

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

男性ホルモン低下に起因する老年病の  
治療戦略とその機序に関する総合研究

(H17-長寿-046)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 秋 下 雅 弘

平成19 (2007) 年 4 月

## 目 次

I.	総括研究報告	
	男性ホルモン低下に起因する老年病の治療戦略とその機序に関する総合研究	1
	秋下雅弘	
II.	分担研究報告	
1.	アンドロゲン低下と老年病の関連および作用機序に関する研究	20
	秋下雅弘	
2.	中高年男性うつ病患者における DHEA、コルチゾールと視床下部-下垂体-性腺系の関係	26
	熊野宏昭	
3.	高齢男性患者の男性ホルモン濃度と総合的機能評価との関連についての検討	36
	神崎恒一	
4.	男性ホルモンによる酸化ストレスの制御とその機構に関する研究	39
	近藤宇史	
5.	老年男性における睡眠時無呼吸症候群患者の酸化ストレスへの影響	44
	寺本信嗣	
6.	酵素免疫法による唾液中テストステロン測定の臨床的有用性	52
	堀江重郎	
7.	健常中高年男性への 25mgDHEA, 6 か月投与試験 (中間報告)	57
	柳瀬敏彦	
8.	虚弱高齢者に対するアンドロゲン補充療法の効果に関する研究	62
	山田思鶴	
9.	閉経後ホルモン補充療法の脂質代謝および血管内皮機能に対する効果	66
	若槻明彦	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	68
IV.	研究成果の刊行物・別刷	75

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

「男性ホルモン低下に起因する老年病の治療戦略とその機序に関する総合研究」

主任研究者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 助教授

研究要旨：老年病の発症・進展におけるアンドロゲン低下の意義とその治療法について検討し、以下の結果を得た。1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断・縦断観察研究：男性生活習慣病患者（49歳、118名）では、テストステロン（T）濃度とメタボリックシンドロームおよびその構成要素（血圧、脂質、血糖）が関連した。閉経後女性患者（57歳、115名）では、DHEA-S濃度が血管内皮機能と独立した関連を示した。中年男性の唾液中 T 濃度は、若年者および高齢者よりも低値を示した。中高年男性うつ病患者では、DHEA-S およびコルチゾールが精巣レベルで視床下部-下垂体-性腺系を抑制していた。高齢男性睡眠時無呼吸患者では、無呼吸の重症度が尿中酸化ストレスマーカーと関連した。男性認知症患者では、T 濃度が認知機能と正の相関を示したが、各種機能の1年間の経年変化とは関連しなかった。2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果を検討する介入研究：健常中高年男性に対する6ヶ月間のDHEA投与（25 mg/日内服）により、有害作用無く血中 VCAM-1 の低下を認めた。閉経後女性のエストロゲン補充療法に酢酸メドロキシプロゲステロンを併用することで脂質代謝と血管内皮機能は障害された。軽度認知機能障害を有する虚弱高齢女性に6ヶ月間のDHEA補充療法（25 mg/日内服）を実施し、非補充の対照群と比較検討した。対照群では認知機能スケール HDSR および MMSE が有意に低下したのに対し、投与群では HDSR が有意な増加を示し、MMSE は維持された。3) アンドロゲンの作用機序に関する基礎研究：ヒト培養血管内皮細胞を用いた検討では、T は nitric oxide 分泌刺激作用を有し、その作用はアンドロゲン受容体を介した内皮型 NO 合成酵素の活性化によるものであった。DHEA は、心筋細胞および血管内皮細胞における Akt 活性の増加と抗酸化物質グルタレドキシンの発現誘導を介して酸化ストレスによる細胞障害を抑制した。

分担研究者：

熊野宏昭・東京大学大学院医学系研究科心身医学助教授

近藤宇史・長崎大学医歯薬総合大学院分子情報制御教授

神崎恒一・杏林大学医学部高齢医学助教授

寺本信嗣・東京大学大学院医学系研究科加

齢医学講師

堀江重郎・帝京大学医学部泌尿器科学教授

柳瀬敏彦・九州大学大学院医学研究院・

内分泌代謝学 助教授

山田思鶴・老健施設まほろばの郷施設長

若槻明彦・愛知医科大学産婦人科教授

## A. 研究目的

高齢男性におけるアンドロゲンの低下は、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痴呆の発症にも関連することが指摘されるようになった。しかし、女性の閉経と異なり男性における性ホルモンの経年的低下は徐々に起きることから、アンドロゲン低下とそれに伴う異常をどのように捉えるかについて一定の見解は得られていない。また、主に性腺由来のテストステロンと副腎由来の dehydroepiandrosterone (DHEA) のどちらが重要であるのかも不明である。実際、明らかな性腺機能低下症を除いて、男性に対するアンドロゲン補充療法は日本ではほとんど行われていない。一方、高齢女性でもアンドロゲンは経年的に低下するが、その意義はよくわかっていない。さらに、閉経後女性に対する女性ホルモン補充療法の有効性は、心筋梗塞・脳卒中の増加、乳癌の増加など有害事象の増加を主な理由に2002年に発表された大規模試験 Women's Health Initiative では否定され、新たなホルモン補充療法の可能性が模索されている。

このような背景から、本研究は高齢者におけるアンドロゲン低下の意義とその治療法の有効性および安全性を明らかにすることを目的とする。そのために、本研究の計画は、(1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討するための横断および縦断臨床研究、(2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究、(3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究の3要素から構成されている。

今年度は、(1) アンドロゲン低下と老年

病との関連を検討する横断・縦断観察研究として、血中アンドロゲン濃度と 1) 中高年男性生活習慣病患者のメタボリックシンドロームおよびその構成要素、2) 閉経後女性患者の血管内皮機能、3) 唾液中テストステロン測定の有用性、4) 男性うつ病患者のステロイド分泌、5) 男性睡眠時無呼吸患者の重症度、6) 男性認知症患者の認知機能と日常生活機能との関連を検討した。また、(2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究として、1) 閉経後女性の動脈硬化に対するホルモン補充療法の効果、2) 虚弱高齢女性に対する DHEA 補充療法の効果を検討した。(3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究としては、1) アンドロゲンの NO 分泌刺激作用、2) アンドロゲンの抗酸化作用について検討した。

## B. 研究方法

1. アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断観察研究

1.-1) 中高年男性患者のアンドロゲン濃度とメタボリックシンドローム (MetS) : 30~69歳の東大老年病科外来男性患者118名(49±11歳)を対象とした。臍周囲径85 cm以上で、血圧高値(収縮期 $\geq$ 130 mmHgまたは拡張期 $\geq$ 85 mmHg)、脂質代謝異常(トリグリセリド $\geq$ 150 mg/dLまたはHDLコレステロール $\leq$ 40 mg/dL)、空腹時高血糖( $\geq$ 110 mg/dL)のうち2つ以上を有する場合をMetSと診断し、また臍周囲径を含む各因子の保有数をカウントした。血清ホルモン濃度とMetSの診断およびその構成要素との関連を解析した。

1.-2) 閉経後女性患者のアンドロゲン濃

度と血管内皮機能：超音波装置を用いた上腕動脈の血流依存性血管拡張反応（FMD）検査を実施した115名の閉経後女性患者（57±5歳）を対象とした。血清ホルモン濃度とFMDおよび臨床背景との関連について解析検討した。

1.-3) 唾液中テストステロン測定の有用性：対象は20-30代22名（平均30.3歳）、40-50代32名（平均53.6歳）、60歳以上24名（平均66.25歳）の3群、計78名の健常人ボランティアで、唾液は午前9時から午後9時まで2時間ごとに7回、採取し酵素免疫法により測定した。

1.-4) 男性うつ病患者のステロイド分泌：東京大学医学部附属病院心療内科外来にうつ病の治療目的で通院している48歳から77歳までの男性患者16名を対象とした。12時間以上の絶食後、午前9時から午前10時までの間に、含嗽後の唾液採取（2ml）および静脈血採血（5ml）を行い、血液 total testosterone（以下 T）、luteinizing hormone（以下 LH）、follicle stimulating hormone（以下 FSH）、dehydroepiandrosterone sulfate（以下 DHEA-S）、唾液 コルチゾールの測定を行った。

1.-5) 男性睡眠時無呼吸（SAS）患者の睡眠障害：対象は、OSASを疑う症状を訴え受診した80例。全例に終夜睡眠ポリソムノグラムを施行し、各種疾患指標と尿中酸化ストレス指標 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)を測定した。8-OHdGは尿中クレアチニン値で補正した。

1.-6) 男性認知症患者の認知機能と日常生活機能：杏林大学医学部高齢医学科外来受診中の男性患者で、総合的機能評価を経

年的に施行することができた153名（平均年齢76.3±7.3歳）を対象に、free T (fT)、DHEA-S、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、日常生活機能（基本的ADL(Barthel index: BADL)、手段的ADL(IADL)、認知機能(HDS-R, MMSE)、うつ(GDS-15)、意欲(Vitality Index: VI)を測定し、相互の関連について解析した。

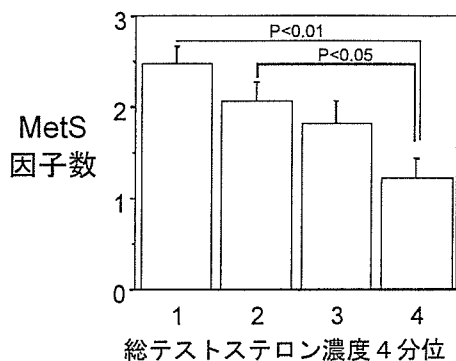
2. アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究

2.-1) 健常中高年男性への長期DHEA投与効果：40歳以上の健常ボランティア医師7名（50-65歳、平均年齢55歳）を対象とし、25mgDHEA（グロリアインターナショナル）を6か月間、毎日、朝食後に服用していただき、自覚症状や以下の種々の採血パラメーターの変動につき、服用前、服用後4週、12週、24週に評価した。

2.-2) 閉経後女性の動脈硬化に対するホルモン補充療法の効果：閉経後女性を対象とし、結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日を3ヶ月間、CEEにMPA 2.5mg/日、5.0mg/日を3ヶ月間併用投与する3群に分別し、投与前後で脂質濃度、血管内皮機能の指標であるflow mediated vasodilation (FMD)を測定した。

2.-3) 虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法：アルツハイマー型痴呆もしくは軽度認知機能障害にて桔梗ヶ原病院通院中の女性12名（69～90歳、平均82±6歳）に対しDHEAカプセル（米国アテナクリニクス社）25 mg/日の投与を6か月間行った。投与前、投与3か月後、6か月後に血液検査（早朝空腹時）と日常生活機能評価を実施した。認知機能はHDSRおよびMMSEを測定した。対照と

図1. 中高年男性における総テストステロン濃度とメタボリックシンドローム (MetS) 因子数との関連. MetS因子; 腹部肥満、血圧高値、脂質異常、血糖高値



して、DHEA非投与の女性16名 (81~89歳、平均83±6歳) に同様な評価を行った。

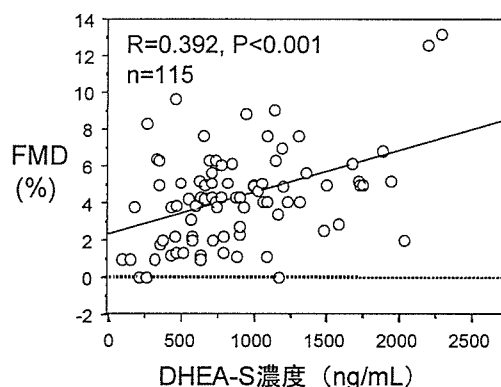
### 3. アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究

3.-1) テストステロンの NO 分泌刺激作用: 培養ヒト大動脈内皮細胞を用い、testosterone 刺激 (~1 mmol/L) により誘導される NO 産生とその作用機構について検討した。細胞内 NO は蛍光 NO 指示薬 DAF-2 を細胞に負荷し、細胞外への NO 分泌は培養上清中の NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> を Griess 法により測定した。分子機構の解析には、eNOS、Erk および Akt のリン酸化特異的抗体を用いたウエスタンブロット法により解析した。

3.-2) DHEAの抗酸化作用: ラットH9c2心筋芽細胞を用い、過酸化水素によるアポトーシスにDHEA前投与の効果を検討した。アポトーシスはMTTアッセイにより、細胞内活性酸素種 (ROS) の濃度はDCFHDAを基質とした蛍光光度法により、細胞質型グルタレドキシシン (GRX) 1、ミトコンドリア型GRX2、チオレドキシシン1 (Trx1) の遺伝子発現はRT-PCR法により測定した。

(倫理面への配慮) 研究は施設の倫理委員会による承認を得て実施し、試験への参加

図2. 閉経後女性患者における DHEA-S濃度と血管内皮機能との関連.



について本人から書面の同意を得て行った。

### C. 研究結果

#### 1. アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断・縦断観察研究

1.-1) 中高年男性患者のアンドロゲン濃度と MetS (秋下、野村): 図1に示すように、総テストステロン (T) 濃度で4分位すると、低値ほど MetS 因子の保有数が多かった。年齢調整したロジスティック回帰分析では、総 T 濃度4分位で1階層の低下により、MetS 診断に対する相対危険度は1.61 (95%CI; 1.11-2.34) 倍に増加することがわかった。dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) は、単変量解析では MetS 因子数と関連したが、年齢調整した重回帰分析では有意でなかった。

次に、MetS各要素に関係する測定値がT濃度と関連するかどうか、年齢調整した重回帰分析で検討したところ、総T濃度はHDLコレステロールを除くすべての因子に対して有意な決定変数であり、総T濃度の低い中高年男性患者は、腹部肥満があり、血圧が高く、トリグリセリドが高く、空腹時血糖が高いという結果であった。

#### 1.-2) 閉経後女性患者のアンドロゲン濃

度と血管内皮機能（秋下、大池）：単変量解析では、DHEA-S濃度は%FMDと正の相関を示したが（図2）、総T、エストラジオールおよびコルチゾールとは相関しなかった。年齢および高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙の有無、あるいは年齢、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、空腹時血糖、喫煙の有無（ $\beta=0.291$ ,  $p<0.05$ ）を共変数とした重回帰分析でも、DHEA-Sは%FMDの独立した規定因子であった。DHEA-S濃度で4分位すると、最上位群の%FMDは最下位群の1.8倍であった（ $5.3 \pm 1.3$  vs.  $2.9 \pm 2.0$ ,  $p<0.05$  by Bonferroni test）。

1.-3) 唾液中テストステロン測定の有用性（堀江、安田）：すべての時間帯で40-50代が最も低値傾向であり、午後7時を除くすべての時間帯で20-30代を有意に下回った。60歳以上では20-30代に比べ、午前9時と午後3時のみが有意に低値を示した。20-30代及び40-50代では日内変動が認められたが、60歳以上では日内変動は認めなかった。

1.-4) 男性うつ病患者の症状スコア（熊野、大谷）：被験者は16名（大うつ病性障害11名、双極II型障害4名、気分変調性障害1名；年齢  $64.5 \pm 8.7$ 歳（mean $\pm$ SD））。65歳超のold-age群（7名）では、65歳以下のmiddle-age群（9名）と比較して、BDI得点では有意差がなかったが、LHが有意に高く [7.06 (1.52-10.44) mIU/ml vs 3.62 (1.31-4.88) mIU/ml [median(min-Max)]] ( $p<0.05$ )、DHEA-Sが有意に低い [69 (38-207)  $\mu$ g/ml vs 142 (74-247)  $\mu$ g/dl] ( $p<0.05$ ) など、2群間でホルモンバランスが異なっていたため、年代別の解析も試み

た。唾液コルチゾールは、middle-age群では、LH、FSHとの関連は認められなかったが、old-age群では、下垂体レベル（少なくともFSH）でHPG系と正の相関を認めた（LH:  $r=0.629$ ,  $p=0.13$ , FSH:  $r=0.941$ ,  $p<0.01$ ）。DHEA-Sは、middle-age群では、LH、FSHとの関連は認められなかったが、old-age群では、LH、FSHを従属変数、唾液コルチゾールおよびDHEA-Sを説明変数として重回帰分析をすると、DHEA-Sでも下垂体レベル（少なくともFSH）で負に相関が認められた（LH:  $\beta=-0.403$ , N.S., FSH:  $\beta=-0.378$ ,  $p<0.05$ ）。全対象者に対し、Tを従属変数、LHおよびDHEA-S、コルチゾールを説明変数として重回帰分析をすると、DHEA-S、唾液コルチゾールともに、Tとの有意な負の相関を認めた（DHEA-S:  $\beta=-0.363$ ,  $p<0.01$ 、唾液コルチゾール:  $\beta=-0.313$ ,  $p<0.05$ ）。

1.-5) 男性 SAS 患者の睡眠障害（寺本）：非重症 OSAS 患者（AHI<30）と比較して、重症 OSAS 患者（無呼吸低呼吸指数（AHI） $\geq 30$ ）において8-OHdGは有意に高値を示した。さらに60歳未満と60歳以上で比較すると、どちらの年齢層でも、OSAS患者は、尿中8-OHdGが有意に高いことが判明した。重回帰分析の結果、AHIと3% oxygen desaturation indexは酸化ストレスに影響を及ぼす他の交絡因子に独立して8-OHdGと相関を示した。年齢は、OSAS患者において酸化ストレスのマーカー尿中8-OHdGの独立した危険因子ではなかった。

1.-6) 男性認知症患者の認知機能と日常生活機能（神崎）：fT, DHEA-Sの平均値（ $\pm$ 標準偏差）はそれぞれ  $8.37 \pm 3.00$  pg/ml、 $843 \pm 582$  ng/ml であった。各種機能と fT

表1. DHEA25mg服用時 (N=7)の主要マーカーの変動

		0週	4週	12週	24週
DHEA(ng/ml)	平均	2.50	3.99	4.44*	3.14*
	標準偏差	0.607	1.593	0.635	0.416
DHEA-S(μg/dl)	平均	186.1	407.4*	379.7*	346.0*
	標準偏差	59.51	160.5	153.7	145.0
Δ4-A (ng/ml)	平均	2.271	3.071	3.029*	2.729
	標準偏差	0.465	1.047	0.737	0.559
IGF-1(ng/ml)	平均	167.1	178.6	184.3	182.9
	標準偏差	47.16	51.46	39.52	45.72
可溶性VCAM-1(ng/ml)	平均	435.3	385.9	381.0	332.4*
	標準偏差	50.79	108.40	61.04	74.63
可溶性ICAM-1(ng/ml)	平均	173.0	156.7	169.9	165.3
	標準偏差	84.69	79.18	85.04	68.92

\*P<0.05 vs 0週

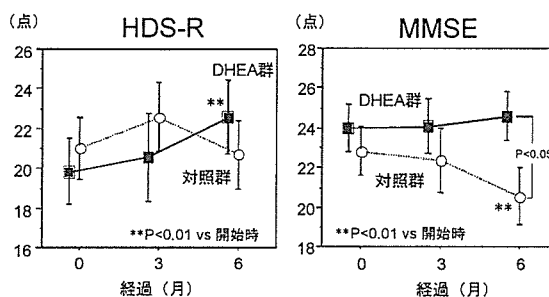
との横断的關係は、BADL (r=0.18, p<0.09)、IADL (r=0.17, p<0.1)、HDS-R (r=0.19, p<0.1)、MMSE (r=0.18, p<0.1)、VI (r=0.24, p<0.05) と、各機能との間に、正相関の傾向が認められた。一方、GDS とは全く相関が認められなかった (r=0.009, p=0.9)。次に、fT と各種機能の1年後の変化との關係を解析したところ、IADL (r=0.05, p=0.8)、HDS-R (r=-0.14, p=0.6)、MMSE (r=-0.09, p=0.5)、VI (r=-0.07, p=0.7) と、いずれとの間にも全く相関は認められなかった。DHEA-S と各種機能、もしくはその1年後変化との間には、いずれも相関は認められなかった。

## 2. アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究

2.-1) 健常中高年男性への長期DHEA投与効果: DHEA投与により血中DHEA, DHEA-S濃度の上昇を確認したが、PSAを含めて有意な副作用は認めなかった。また測定した種々の血中マーカーの中では血中可溶性VCAM-1の有意低下を認めた(表1)。

2.-2) 閉経後女性の動脈硬化に対するホルモン補充療法の効果(若槻): CEE単独群、CEE+MPA併用群いずれもLDLコレステロールは同様の有意な低下を示した。HDLコレステロールはCEE単独群で有意な上昇

図3. DHEA補充療法による認知機能の変化



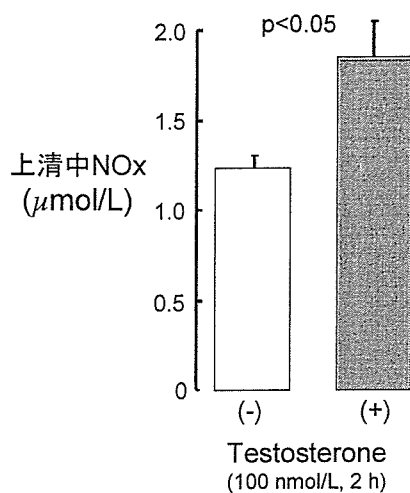
を示したが、MPAの併用量と用量依存的に低下し、MPA5.0mgの群では投与前と有意差のないレベルまで低下した。FMDはCEE単独群で有意な上昇を示したが、MPAの併用量と用量依存的に低下し、MPA2.5mgの群で投与前と有意差のないレベルまで低下した。

2.-3) 虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法(山田、秋下): 認知機能やBarthel Indexを含む研究開始時の症例背景には両群間で有意差はみられなかった。血清ホルモン濃度は、治療前に比べて補充療法群では3か月後に有意な変化を示したのに対し、対照群では変化がみられなかった。補充療法群の治療前と6か月後の比較では、DHEA-S濃度のみならず、総テストステロンも有意に増加していたが、エストラジオールには有意な変化がみられなかった。

認知機能については、対照群のHDSRは6か月間に变化せず、MMSEは有意に低下したのに対して、補充療法群のHDSRは治療前に比べて6か月後に有意に増加し、MMSEは有意な変化がなかった(図3)。結果的に、6か月後のMMSEは対照群に比べて補充療法群の方が有意に高かった。認知機能スケールを各カテゴリー別にみると、言語流暢性(野菜の名前)は有意に改善(p<0.05)、場所の見当識と遅延再生は改善傾向(p<0.1)であった。



図4. テストステロンによるNO分泌刺激作用.



その他の日常生活機能では、Barthel Indexが対照群で6か月間に有意に低下し、その結果、終了時には補充療法群に比べて有意に低値であった。手段的ADL、GDS、Vitality Indexには群間の有意差や6か月間の有意な変化はみられなかった。

また、試験期間中、補充療法群に臨床検査値異常や自覚的有害事象はみられなかった。

### 3. アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究

3.-1) テストステロンの NO 分泌刺激作用 (秋下、諭) : テストステロン添加後 10 分には培養血管内皮細胞内の NO 産生が認められ、テストステロン添加 2 時間後の上清中 NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> 濃度は有意に増加した (図 4)。内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の活性は、テストステロン添加後 15 分をピークに、またテストステロンの濃度依存性に増加した。各種拮抗薬を用いた検討により、テストステロンの eNOS 活性化は、アンドロゲン受容体/Erk 経路と PI3/Akt 経路を介することがわかった。

3.-2) アンドロゲンの抗酸化作用 : DHEA

Western Blot analysis

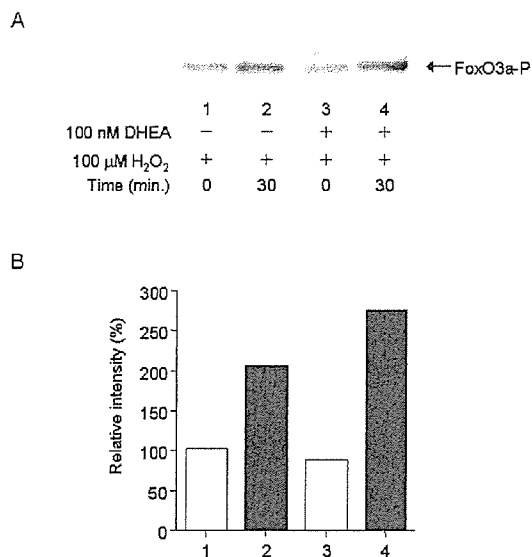


図5. 酸化ストレスに対するDHEAの保護作用。A, 心筋細胞H9c2細胞を100nM DHEAで18時間前処理すると100 μM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によるFoxo3のリン酸化を増強した。B, Aの結果を比較強度で表した。

の18時間前処理により、過酸化水素で処理後のAkt活性は対照の約2.5倍に上昇し下流のFoxo3リン酸化を増強した(図5)。この作用はアロマトラーゼ阻害剤に影響されないため、エストロゲンに変換されて作用を発揮するわけではないと考えられた。DHEAはGRX1, GRX2, Trx1, グルタチオン合成酵素、γ-GCSの遺伝子発現を誘導した。GRX1のsiRNAを細胞に導入すると、DHEAによる細胞保護効果が減少した。このことは、DHEAがGRX1による細胞のレドックス制御を介して抗酸化ストレスに働いていることを示している。

### D. 考察

本研究は、加齢とともに低下する男性ホルモンつまりアンドロゲンが生活習慣病、うつ病、認知症など老年病・老年症候群の発症・進展に果たす役割を解明し、老年病

の予防と治療における新規介入方法を探索することを目的とする。研究計画は、(1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討するための横断および縦断臨床研究、(2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究、(3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究の3要素から成る。アンドロゲンの意義は年齢など症例背景により異なることが予想され、実効性のある結果を得るためにも診療科を横断して調査研究することが重要である。そのため、研究班はホルモン研究に実績のある老年科(秋下、神崎、寺本、山田)、内分泌科(柳瀬)、心療内科(熊野)、泌尿器科(堀江)、婦人科(若槻)、生化学(近藤)の専門家より構成した。

平成18年度は、背景の異なる6集団を対象にアンドロゲン低下と各種疾患指標および機能評価指標(日常生活機能、精神機能など)を用いた横断・縦断研究を実施し、以下の結果が得られた。

1) 男性生活習慣病患者(49歳、118名)では、T濃度とメタボリックシンドロームおよびその構成要素(血圧、脂質、血糖)が関連した。

2) 閉経後女性患者(57歳、115名)では、DHEA-S濃度が血管内皮機能と独立した関連を示した。

3) 中年男性の唾液中T濃度は、若年者および高齢者よりも低値を示した。

4) 中高年男性うつ病患者では、DHEA-Sおよびコルチゾールが精巣レベルで視床下部-下垂体-性腺系を抑制していた。

5) 高齢男性睡眠時無呼吸患者では、無呼吸の重症度が尿中酸化ストレスマーカー

と関連した。

6) 男性認知症患者では、T濃度が認知機能と正の相関を示したが、各種機能の1年間の経年変化とは関連しなかった。

以上の結果から、老年疾患と血中アンドロゲンレベルとの関係は一様でなく、対象の性・年齢、疾患の種類、病期などによって異なると考えられた。また、唾液中T濃度の研究にみられたように、ホルモン測定方法の影響も考慮する必要があると思われる。アンドロゲン濃度と疾患との関係はアンドロゲン補充療法の適応を考慮するに際して重要であり、特に因果関係を明らかにするために来年度は縦断研究の成果を集積したい。認知症高齢男性を1年間追跡した研究では、機能変化とアンドロゲンに関連がみられなかったが、より長期の追跡が望ましい。

本研究では、3集団を対象に、ホルモン補充療法の効果とその安全性について評価し、以下の結果を得た。

1) 健常中高年男性に対するDHEA 25 mg/日の投与は安全にDHEA濃度を増加させた。

2) 閉経後女性のエストロゲン補充療法に酢酸メドロキシプロゲステロンを併用することで脂質代謝と血管内皮機能は障害された。

3) 軽度認知機能障害を有する虚弱高齢女性に6ヶ月間のDHEA補充療法(25 mg/日内服)を実施し、非補充の対照群と比べて認知機能の維持あるいは改善効果が得られた。同時にADLの改善も認められた。

虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法は昨年度に引き続いて症例を増やしたものであるが、より明確な効果が認められた。来年度はもう少し対象を広げてDHEA補充療法を実施し、その効果を検証したい。女性でも

病態や年齢によりアンドロゲン投与が悪影響を及ぼす可能性があるが、アンドロゲン作用のある酢酸メドロキシプロゲステロンによる脂質代謝と血管内皮機能の悪化はその一例かもしれない。

アンドロゲン補充療法が我が国でほとんど実施されていない理由の一つとして作用機序が不明な点が挙げられ、作用機序解明のための基礎研究を実施し、以下の結果を得た。

1) Tは血管内皮細胞からのnitric oxide分泌刺激作用を有し、その作用はアンドロゲン受容体を介した内皮型NO合成酵素の活性化によるものであった。

2) DHEAは、心筋細胞および血管内皮細胞におけるAkt活性の増加と抗酸化物質グルタレドキシンの発現誘導を介して酸化ストレスによる細胞障害を抑制した。

アンドロゲンのNO産生刺激作用は、血管保護／動脈硬化抑制作用のみならず、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病予防や老年病予防へとつながっていく幅広い効果を示唆する。一方、アンドロゲンの抗酸化作用は、動脈硬化や生活習慣病に加えて、老化そのものにも関係する。このような結果から、概してアンドロゲンは老化や老年病に対して抑制的に作用することが考えられる。今後、上記臨床研究の結果を理論的に説明できるような基礎研究を追加していくことが重要と思われる。

#### E. 結論

老年病の発症・進展にアンドロゲン低下が深く関係していると考えられ、今後研究を継続していく必要がある。

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) Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: A possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;353:764-9.

2) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 2007;556:1-8.

3) Oishi Y, Ozono R, Yoshizumi M, Akishita M, Horiuchi M, Oshima T. AT2 receptor mediates the cardioprotective effects of AT1 receptor antagonist in post-myocardial infarction remodeling. *Life Sci.* 2006;80:82-8.

4) Suzuki Y, Akishita M, Arai H, Teramoto S, Morimoto S, Toba K. Multiple consultations and polypharmacy of patients attending geriatric outpatient units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int.* 6:244-247, 2006.

5) Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, Kozaki K, Toba K. Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced

- endothelial damage and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 191:281-289, 2007.
- 6) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, Senda Y, Maemura K, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 98:1024-31, 2006.
- 7) 秋下雅弘 : 理論編第 3 章エイジングの基礎 4 ホルモン アンチエイジング医学 p.50-55, 診断と治療社, 東京, 2006.
- 8) 秋下雅弘 : 実践編第 3 章機能からみたエイジングの予防と治療 4 ホルモン アンチエイジング医学 p.187-193, 診断と治療社, 東京, 2006.
- 9) 秋下雅弘 : 老年医学研究からみた老年病専門医の役割 *日老医誌* 43:445-446, 2006.
- 10) 秋下雅弘 : 特集 : アンドロロジー—課題と展望 診療内科医からみたアンドロゲン 内分泌・糖尿病科 23:174-179, 2006.
- 11) 秋下雅弘 : 特集 : 虚血性心疾患のリスクファクター 加齢・性 *The Lipid* 17:223-228, 2006.
- 12) Kikuchi R, Mochizuki S, Shimizu M, Sudoh N, Kozaki K, Akishita M, Toba K. Elderly patient presenting with severe thyrotoxic hypercalcemia *Geriatr Gerontol Int*. 2006;6:270-3.
- 13) 平山俊一、菊地令子、井上慎一郎、塚原大輔、末光有美、小林義雄、杉山陽一、長谷川浩、神崎恒一、井上剛輔、鳥羽研二。超高齢者におけるクレアチニンクリアランス推定式の比較検討。 *日老医誌*. 2007 In Press
- 14) 神崎恒一 : 活力度調査票. 介護予防ガイドライン 鳥羽研二編, 厚生科学研究所 2006. p112-117
- 15) 神崎恒一 : 運動介入. 介護予防ガイドライン 鳥羽研二編, 厚生科学研究所 2006. p224-228
- 16) Ihara Y, Urata Y, Goto S, Kondo T: Role of calreticulin in the sensitivity of myocardial H9c2 cells to oxidative stress caused by hydrogen peroxide. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 290:208-221, 2006
- 17) Urata Y, Ihara Y, Mutara H, Goto S, Koji T, Yodoi J, Inoue S, Kondo T: 17 $\beta$ -Estradiol protects against oxidative stress-induced cell death through the glutathione/glutaredoxin-dependent redox regulation of Akt in myocardial H9c2 cells. *J. Biol. Chem*. 281(19): 13092-13102, 2006
- 18) Kanda M, Ihara Y, Murata H, Urata Y, Kono T, Yodoi J, Seto S, Yano K, Kondo T: Glutaredoxin modulates PDGF-dependent cell signaling by regulation the redox status of low molecular weight rprotein tyrosine phosphatase. *J. Biol. Chem*. 281(39): 28118-28, 2006
- 19) Hyashida Y, Urata Y, Muroi E, Kono T, Miyata Y, Nomata K, Kanetake H, Kondo T, Ihara Y: Calreticulin represses E-cadherin gene expression in MDCK cells via Slug. *J. Biol. Chem* 281(43): 32469-84, 2006
- 20) Okunaga T, Urata Y, Goto S, Matsuo T, Mizota S, Tsutsumi K, Nagata I, Kondo T,

- Ihara Y: Calreticulin, a molecular chaperone in the endoplasmic reticulum, modulates radiosensitivity of human glioblastoma U251MG cells. *Cancer Res.* 66(17): 8662-8671, 2006
- 21) Nagai K, Betsuyaku T, Kondo T, Nasuhara Y, Nishimura M : Long term smoking with age builds up excessive oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 61: 496-502, 2006
- 22) Nonaka, K., Kume, N., Urata, Y. Kondo, T. et al., Serum levels of S-glutathionylated proteins as a risk-marker for arteriosclerosis obliterans. *Circulation J.*, 2006, in press.
- 23) 近藤宇史: 老化と老年病. (飯島節, 鳥羽研二 (編) : 老年学テキスト, 南江堂, 東京, pp. 1-5 所収) 2006
- 24) 後藤信治, 近藤宇史 : 脂質過酸化. (内分泌・糖尿病科 22(1) , pp 110-116, 所収) 2006
- 25) 中山聖子, 迎寛, 久富恵子, 杉山奏子, 井手美桜子, 角川智之, 石本祐士, 石井寛, 近藤宇史, 河野茂: 肺線維化における肺胞上皮細胞の関与と pirfenidone の作用機序についての検討. (突発性間質肺炎の画期的治療法に関する臨床研究, pp 19-22 所収) 2006
- 26) 近藤宇史 :  $\gamma$ -グルタミルシステインシンテターゼ遺伝子の発現調節と意義. (酸化ストレス -フリーラジカル医学生物学の最前線-, 医学のあゆみ) 2006
- 27) 近藤宇史 : 酸化ストレスと老化. (日本医事新報, 日本医事新報社, 東京 pp 73-75) 2006
- 28) Teramoto S. 1. COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors. *Intern Med.* 2007;46:77-9.
- 29) Yamamoto H, Nagase T, Shindo T, Teramoto S, Aoki-Nagase T, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Kurihara H, Ouchi Y. Adrenomedullin insufficiency increases allergen induced airway hyperresponsiveness in mice. *J Appl Physiol.* 2007 Mar 1; [Epub ahead of print]
- 30) Yamaguchi Y, Nagase T, Tomita T, Nakamura K, Fukuhara S, Amano T, Yamamoto H, Ide Y, Suzuki M, Teramoto S, Asano T, Kangawa K, Nakagata N, Ouchi Y, Kurihara H. {beta}-defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Jan 10; [Epub ahead of print]
- 31) Teramoto S, Ishii M. Aging, the aging lung, and senile emphysema are different. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):197-8;
- 32) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ouchi Y. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J.* 2007;29(1):218-9
- 33) Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Ishii T, Ouchi Y. Improvement of endothelial function with allopurinol may occur in selected patients with OSA: effect of age and sex. *Eur Respir J.* 2007;29(1):216-7
- 34) Teramoto S, Kume H, Ishii T, Yamamoto

- H, Yamaguchi Y, Ishii M, Hanaoka Y, Ouchi Y. Reference values for 6-min walk distance in Asian adults may not be different from that of Caucasian adults. *Respirology*. 2006;11(5):669-70
- 35) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y. Nasogastric tube feeding is a cause of aspiration pneumonia in ventilated patients. *Eur Respir J*. 2006;27(2):436-437
- 36) Kume H, Teramoto S, Tomita K, Nishimatsu H, Takahashi S, Takeuchi T, Ota N, Kitamura T. Bladder recurrence of upper urinary tract cancer after laparoscopic surgery. *J Surg Oncol*. 2006;93:318-22.
- 37) 寺本信嗣. 睡眠時無呼吸症候群. *Medical Practice* 23: 178-180, 2006
- 38) 寺本信嗣. 吸入ステロイド薬の COPD 治療への可能性 HFA-134a-BDP(キュバール TM) 定期吸入の効果. *アレルギー・免疫* 13: 258-263, 2006
- 39) 寺本信嗣. COPD の長期酸素療法. *Mebio* 23: 70-81, 2006
- 40) 寺本信嗣. 長時間作用型気管支拡張薬. *COPD FRONTIER* 5: 57-63, 2006
- 41) 寺本信嗣. 呼吸機能検査 呼吸困難感の定量的評価. *呼吸* 25: 388-394, 2006
- 15) 寺本信嗣. 高齢者の肺炎. *Aging & Health* 15: 11-14, 2006
- 42) 寺本信嗣. 高齢者診療ガイドライン 呼吸器・誤嚥性肺炎. *日本老年医学会雑誌* 43: 200-202, 2006
- 43) 寺本信嗣. 睡眠呼吸障害の今後の課題 無呼吸患者における炎症性サイトカインと接着分子の上昇は動脈硬化に重要である. *日本呼吸管理学会誌* 15: 541-546, 2006
- 44) 寺本信嗣. 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 大内尉義. 新規吸入抗コリン薬の運動時呼吸困難感への効果 短時間作用型吸入薬と長時間作用型吸入薬との比較. *臨床呼吸生理* 38:15-17, 2006
- 45) 寺本信嗣. 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 大内尉義. COPD の臨床的な合併症としての胃潰瘍, 胃食道逆流, 体重減少, 骨粗鬆症などと解毒酵素遺伝子群の遺伝子多型性との関連性の検討. *臨床呼吸生理* 38:15-17, 2006
- 46) 寺本信嗣. 誤嚥による肺炎を防ぐ・治す. *日本医師会雑誌* 135: 1287-1290, 2006
- 47) 寺本信嗣. 去痰薬の効果と使い方. *日本医事新報* 4301: 85, 2006
- 48) 寺本信嗣. リハにおけるアウトカム評価尺度 Vo2 max, Borg Scale. *Journal of Clinical Rehabilitation* 15: 258-262, 2006
- 49) 寺本信嗣. 誤嚥性肺炎の病態生理. *呼吸器科* 10: 160-166, 2006
- 50) 寺本信嗣. 酸素療法はどんな疾患が対象になるの? 気管支喘息. *呼吸器ケア(冬季増刊:)* 33-39, 2006
- 51) 寺本信嗣. そこが知りたい! 呼吸困難はなぜ起こるのか. *呼吸器ケア(冬季増刊:)* 92-94, 2006
- 52) 寺本信嗣. 酸素療法はどんな疾患が対象になるの? 慢性閉塞性肺疾患. *呼吸器ケア(冬季増刊:)* 40-49, 2006
- 53) 寺本信嗣. 脳卒中後の誤嚥性肺炎予防. *分子脳血管病* 5: 531-532, 2006
- 54) 松川倫子, 寺本信嗣, 山口泰弘, 江頭正人, 山本寛, 花岡陽子, 大池裕美子, 秋

- 下雅弘, 大内尉義. 肺癌手術後患者に発症した大量の胸水を伴った非結核性抗酸菌症と考えられた老年者の 1 例. 日本老年医学会雑誌 43: 643-647, 2006
- 55) 寺本信嗣. インフルエンザと肺炎・治療 高齢者、脳血管障害の肺炎 誤嚥性肺炎を中心に. Medical Practice 23: 1963-1964, 2006
- 56) 寺本信嗣, 石井正紀, 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 滝澤美穂子, 日比慎一郎, 大内尉義. 慢性閉塞性肺疾患において長時間作用型吸入抗コリン薬の吸入前に短時間作用型  $\beta_2$  刺激薬を吸入した場合の効果の検討. 呼吸 25: 1075-1081, 2006
- 57) 寺本信嗣. 誤嚥性呼吸器疾患の診断. 呼吸器科 10: 410-416, 2006
- 58) 寺本信嗣. 老年医療における Controversy 高齢者睡眠時無呼吸症候群 (SAS) 治療は持続陽圧呼吸 (CPAP) が第一選択である (Con). 日本老年医学会雑誌 43: 738-741, 2006
- 59) 寺本信嗣. 高齢者、脳血管障害. 診断と治療 95: 76-80, 2007
- 60) 寺本信嗣, 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 石井正紀, 日比慎一郎. 高齢者肺炎の特徴 誤嚥性肺炎の位置づけ. カレントセラピー 25: 114-117, 2007
- 61) Yasuda M, Horie S. DHEA and testosterone in the elderly. N Engl J Med. 2007; 356(6): 635-6.
- 62) Yasuda M, Horie S, Steven M. Albert, Bridget Simone. The prevalence of depressive symptoms and their variables among frail aging men in New York City's Personal Care Services. The Journal of Men's health & gender. In press.
- 63) Yasuda M, Furuya K, Yoshii T, Ide H, Muto S, Horie S. Low testosterone level of middle-aged Japanese men—the association between low testosterone levels and the quality of life. The Journal of Men's health and gender. In press.
- 64) Okada H, Shirakawa T, Gotoh A, Kamiyama Y, Muto S, Ide H, Hamaguchi Y, Horie S. Enumeration of bacterial cell numbers and detection of significant bacteriuria by use of a new flow cytometry-based device. J Clin Microbiol. 2006; 44(10): 3596-9.
- 65) Takeshita T, Takeshita K, Tagawa Y, Horie S, Furui S. Ruptured pheochromocytoma presenting with acute abdomen and pulmonary edema. Intern Med. 2006; 45(15): 933-4.
- 66) Muto S, Katsuki M, Horie S. Rapid induction of skin tumors in human but not mouse c-Ha-ras proto-oncogene transgenic mice by chemical carcinogenesis. Cancer Sci. 2006; 97(9): 842-7.
- 67) Okegawa T, Odagane A, Ide H, Horie S, Nutahara K, Higashihara E. Oncological outcome of retroperitoneoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Int J Urol. 2006; 13(5): 493-7.
- 68) Kashibuchi K, Tomita K, Schalken JA, Kume H, Yamaguchi T, Muto S, Horie S, Kitamura T. The prognostic value of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenin in urothelial cancer of the upper urinary tract. Eur Urol. 2006; 49(5):

839-45.

69) Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, Yanase T : Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor Biochem Biophys Res Commun 341:192-201, 2006

70) Liu W, Liu M, Fan W, Nawata H, Yanase T : The Gly 146 Ala variation in human SF-1 gene: Its association with insulin resistance and type 2 diabetes in Chinese. Diabetes Research Clinical Practice 73: 322-328, 2006

71) Yanase T, Muta K, Nawata H: Serum concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) in oldest old Japanese women correlate with cognitive activity rather than activities of daily living Geriatrics and Gerontology International 6: 194-198, 2006

72) Yanase T, Nasu S, Mukuta Y, Shimizu Y, Nishihara T, Okabe T, Nomura M, Inoguchi T, Nawata H: Evaluation of a New Carotid Intimal Plus Medial Thickness (IMT) Measurement by B-mode Ultrasonography Using an Innovative Measurement Software, Intimascope. Am J Hypertension 19:1206-12, 2006

73) Tanaka T, Okabe T, Gondo S, Fukuda M, Yamamoto M, Umemura T, Tani K, Nomura M, Goto K, Yanase T, Nawata H: Modification of glucocorticoid-sensitivity by MAP kinase signaling pathways in glucocorticoid-induced T-cell apoptosis. Experimental Hematology

34 : 1542-52, 2006

74) Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, Yasuda K, Ishizuka T, Ueshiba H, Miyachi Y, Iwasaki T, Nakajima A, Nawata H: Changes in Serum Sex Hormone Profiles after Short-term Low-dose Administration of Dehydroepiandrosterone (DHEA) to Young and Elderly Persons. Endocr J. 2007 in press

75) 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 2007 in press

76) Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, Fox JC: Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. 2007 in press

77) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Komatsu T, Morohashi K, Hayes TB, Takayanagi R, Nawata H : Atrazine-Induced Aromatase Expression is SF-1-Dependent: Implications for Endocrine Disruption in Wildlife and Reproductive Cancers in Humans. Environmental Health Perspectives 2007 in press

78) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Hayes TB, Takayanagi R, Nawata H: Herbicide atrazine activates SF-1 direct affinity and



concomitant coactivators recruitments to induces aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophys Res Commun* 2007 in press

79) 柳瀬 敏彦: 特集 ステロイドホルモン、ステロイドホルモン受容体とメタボリックシンドローム: その他のステロイドホルモン受容体とメタボリックシンドローム内分泌・糖尿病科 21: 64-67, 2006

80) 柳瀬 敏彦: トピックス アンドロゲン受容体欠損マウスと肥満内分泌・糖尿病科 22: 543-547, 2006

81) 柳瀬 敏彦: アンドロロジー 課題と展望 アンドロゲン測定の実状と問題点内分泌・糖尿病科 23: 161-166, 2006

82) 柳瀬 敏彦: 内分泌・代謝領域における転写共役因子と疾患内分泌・糖尿病科 23: 108-114, 2006

83) 柳瀬 敏彦、岩本 晃明: 特集 ガイドラインから見た男性更年期障害の診療: ホルモン測定の意義 泌尿器外科 19: 1295-1300, 2006

84) 柳瀬 敏彦, 范 吳強: アンドロゲン受容体欠損マウスと肥満 (トピックス) 日本肥満学会雑誌 12: 172-175, 2006

85) Kinoshita S, Noguchi Y, Habuchi H, Yabushita H, Kimata K, Wakatsuki A. Effectsof heparin and chemically modified heparins on Chlamydia trachomatis serovar D infection of HeLa 229 cells in culture. *J. Aichi Med. Univ. Assoc.*, 2006: 34: 45-60.

## 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 秋下雅弘 (シンポジウム): 生物学的にみたサクセスフルエイジング. 日本 Men's

Health 医学会, 東京, 2006.11.25

2) 秋下雅弘 (シンポジウム): 「男性更年期と ED」テストステロンとメタボリックシンドローム. 日本泌尿器科学会東部総会, 東京, 2006.10.20

3) 秋下雅弘 (シンポジウム): 心血管疾患における Gender Specific Medicine 動脈硬化と性ホルモン. 日本心臓病学会学術集会, 鹿児島, 2006.9.25

4) 秋下雅弘 (受賞者講演): Aging Male の日常生活機能低下におけるアンドロゲンの役割. 日本老年医学会学術集会, 金沢, 2006.6.8

5) 秋下雅弘 (Meet the Expert): 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン. 日本老年医学会学術集会, 金沢, 2006.6.8

6) 秋下雅弘 (シンポジウム): 「Aging Male」アンドロゲンと老年病. 日本抗加齢医学会総会, 東京, 2006.5.20

7) 熊野宏昭: 心療内科の立場から: 男性更年期障害とうつ病の関係. 性差医療・医学研究会 第4回学術集会, 2007.

8) 林秀生, 樋口元, 山田思鶴, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義, 鳥羽研二. 地域在住高齢者の生活習慣病指標に対する転倒予防運動教室の効果. 第48回日本老年医学会 2006年6月 金沢

9) 山田如子, 町田綾子, 小林義雄, 田中克明, 園原和樹, 中居龍平, 神崎恒一, 鳥羽研二. 認知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48回日本老年医学会 2006年6月 金沢

10) 山田思鶴, 園原和樹, 西谷弘美, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義, 鳥羽研二. 軽度認知機能障害を有する高齢女性に対する

DHEA 補充療法の効果. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢

11) 杉山陽一, 長谷川浩, 小林義雄, 田中克明, 園原和樹, 神崎恒一, 鳥羽研二. もの忘れ外来通院中の高齢者における携帯型加速度計で測定した活動量と総合機能評価 (CGA) との関係. 第 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢

12) 神崎恒一, 杉山陽一, 三田有実子, 田中克明, 町田綾子, 馬場幸, 長谷川浩, 大荷満生, 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 48 回日本老年医学会 2006 年 6 月 金沢

13) 近藤宇史: 活性酸素と老化. (日本整形外科化学会雑誌 80(3), 日本整形外科学会, 東京 pp s11) シンポジウム 「次の百年へ」 老化と抗加齢の科学

14) 丸山 修, 岡田 弘, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井 隆, 芦沢好夫, 磯谷周治, 栗原浩司, 上山 裕, 井出久満, 武藤 智, 岡本恭行, 堀江重郎. 悪性腫瘍に対する化学療法後の無精子症患者に対する精巢精子抽出術 (TESE) の臨床的検討. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

15) 栗原浩司, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井 隆, 芦沢好夫, 磯谷周治, 丸山 修, 上山 裕, 井出久満, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. 副腎腫瘍の診断・治療における CRH テストの有用性の検討. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

16) 斉藤恵介, 西尾浩二郎, 吉井 隆, 芦沢好夫, 栗原浩司, 磯谷周治, 丸山 修, 上山 裕, 井出久満, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. MR spectroscopy を用いた限局性前立腺癌の局在診断. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

17) 武藤 智, 斉藤恵介, 西尾浩二郎, 吉井 隆, 芦沢好夫, 栗原浩司, 磯谷周治, 丸山 修, 上山 裕, 井出久満, 岡田 弘, 堀江重郎. 限局性前立腺癌に対する高密度焦点式超音波治療 (HIFU). 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

18) 上山 裕, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井 隆, 芦沢好夫, 栗原浩司, 磯谷周治, 丸山 修, 井出久満, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. 当院における女性泌尿器科手術の臨床的検討. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

19) 磯谷周治, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井 隆, 芦沢好夫, 栗原浩司, 丸山 修, 上山 裕, 井出久満, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. 前立腺発癌のリスクを持つ患者のサプリメント使用とその QOL に関する検討. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

20) 井出久満, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井 隆, 芦沢好夫, 栗原浩司, 磯谷周治, 丸山 修, 上山 裕, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. 前立腺癌における Jak kinases の発現と生物学的役割. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

21) 吉井 隆, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 芦沢好夫, 栗原浩司, 磯谷周治, 丸山 修, 上山 裕, 井出久満, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. 加齢男性の血中テストステロン, フリーテストステロン, LH, FSH 濃度と LUTS. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.

22) 常盤紫野, 西尾浩二郎, 斉藤恵介, 吉井 隆, 芦沢好夫, 栗原浩司, 上山 裕, 井出久満, 武藤 智, 岡田 弘, 堀江重郎. ADPKD におけるイコサペント酸の脈波伝播速度に対する影響. 第 49 回日本腎臓学会学術総会.

23) 栗原浩司、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、上山 裕、井出久満、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。当院における尿路結石症に対する ESWL (ドルニエ・リソトリプタ D) 単独治療での治療成績と臨床的検討。第 49 回日本腎臓学会学術総会。

24) 武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、井出久満、岡田 弘、堀江重郎。限局性前立腺癌に対する高密度焦点式超音波治療。日本アンドロロジー学会第 25 回学術大会。

25) 岡田 弘、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、井出久満、武藤 智、堀江重郎。非閉塞性無精子患者の精巣精子機能。日本アンドロロジー学会第 25 回学術大会。

26) 井出久満、中川隆史、寺戸雄一、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。前立腺癌における Jak family の発現と生物学的役割。日本アンドロロジー学会第 25 回学術大会。

27) 井出久満、中川隆史、寺戸雄一、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。前立腺癌における Tyk2 の発現と生物学的役割。第 65 回日本癌学会学術総会。

28) 堀江重郎、井出久満、中川隆史、寺戸雄一、武藤 智、岡田 弘。低侵襲前立腺癌治療における DNA damage check-point genes の発現変化。第 65 回日本癌学会学術総会。

29) 堀江重郎、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、井出久満、武藤 智、岡田 弘。management of prostatic apex of perineal radical prostatectomy and urinary

function after surgery. 第 20 回日本 Endourology・ESWL 学会総会。

30) 西尾浩二郎、常盤紫野、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。副腎骨髄脂肪腫の 2 例に関する臨床的検討。第 71 回日本泌尿器科学会東部総会。

31) 吉井 隆、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。膀胱出血をくり返した浸潤性巨大前立腺癌の 2 例。第 71 回日本泌尿器科学会東部総会。

32) 常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。泌尿器科開放性手術後脳梗塞をきたした 3 例。第 71 回日本泌尿器科学会東部総会。

33) 井出久満、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。経会陰式前立腺全摘除術後の voiding CG (DVD) による排尿評価。第 44 回日本癌治療学会総会。

34) 井出久満、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。低侵襲前立腺癌治療における DNA damage check-point genes の発現変化。第 44 回日本癌治療学会総会。

35) 斉藤恵介、常盤紫野、西尾浩二郎、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、武藤 智、岡田 弘、堀江重郎。MR spectroscopy を用いた限局

- 性前立腺癌の局在診断。第 44 回日本癌治療学会総会。
- 36) 武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、岡田 弘、堀江重郎。浸潤性膀胱癌に対する術前補助動注療法の検討。第 44 回日本癌治療学会総会。
- 37) 武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、岡田 弘、堀江重郎。限局性前立腺癌に対する高密度焦点式超音波治療 (HIFU)。第 44 回日本癌治療学会総会。
- 38) 武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、芦沢好夫、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井出久満、岡田 弘、堀江重郎。膀胱全摘後小腸利用新膀胱における排尿状態。第 44 回日本癌治療学会総会。
- 39) Hiroshi Okada, Osamu Maruyama, Satoru Muto, M Koshida, K Tatsumi, Y Odawara, Y Yamamoto, I Miyagawa, N Sofikitis, Y Mio, Shigeo Horie. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in nonmosaic Klinefelter syndrome. *European Society for human reproduction & Embryology*.
- 40) Hiroshi Okada, Osamu Maruyama, Kojiro Nishio, Keisuke Saito, Takashi Yoshii, Yoshio Ashizawa, Koji Kurihara, Shuji Isotani, Yutaka Kamiyama, Hisamitsu Ide, Satoru Muto, Shigeo Horie. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in men with postchemotherapy azoospermia. *The 101th Annual Meeting of American Urological Association*.
- 41) 安田弥子、堀江重郎、Albert SM, Simone B. 米 New York 市の 65 歳以上高齢男性における「うつ病」の頻度と危険因子の検討。第 6 回日本 Men's Health 医学会
- 42) 安田弥子、堀江重郎。男性更年期障害の現状と将来、泌尿器科の立場から：男性ホルモンの有用性。第 4 回性差医療・医学研究会。
- 43) 安田弥子、古谷久美子、吉井 隆、上山 裕、井手久満、武藤 智、堀江重郎。壮年期男性の唾液中テストステロン。第 17 回性機能東部総会
- 44) Yanase T : Symposium 17 "Steroids and Metabolic Syndrome" *Androgens and Metabolic Syndrome: Lessons From Androgen Receptor (ARKO) Mice. International Congress on Hormonal Steroids and Hormones and Cancer (Athens, Greece)* ( 2006. 9. 13-16)
- 45) Yanase T, Fan W, Takayanagi R, Nawata H : IGF1/Insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of FoxO1 with androgen receptor. 第 4 回核内レセプター国際会議 (2007. 2. 1-2 大阪)
- 46) 柳瀬 敏彦：教育セミナー 3 「アンドロゲンとメタボリックシンドローム」第 25 回日本アンドロロジー学会 (2006. 7. 16 金沢)
- 47) 柳瀬 敏彦：シンポジウム「内・外環境と生物応答」アンドロゲン受容体の機能的意義 (2006. 7. 27-28, 福岡)
- 48) 柳瀬 敏彦：シンポジウム「性腺機能低下症とホルモン補充を考える」内科医の