Nawata H</u>	Therapeutic angiogenesis by ex vivo expanded erythroid progenitor cells	Am J Physiol Heart Circ Physiol	292(1)	H657-H665	2007
Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, <u>Takayanagi R</u> , <u>Nawata H</u>	IGF1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of FOXO1 with androgen receptor	J Biol Chem	282(10)	7329-7338	2007
<u>大中佳三</u> 、 <u>高柳涼一</u>	血管老化とホルモン	総合臨床	56(2)	239-243	2007

§24

お年寄りをさらに元気に

— ホルモン補充療法 —

□理解のためのエッセンス□

- 加齢とともにホルモンは変動する。生命維持に不可欠のホルモン(コルチゾール, インスリンなど)は変動しないが, エストロゲン, アンドロゲン, 副腎アンドロゲンなどの性ホルモンは加齢により低下するため, ホルモン補充療法が行われる。
- 閉経に伴うエストロゲン低下は更年期障害や骨粗鬆症をひき起こすため, エストロゲン補充が行われる。子宮や乳腺への作用(発癌作用)はないが, 抗動脈硬化作用や抗骨粗鬆症作用をもつ選択的エストロゲン受容体調整剤(SERM)が新しい補充療法薬として開発されている。
- 副腎アンドロゲンである DHEA(-S)は免疫賦活, 抗糖尿病, 抗骨粗鬆症, 抗動脈硬化, 抗肥満, 抗腫瘍などの作用が動物実験のレベルで示されていたが, 最近ヒトでもその効果が明らかにされつつあり, 臨床試験が行われている。

1. 加齢による内分泌系の変動

内分泌腺は, 加齢によりその分泌能や標的臓器の応答性が変化する。加齢によりホルモン分泌は低下する群(エストロゲン, テストステロン, 副腎アンドロゲン), 不変群(インスリン, 甲状腺ホルモン, 副腎皮質刺激ホルモン, コルチゾールなど生命維持に不可欠なもの), 上昇する群(性腺刺激ホルモン)に大別される(図 24-1)。

加齢に伴う変動には性差があり, 女性では閉経を契機に血中エストロゲン値は劇的に低下する。エストラジオール(E_2)およびエストリオール(E_3)値は, それぞれ成人の 10% および 30% 程度に低下する。男性では精巣の Leydig 細胞より分泌されるテストステロンは 20 歳代でピークとなり加齢とともに徐々に減少し, 70 歳代で 20 歳代の 30% 程度となる。男性のエストロゲン値には加齢変化は認めない。

副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)およびデヒドロエピアンドロステロン-サルフェート(DHEA-S)の血中濃度はきわめて特異な加齢変動を示す。血中 DHEA-S 値は男女とも 6~7 歳ころから増加しはじめ, 20 歳前後をピークに加齢とともに直線的に低下し, 老化のよい指標とされる(図 24-2)。

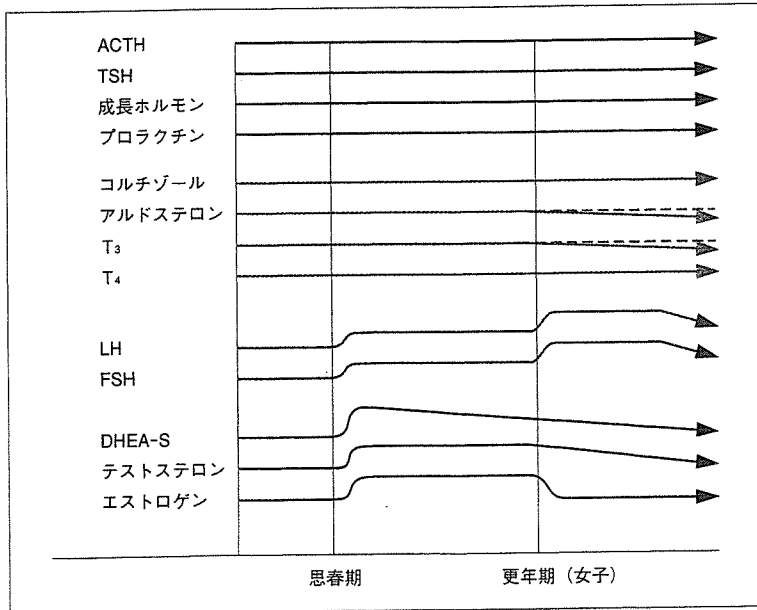


図 24-1 各種ホルモンの血中濃度の加齢に伴う変動
血中ホルモン値は加齢により変動しない群(ACTH, コルチゾールなど), 上昇する群(LH, FSH), 低下する群(DHEA-S, エストロゲンなど)に大別される。

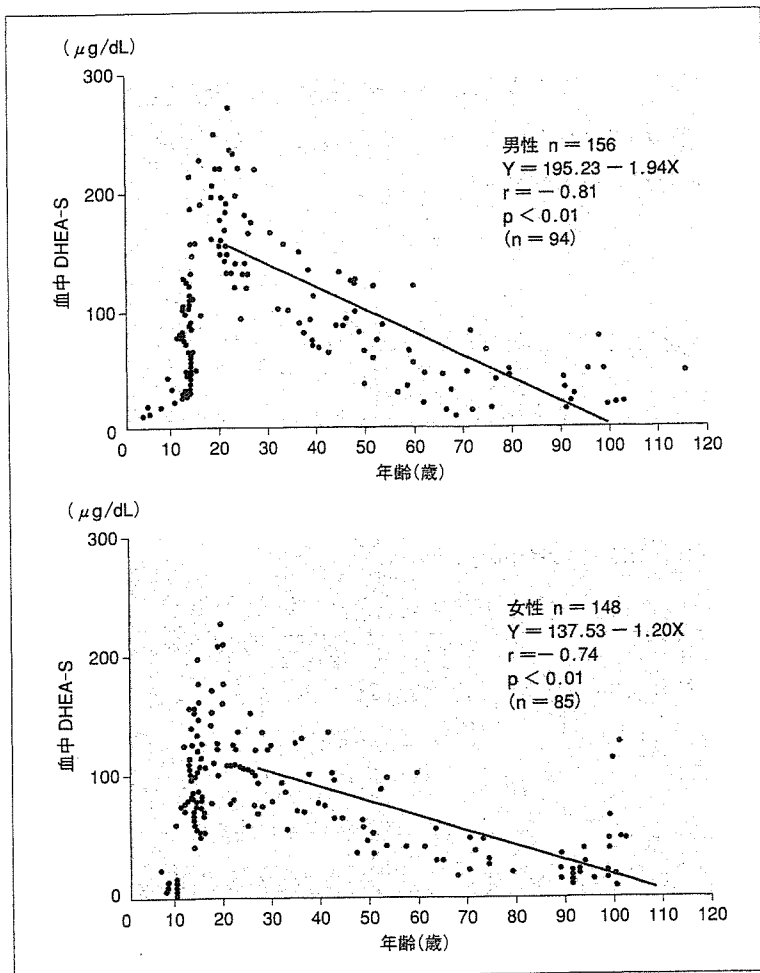


図 24-2 加齢による血中 DHEA-S の変動

血中 DHEA-S 値は男女とも思春期に急増し、20 代をピークに加齢とともに直線的に低下する。

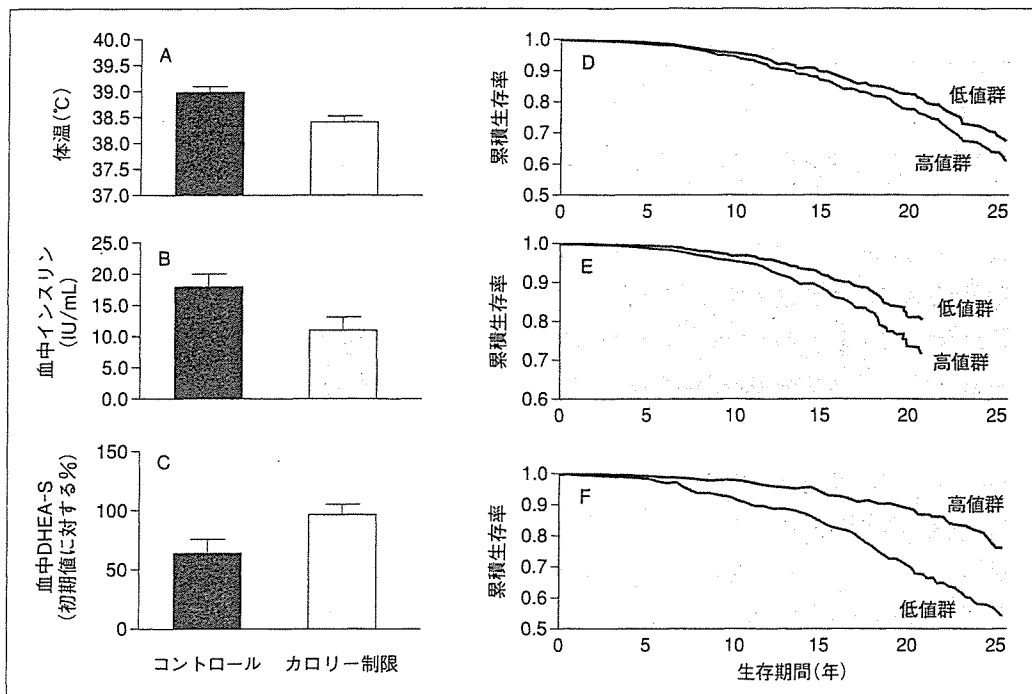


図 24-3 雄アカゲザルにカロリー制限を行ったときの体温，血中インスリン，DHEA-S の変化(A～C)，米国ボルチモア男性住民の各因子の高値群と低値群の累積生存率の比較(D～F)(Science 297 : 811, 2002 より)
雄アカゲザルではカロリー制限により寿命が延長し，体温低下，血中インスリン値低下と血中 DHEA-S の低下速度の緩徐化を認める．ボルチモア男性住民の調査でもこのような特徴が「長生き」の人々に認められている。

このような加齢に伴う DHEA 分泌の低下はヒトおよびアカゲザルのような霊長類においてのみ観察される．興味深いことに，アカゲザルではヒトの約 2 倍の速度で血中 DHEA-S が低下するが，摂取カロリーを制限することにより寿命が延長し，体温の低下，血中インスリン値の低下とともに血中 DHEA-S の低下速度が緩徐となる．またこのような特徴が米国のボルチモア住民を対象にした調査でも「長生き」の人々に認められている(図 24-3)．過食を避け，「腹八分」が長生きの秘訣かもしれない．

2. エストロゲン補充療法

閉経後のエストロゲン欠乏によって起こるさまざまな問題には，更年期障害(ほてり，肩こり，頭痛，うつ状態，不眠など)をはじめ，泌尿生殖器の萎縮による老人性膀胱炎，尿失禁，皮膚の萎縮，骨粗鬆症，高脂血症，動脈硬化などがあり，これらに対してエストロゲンを補充するホルモン補充療法 hormone replacement therapy(HRT)が行われる．HRT にはエストロゲン欠乏に基づく症状が出てから開始するものと，予防的に行われるものがある．更年期障害や老人性膀胱炎では短期間の投与で症状の改善が得られるが，骨粗鬆症や動脈硬化症に対する効果は長

期間の投与が必要である。

HRTにおけるエストロゲン製剤の投与を長期間継続すると子宮内膜癌の発生頻度が高まるので子宮を有する婦人にはプロゲステロン製剤(黄体ホルモン)を併用する必要がある。エストロゲン製剤としては種々のタイプがあり、強さも異なる。

- ①**結合型エストロゲン**(プレマリン®など)：妊馬尿中から精製された天然結合型エストロゲンで、古くから最もよく用いられるエストロゲン製剤である。通常1錠0.625 mg/日を用いる。
- ②**経皮吸収型エストラジオール**(エストラダーム M®など)：持続的に放出されたエストラジオールが皮膚より吸収されるので、血中濃度が維持されやすい。また肝臓での初回通過効果を受けないため、中性脂肪増加作用がない。皮膚の弱い人には使いにくい。
- ③**エストリオール**(エストリール®など)：子宮内膜への作用が弱く、子宮内膜癌を気にする婦人や不正出血を嫌がる場合に用いる。エストロゲンの効果は結合型エストロゲンより弱いのので、高齢者には適している。

併用するプロゲステロン製剤としては通常、酢酸メドキシプロゲステロン(MPA, プロベラ®など)2.5～5 mg/日が用いられる。

HRTの投与方法には主に以下の4つの方法がある(図24-4)。

- ①**エストロゲン単独投与方法**：エストロゲン製剤を連日投与する。更年期障害や萎縮性膣炎などに対する比較的短期間の投与や、子宮全摘後の女性が対象となる。
- ②**逐次的投与方法**：エストロゲン製剤を21日間投与、後半の12日間(10日目から21日目)にプロゲステロン製剤を併用し、22日目より1週間休薬するのを1クールとしてこれを繰り返す。休薬期間中に消退出血をみるので、主に閉経周辺期の女性に行われる。
- ③**周期的投与方法**：エストロゲン製剤を連日投与し、12～14日間プロゲステロン製剤を4週間ごとに併用する。プロゲステロン製剤服用終了後に消退出血をみるので、閉経周辺期の女性に行われる。
- ④**持続併用投与方法**：エストロゲン製剤とプロゲステロン製剤を連日投与する。投与開始初期には不正出血がみられるが、子宮内膜は次第に萎縮するので出血頻度は少なくなる。主に閉経後の比較的高齢者が対象となる。

HRTの絶対的禁忌例として、診断のつかない不正出血、急性期の肝疾患、急性期の血栓性静脈炎または血栓症・塞栓症、子宮内膜癌、乳癌、妊娠(の疑い)などがある。また慎重に投与するものとして、子宮内膜症、子宮筋腫、良性乳房疾患、心房細動などの血栓発症となる心疾患、高TG血症、胆石または胆嚢疾患、コントロール不良な糖尿病および高血圧、片頭痛、高度の肥満などである。

HRTを開始する前には十分な問診ならびに血液検査(一般血液検査、生化学検査、血液凝固系など)と子宮内膜癌、乳癌のチェックを行い、開始後も定期的に検査を行うことが必要である。HRTの有害事象としては、性器出血、乳房痛・乳房筋満感、消化器症状、肝機能障害、子宮内膜癌・乳癌の発症頻度の増加などがあり、十分な配慮が必要である。子宮内膜癌のリスクはプロゲステロン製剤の併用にて軽減されるが、乳癌のリスクは、たとえプロゲステロン

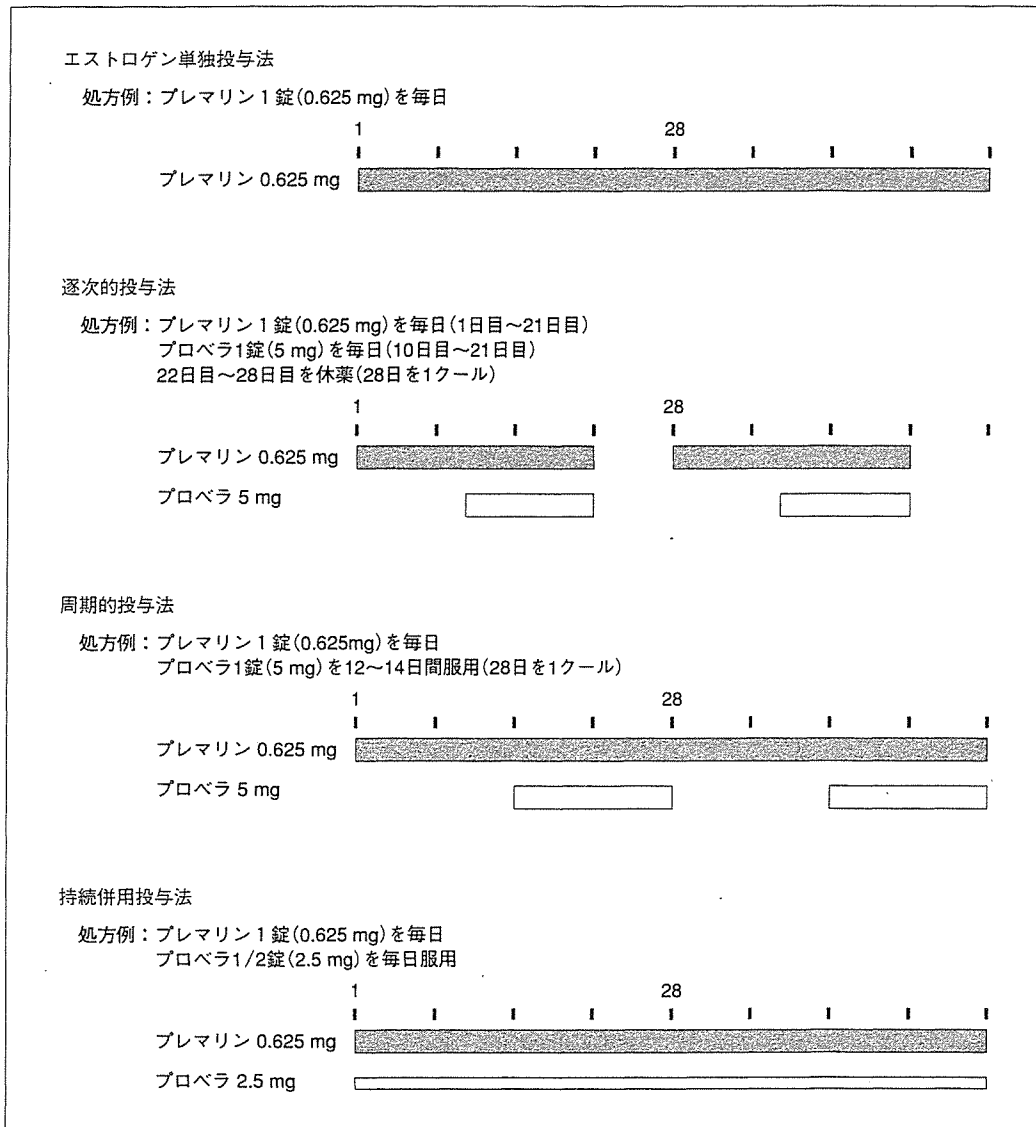


図 24-4 HRT の処方例

HRT はエストロゲン製剤を主体に、プロゲステルゲン製剤を併用して行われる。投与方法により 4 つに分けられる。代表的な処方例を示す。

製剤を併用しても長期の HRT (5 年以上) により増大することが最近報告されており、HRT 施行時には慎重な検診が必須である。最近開発されたラロキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節剤 selective estrogen receptor modulator (SERM) は、組織選択的に働くため骨量増加やコレステロール低下作用は有するが、子宮や乳腺への影響はほとんどない。ただしホットフラッシュ (顔面紅潮、のぼせ) など更年期障害の改善には無効である。SERM は近々臨床使用可能となる予定であり、将来的には閉経直後の更年期障害のある時期は通常の HRT を数年間行い、その後は SERM に切り替えるという方法も可能となるであろう。

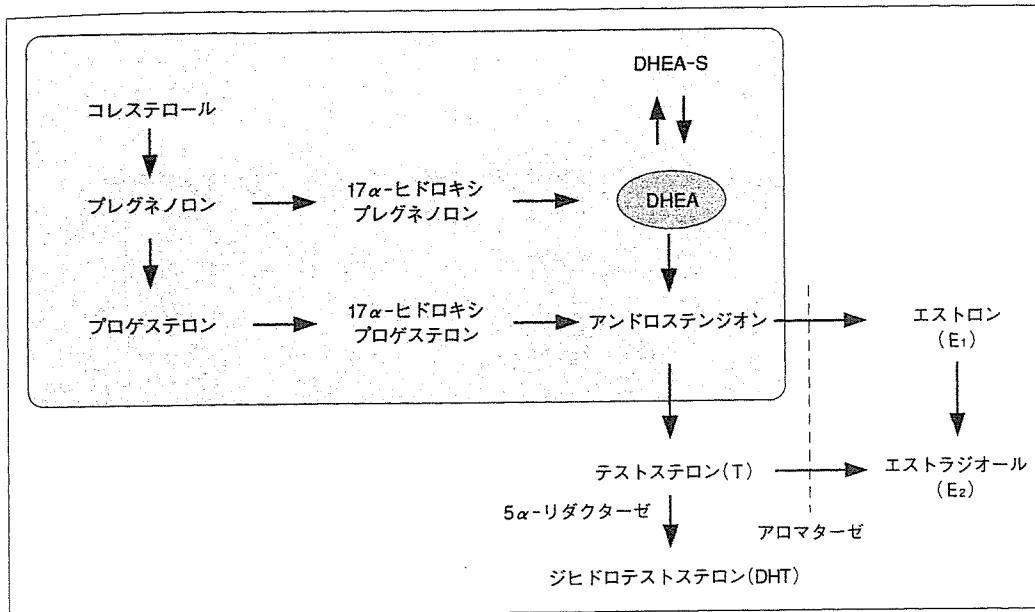


図 24-5 DHEA の生合成経路

DHEA はコレステロールより合成される。DHEA の一部は、末梢組織にてテストステロンやエストロゲンに変換されて作用する。

3. アンドロゲン補充療法

男性では閉経に相当するような急速な血中アンドロゲンの低下はみられない。加齢とともに血中アンドロゲン値は漸減するが個人差も大きい。前立腺癌の発生の問題があるため、一般に青壮年の男性性腺機能低下症を除きホルモン補充は行われない。

4. 副腎アンドロゲン(DHEA)の補充療法

1) 副腎アンドロゲンの生合成と作用機構

DHEA, DHEA-S, アンドロステンジオンは主として副腎の網状層で合成・分泌される C₁₉ ステロイドで副腎アンドロゲンとよばれる。血中 DHEA は DHEA-S の 0.1 ~ 1 % で、大部分は硫酸塩である DHEA-S の形で存在する。DHEA-S は血中に最も多く存在するステロイドホルモンである。しかし、そのアンドロゲン活性はテストステロンの約 5 % ときわめて弱い。

図 24-5 に示すように DHEA は、コレステロールよりプレグネノロン、17 α -ヒドロキシプロゲステロンを経て、合成される。DHEA やアンドロステンジオンの一部は末梢組織(主に脂肪組織)にてテストステロン、さらに 5 α -リダクターゼによりジヒドロテストステロン(DHT)に、またアロマトラーゼの作用によりエストロゲンに変換されてから作用する。DHEA の特異的受容体は明らかにされていないが、DHEA の作用機構として直接作用と、テストステロンやエストラジオールへ転換されての間接作用とが考えられている(図 24-6)。