

立場から：男性更年期. (Anti-aging) The Ninth Lilly International Symposium (2006.10.28 札幌)

49) 江頭正人、秋下雅弘、浜 達哉、山田思鶴、鳥羽研二、大内尉義：高齢者における監視型運動療法の内臓脂肪蓄積に及ぼす効果. 日本老年医学会学術集会, 金沢, 2006.6.7

50) 中居龍平、浜 達哉、弓田 清、山田思鶴、園原和樹、鳥羽研二：認知症高齢者における脳血流量と体幹血管の動脈硬化との関係. 日本老年医学会学術集会, 金沢, 2006.6.7

51) 菊地令子、大河内二郎、高橋 泰、松林公蔵、西永正典、山田思鶴、高橋龍太郎、佐々木英忠、鳥羽研二：地域住民における転倒歴の有無による転倒危険因子の検討. 日本老年医学会学術集会, 金沢, 2006.6.8

52) 清水昌彦、山田思鶴、小林義雄、田中克明、須藤紀子、町田綾子、長谷川浩、神崎恒一、鳥羽研二：施設介護の自立度低下の性差に関する縦断研究. 日本老年医学会学術集会, 東京, 2005.6.17

53) 西谷弘美、山田思鶴、秋下雅弘、大内尉義、神崎恒一、鳥羽研二：地域在住健常高齢女性のアンドロゲン濃度に対する運動教室の効果. 日本老年医学会学術集会, 東京, 2005.6.17

54) 井上慎一郎、山田思鶴、樋口 元、長谷川浩、神崎恒一、鳥羽研二：VF 検査食と食形態の物性測定について. 日本老年医学会学術集会, 金沢, 2006.6.9

55) 山口 潔、梅田祐美、山田思鶴、浜達哉、秋下雅弘、鳥羽研二、大内尉義：地域在住高齢者における食生活習慣と認知機能、うつとの関係. 日本老年医学会学術集会,

金沢, 2006.6.9

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1.特許取得

国内特許取得及び国際特許出願手続き中  
名称「血管老化の予知因子およびその利用」(近藤)

名称「抗 C-マンノシル化ペプチド抗体及びその利用」(近藤)

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 野村和至

同上 諭 静

同上 大谷 真

同上 瀧本禎之

同上 赤林 朗

東京大学医学部附属病院 下澤達雄

早稲田大学生命医療工学研究所 吉田菜穂子

老人保健施設まほろばの郷 浜 達哉

同上 西谷弘美

杏林大学医学部 鳥羽研二

帝京大学医学部泌尿器科 安田弥子

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

「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」

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：中高年男性患者 118 名（平均 49 歳）を対象にメタボリックシンドロームとアンドロゲン濃度との関連を検討した。その結果、総テストステロン（T）濃度はメタボリックシンドローム因子数および各因子指標（血圧、脂質、血糖）、アディポネクチン濃度と関連した。T 濃度 4 分位の 1 階層低下により、メタボリックシンドローム合併リスクは 1.6 倍に増加した。閉経後女性患者 115 名（平均 57 歳）を対象に、動脈硬化の初期変化である血管内皮機能とアンドロゲン濃度との関連を検討した。その結果、DHEA-S 濃度は他の因子と独立して内皮機能と関連したが、T やエストロゲン濃度は関連しなかった。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。これらの結果から、アンドロゲン濃度の維持を図ることが老年病の予防につながることを示唆された。

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。

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 要素から成る。

今年度は、1) 中高年男性患者のアンドロゲン低下がメタボリックシンドロームと

関連するかどうか、2) 閉経後女性患者のアンドロゲン濃度が血管内皮機能と関連するかどうかを横断的に解析した。また、昨年度、中高年男性患者のテストステロン濃度は血管内皮機能と正相関することを明らかにした。今年度は、その分子機序を明らかにする目的で、培養血管内皮細胞を用い、3) テストステロンが一酸化窒素 (NO) の分泌刺激作用を有するかどうかについて検討した。

## B. 研究方法

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歳の当科外来男性患者118名 (49±11歳) を対象とした。悪性腫瘍、内分泌疾患 (糖尿病含む)、ステロイドホルモン服用者は除外したが、高血圧や高脂血症など他の生活習慣病患者は含まれる。日本のMetS診断基準に従い、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。採血およびMetS関連指標の測定は早朝空腹時に行い、血清ホルモン濃度はRIA法で測定した。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。

さらに、都内診療所で行われた老人健診を受診した男性 (65~79歳、40名) を対象に、臍レベルのCTを実施した。血清ホルモン濃度とCTから計測した皮下脂肪面積および内臓脂肪面積の関連について解析し

た。

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) 検査を当教室にて実施した115名の閉経後女性患者 (57±5歳、48-65歳) を対象とした。悪性腫瘍、内分泌疾患、ステロイドホルモン服用者は除外した。血清ホルモン濃度は、早朝空腹採血によりRIA法で測定し、FMDおよび臨床背景との関連について解析検討した。

3. 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 ( $\sim$ 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。

(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、試験への参加について本人から書面の同意を得て行った。

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

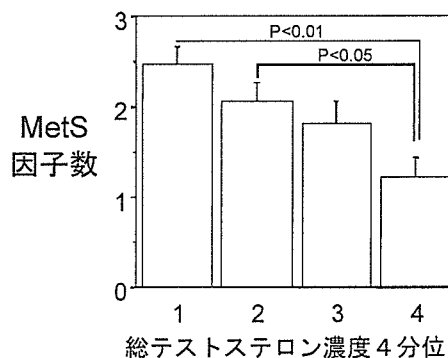


表 1. メタボリックシンドローム指標に対する総テストステロン濃度の寄与度

	従属変数	標準回帰係数	p値
肥満	Body mass index	-0.366	<0.001
	ウエスト周囲径	-0.378	<0.001
	ウエスト/ヒップ比	-0.383	<0.001
血圧	収縮期血圧	-0.315	<0.001
	拡張期血圧	-0.226	0.012
脂質	遊離脂肪酸	-0.237	0.018
	トリグリセリド	-0.207	0.026
	HDLコレステロール	0.065	0.490
	LDLコレステロール	0.001	0.992
糖代謝	空腹時血糖	-0.231	0.011
	HbA1c	-0.211	0.020
	HOMA-IR	-0.305	0.002

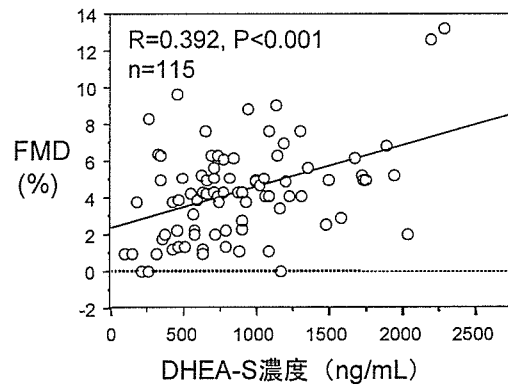
総テストステロン濃度と年齢を独立変数とし、表のいずれかを従属変数とした重回帰分析

### C. 研究結果

1. 中高年男性患者のアンドロゲン濃度とMetS: 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因子の保有数が多く、逆にMetS因子数が多いほど総テストステロン濃度は低かった。重回帰分析でも同様な結果であった。ロジスティック回帰分析では、年齢調整しても、総テストステロン濃度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テストステロン濃度と関連するかどうかを検討した(表1)。年齢調整するために重回帰分析で検討したところ、総テストステロン濃度はHDLコレステロールを除くすべての項目に対して有意な決定変数であった(LDLコレステロールは本来MetSとは独立した動脈硬化危険因子である)。つまり、総テストステロン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

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。



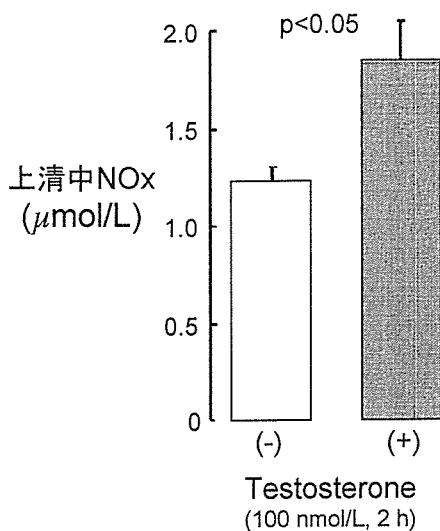
う結果であった。

さらに、健診を受診した高齢男性の解析では、総T濃度は、臍レベルのCTで測定した内臓脂肪面積と強く相関するが( $R=-0.406, P<0.01$ )、皮下脂肪面積とは有意な相関は示さなかった( $R=-0.199, P=0.22$ )。

2. 閉経後女性患者のアンドロゲン濃度と血管内皮機能: 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)。

3. テストステロンのNO分泌刺激作用: 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3)。内皮型NO合成酵素

図3. テストステロンによるNO分泌刺激作用.



(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。テストステロンによるeNOS活性化は、アンドロゲン受容体拮抗薬Nilutamideの同時添加により減弱したことから、少なくとも一部はアンドロゲン受容体を介する作用と考えられた。eNOSの上流シグナルとしてErkとPI3/Aktについて検討したところ、テストステロンは両方の経路を活性化することがわかった。両経路の阻害薬(PD98059およびWortmannin)を用いた実験では、それぞれテストステロンによるeNOS活性化が抑制されたことから、両経路ともeNOS活性化に関与すると考えられた。

#### D. 考察

中高年男性におけるアンドロゲン濃度の低下は、動脈硬化性疾患の発症やその危険因子と関連することがいくつかの疫学研究により明らかにされている。昨年度の研究報告で我々も、男性会社員におけるDHEA-S低値が空腹時血糖やヘモグロビンA1c、

LDLコレステロールの高値と関連すること、中高年男性患者におけるテストステロン濃度の低下が内皮機能障害に関連していることを報告した。今年度はさらに、中高年男性患者におけるテストステロン濃度の低下が、メタボリックシンドロームとそのコンポーネントである血圧高値、脂質異常、高血糖、さらに上流因子である腹部肥満や内臓脂肪蓄積と関連していることを明らかにした。

中高年男性を対象としたこれら一連の研究により、テストステロンあるいはDHEA-Sといったアンドロゲン濃度の低下が生活習慣病や動脈硬化に各ステップで関わることがわかった。これに対して、どの段階でアンドロゲン補充療法を行うのがよいかは今後の検討課題である。日本泌尿器科学会・日本Men's Health医学会「LOH症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会が作成した診療手引きによると、血中遊離テストステロン濃度8.5 pg/mL(20歳代の平均-2標準偏差に該当)を正常下限、11.8 pg/mL(若年成人の70%値)未満も低下傾向群として有症状・所見の場合に治療を考慮するとしている。実際の治療効果、特に高齢男性における効果については不明であり、今後本研究でも明らかにしていきたい。

男性と異なり、閉経後女性患者ではテストステロンでもエストラジオールでもなくDHEA-S濃度が血管内皮機能と相関した。この点は、昨年度報告したように日常生活機能とアンドロゲン濃度との関連についても同様で、虚弱高齢男性ではテストステロンが、虚弱高齢女性ではDHEA-SがADLなどの日常生活機能と関連した。したがって、男女でアンドロゲン濃度のみならず、アン

ドロゲンの役割も異なると考えられる。

アンドロゲンの作用に関する基礎研究として、今年度はテストステロンのeNOS活性化/NO合成作用を明らかにした。この研究は、昨年度報告した中高年男性患者におけるテストステロン濃度と血管内皮機能との関連を受けたものであるが、テストステロンの血管内皮機能改善作用を直接証明しただけでなく、分子機序としてアンドロゲン受容体からPI3K/Akt系およびErk系を介したeNOS活性化をも示した点、生物学的に意義があると思われる。この作用機序は、細胞膜のエストロゲン受容体を介したエストロゲンによるeNOS活性化と類似性が高く興味深い。

#### E. 結論

1) 中高年男性患者の総テストステロン濃度はメタボリックシンドロームおよびその構成要素と関連する。2) 閉経後女性患者のDHEA-S濃度は血管内皮機能と独立した関連を示す。3) テストステロンはアンドロゲン受容体を介して血管内皮細胞におけるNO合成を促進する。

#### 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.

## 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

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

野村和至

同上

諭 静

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 DHEA、コルチゾールと視床下部-下垂体-性腺系の関係」

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

研究要旨：【目的】視床下部-下垂体-副腎系（HPA 系）の亢進は視床下部-下垂体-性腺系（HPG 系）を抑制するといわれているが、dehydroepiandrosterone（DHEA）やテストステロンの分泌が加齢に伴う変化の途上であり、かつ、HPA 系の亢進が予測される中高年期の男性うつ病患者において、DHEA やコルチゾールのそれぞれがゴナドトロピンやテストステロンに与える影響はいまだ評価されていない。本研究では、中高年男性うつ病患者を対象として HPA 系と HPG 系との関連を横断的に検討することを目的とした。【方法】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 10 時の間に、唾液採取および静脈血採血が行い、血液 total testosterone (T)、luteinizing hormone (LH)、follicle stimulating hormone (FSH)、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)、唾液コルチゾールを測定した。つづいて、Beck depression inventory (BDI) が施行され、心療内科医師により、Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) を用いた、大うつ病エピソード、気分変調性障害、軽躁エピソードに関する構造化面接が行われた。【結果】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:  $\beta = -0.313$ ,  $p < 0.05$ )。【結論】中高年男性うつ病患者では、コルチゾールだけでなく、DHEA-S も、精巣レベルで HPG 系を抑制する。下垂体レベルでも、DHEA-S が低下している 66 歳超の old-age 群で、DHEA-S は HPG 系を抑制し、コルチゾールは HPG 系を亢進させるとも考えられた。



## A. 研究目的

うつ病患者では、HPA 系が亢進することにより、dehydroepiandrosterone (以下、DHEA) およびコルチゾールの分泌が上昇し、寛解すると正常値に戻るとする報告がある<sup>1)</sup>。一方、加齢に伴って DHEA や男性におけるテストステロンの分泌は低下することが知られている。さらに、視床下部-下垂体-副腎系 (以下、HPA 系) の亢進は視床下部-下垂体-性腺系 (以下、HPG 系) を抑制するといわれている<sup>2)</sup>。

しかし、DHEA やテストステロンの分泌が加齢に伴う変化の途上にあり、かつ、HPA 系の亢進が予測される中高年期の男性うつ病患者では、DHEA・コルチゾール・ゴナドトロピン・テストステロンの相互の関係、DHEA やコルチゾールのそれぞれがゴナドトロピンやテストステロンに与える影響、これらの年代による差異ははまだ評価されていない。これらを検討することは、中高年期の男性うつ病患者の病態メカニズムの解明に寄与するものと考えられる。そこで本研究では、中高年男性うつ病患者を対象として HPA 系と HPG 系との関連を横断的に検討することを目的とした。

## B. 研究方法

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 (5 ml) が施行され、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が行なわれた。

唾液採取および静脈血採血の後に、抑うつを評価する Beck depression inventory (以下 BDI) が施行され、つづいて、心療内科医師により、Mini International Neuropsychiatric Interview (以下 MINI) を用いた、大うつ病エピソード、気分変調性障害、軽躁エピソードに関する構造化面接が行われた。

(血液・唾液中濃度の測定)

血清 LH, FSH は CLIA 法で、血清 DHEA-S, T は RIA 法で測定された (測定: 三菱化学ビーシーエル)。

唾液コルチゾールは LC-MS/MS 法で測定された (測定: 帝国臓器製薬メディカル)。

(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した。さらにいつでも研究参加を中止できることも強調した。

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、対象者の個人情報、本研究結果の報告の際には公表しない。

## C. 研究結果

### 1. 被験者の特徴

#### ①研究参加時の診断名：

大うつ病性障害 11 名(軽～中等症 1 名、部分寛解 5 名、完全寛解 5 名)

双極Ⅱ型障害 最も新しいエピソードが大うつ病 4 名(軽～中等症 2 名、部分寛解 1 名、完全寛解 1 名)

気分変調性障害 1 名

②年齢：64.5±8.7 歳 (mean±SD)

③罹病期間：6.4±4.3 年

④BDI 得点：13.9±7.4 点

⑤16 名全員、抗うつ薬または抗不安薬・睡眠薬を内服中であったが、スルピリドやメジャートランキライザーを服用中の者は含まれていなかった。

### 2. 群間比較

全被験者の年齢と HPG 系ホルモンの血液中濃度の関係を見る (fig.1) と、65 歳以下と 65 歳超で、HPG 系ホルモンのホルモンバランスが異なっていることが予想された。

そのため、65 歳以下の middle-age 群 (9 名) と 65 歳超の old-age 群 (7 名) の 2 群に分けて、2 群の群間比較 (Mann-Whitney

の U 検定) を行った。

old-age 群は middle-age 群と比較し、

① 有意に LH が高い。[7.06 (1.52-10.44) mIU/ml vs 3.62 (1.31-4.88) mIU/ml [median(min-Max)]] (p<0.05)

② 有意ではないが T が高い傾向あり。[5.43 (3.08-9.33) ng/ml vs 3.52 (2.64-4.75) ng/ml] (p=0.09)

③ BDI スコアには有意差はない。[17 (5-28) 点 vs 11 (4-21) 点]

④ 唾液コルチゾールに有意差はない。[2177 (941-4264) pg/ml vs 1908 (347-3571) pg/ml]

⑤ 有意に DHEA-S が低い。[69 (38-207) μg/ml vs 142 (74-247) μg/dl] (p<0.05)

以上より、middle-age 群と old-age 群では、抑うつ症状には差がないにも関わらず、明らかにホルモンバランスが異なるものと考えられた。よって、以後、全対象者での解析に加え、年代別の解析も試みた。

3. 唾液コルチゾールと LH, FSH との関係  
全体では、コルチゾールは、LH と有意ではないが正に相関する傾向が認められ (r=0.496, p=0.051)、FSH と有意な正の相関を認めた (r=0.597, p<0.05)。

middle-age 群 (fig 2,3) では、コルチゾールと LH, FSH との関連は認められなかったが、old-age 群 (fig 4,5) では、コルチゾールは、下垂体レベル (少なくとも FSH) で HPG 系と正の相関を認めた。

4. DHEA-S と LH, FSH との関係

全体では、DHEA-S と LH, FSH との関連は

認められなかった。

middle-age 群 (fig 6, 7) では、DHEA-S と LH, FSH との関連は認められなかった。

old-age 群ではコルチゾールと FSH との間に関連が認められており、DHEA-S とゴナドトロピンとの関係を検討する際には、この関係の存在を無視できないと考えられたため、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 (fig. 8) をすると、

唾液コルチゾール:  $\beta = 1.179$ ,  $p < 0.001$

DHEA-S:  $\beta = -0.378$ ,  $p < 0.05$

と、DHEA-S は、FSH と有意な負に相関が認められた。

また、old-age 群に対し、LH 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行っても、

唾液コルチゾール:  $\beta = 0.881$ , N.S.

DHEA-S:  $\beta = -0.403$ , N.S.

と、有意ではないが、DHEA-S と LH は、負の関係にあることが示された。

#### 5. DHEA-S、唾液コルチゾールと T の関係

全体に対し、T を従属変数、LH、DHEA-S、コルチゾールを説明変数として重回帰分析 (fig. 9) をすると、

LH:  $\beta = 0.893$ ,  $p < 0.001$

DHEA-S:  $\beta = -0.363$ ,  $p < 0.01$

唾液コルチゾール:  $\beta = -0.313$ ,  $p < 0.05$

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。

また、middle-age 群では、同様の重回帰分析で有意な相関は認められなかったが、old-age 群のみで、同様の重回帰分析を行

うと、

LH:  $\beta = 1.272$ ,  $p < 0.01$

DHEA-S:  $\beta = 0.006$ , N.S.

唾液コルチゾール:  $\beta = -0.833$ ,  $p < 0.05$   
と、LH で有意な正の相関を認め、唾液コルチゾールで有意な負の相関を認めたが、DHEA-S は有意な相関を認めなかった。

#### D. 考察

本研究の結果から、middle-age 群 (48-65 歳) の男性うつ病患者と old-age 群 (67-77 歳) の男性うつ病患者では、HPA 系とゴナドトロピンの関係において異なるプロファイルを持つことが示唆された。すなわち、下垂体レベルで HPG 系を抑制する DHEA-S が低下している old-age 群では、コルチゾールが下垂体レベルで HPG 系 (少なくとも FSH) を亢進させていることが予測された。

また、今回の男性うつ病患者全体 (48-77 歳) においては、DHEA-S、コルチゾールともに精巣レベルで HPG 系を抑制することが示唆された。

我々が知る限り、コルチゾールと HPG 系との関係と、DHEA-S と HPG 系との関係をそれぞれ同時に検討した報告はない。中高年のうつ病患者において、DHEA-S が下垂体レベルおよび精巣レベルでともに HPG 系を抑制する可能性が、本研究にて初めて示唆された。

DHEA-S が HPG 系を抑制する機序は不明である。DHEA-S が他のホルモンに変換されることにより作用を発揮している仮定す

ると、少なくとも DHEA に変換された後に、Testosterone や Estradiol 等のホルモンに変化されなければならない<sup>1)</sup>。しかし、妊婦以外の場合、体内で DHEA-S が DHEA に変換される機序は想定しにくく<sup>4)</sup>、DHEA-S は、他の物質に変換されることなく作用を発現しているものと考えられる。

DHEA-S には、 $\sigma$  受容体に対する作用があるとの報告<sup>5) 6)</sup>がある。 $\sigma$  受容体は、下垂体および精巣とともに存在しており<sup>7)</sup>、オピオイドを含めた  $\sigma$  受容体への作用を持つ物質が、LH<sup>8) 9) 10)</sup> や T<sup>10)</sup> の産生を変化させたとの報告もある。DHEA-S 自身が、直接、下垂体、精巣の  $\sigma$  受容体に作用することにより、HPG 系を抑制しているという機序が、もっとも想定しやすいものと考えられる。

一方、コルチゾールは、これまで、一般的に、健常者では下垂体レベルおよび精巣レベルとともに、HPG 系を抑制すると言われている<sup>2)</sup>。これは、コルチゾールが、精巣レベルで HPG 系を抑制しているという本研究の結果を支持するものであるが、DHEA-S が低下している old-age 群では、コルチゾールが下垂体レベルで HPG 系を、むしろ亢進させているという結果とは矛盾する。これらの従来報告は、HPA 系の変化や DHEA-S の変化が想定されない健常者における結果に基づくものであり、本研究との単純な比較はできないが、DHEA-S が消失していると考えられる Addison 病を含めた副腎不全の患者に関する報告<sup>11) 12)</sup>では適度なコルチゾールの負荷により LH,

FSH ともに上昇しており、DHEA-S が低下している状況下でコルチゾールが下垂体レベルで HPG 系を亢進させるという本研究の結果を支持するものと考えられた。

本研究の限界としては、対象者数が少数であったこと、そして、健常中高年男性との比較を欠いているため、うつ病の罹患やその治療が HPA 系、HPG 系、これらの関係に与える影響を検出できなかったことがあげられる。

#### E. 結論

中高年男性うつ病患者では、コルチゾールだけでなく、DHEA-S も、精巣レベルで HPG 系を抑制する。DHEA-S は、66 歳以上の old-age 群で、下垂体レベルでも、HPG 系を抑制するものと考えられるが、コルチゾールは、DHEA-S が低下している old-age 群では、むしろ下垂体レベルで HPG 系を亢進させるものと考えられた。

今後は、閉経後女性うつ病患者に対して、同様の調査を行う予定である。現在のところ、10 名の被験者のリクルートが終了している。

#### 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 なし
2. 学会発表

1) 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

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

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科 大谷 真  
同上 瀧本禎之  
同上 赤林 朗  
東京大学医学部附属病院 下澤達雄  
早稲田大学生命医療工学研究所 吉田菜穂子

I. 参考文献

- 1) Fabian TJ, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biol Psychiatry* 2001; 50(10): 767-74.
- 2) Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav* 1994; 28(4): 464-76.
- 3) Labie F, et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? *J Endocrinol* 2005; 187: 169-196.
- 4) Hammer F, et al. No evidence for hepatic dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA) to DHEA - in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90; 3600-3605
- 5) Monnet FP, et al. Neurosteroids, via  $\sigma$  receptors, modulate the [ $^3$ H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 3774-3778
- 6) Monnet FP, Maurice T. The  $\sigma$ 1 protein as a target the non-genomic effects of neuro(steroid): molecular, physiological, and behavioral aspects. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 93-118.
- 7) Wolfe SA, et al.  $\sigma$ -receptor in endocrine organs: identification, characterization, and autoradiographic localization in rat pituitary, adrenal, testis, and ovary. *Endocrinology* 1989; 124: 1160-1172.
- 8) Stojilkovic SS, et al. Receptors and secretory action of  $\sigma$ /phencyclidine agonists in anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1987; 121: 2044-2054.
- 9) Blank MS, et al. Inhibition of luteinizing hormone release by morphine and endogenous opiates in cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1986; 118: 2097-2101.
- 10) Yilmaz B, et al. Influence of chronic morphine exposure on serum LH, FSH, testosterone levels, and testicular weight in the developing male rat. *Arch Androl* 1999; 43: 189-196.

11) Hangaard J, et al. Pulsatile luteinizing hormone secretion in patients with Addison's disease. impact of glucocorticoid substitution. J Clin Endocrinol Metab 1998, 83: 736-743.

12) Vierhapper H, et al. Gonadotrophin-secretion in adrenocortical insufficiency: impact of glucocorticoid substitution. Acta Endocrinol (Copenh) 1982; 101:580-585.

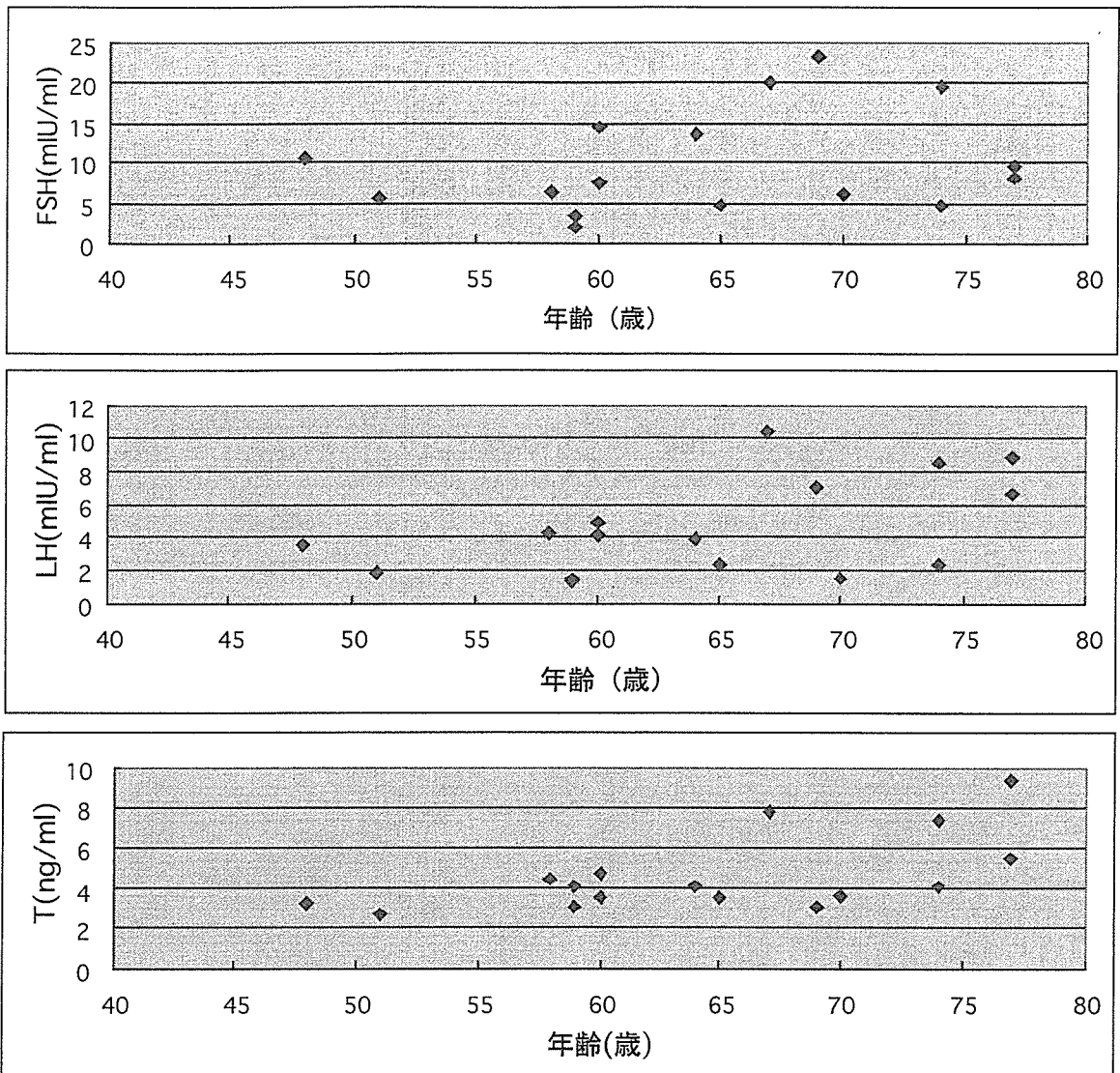


fig.1 年齢と視床下部-下垂体-性腺系ホルモンの血液中濃度との関連

(FSH: follicle stimulating hormone, LH: luteinizing hormone, T: total testosterone)

fig2.唾液コルチゾールと血清FSHの  
middle-age群

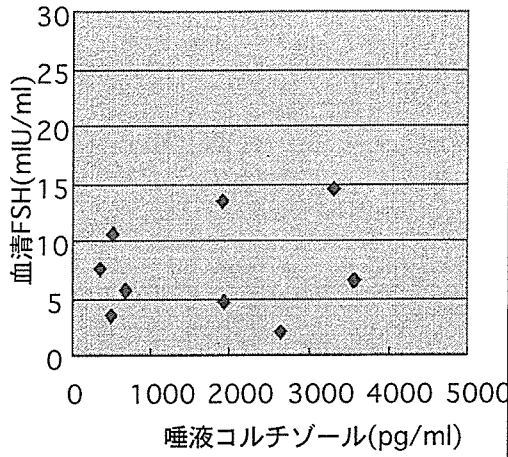


fig3.唾液コルチゾールと血清LHの  
middle-age群

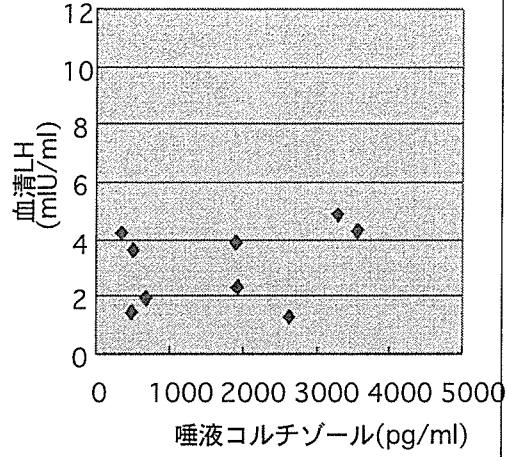


fig4.唾液コルチゾールと血清FSHの  
old-age群

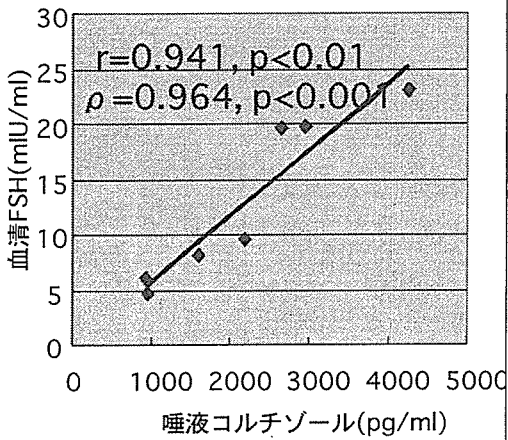
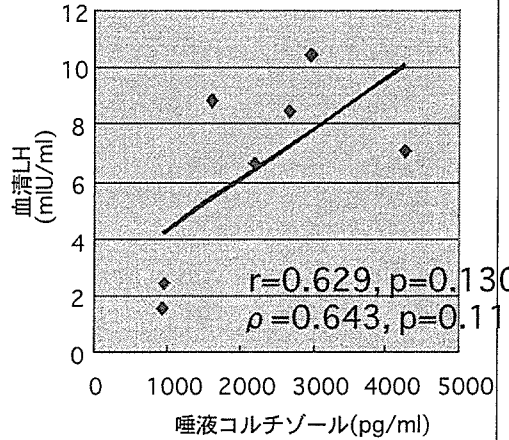


fig5.唾液コルチゾールと血清LHの関  
old-age群





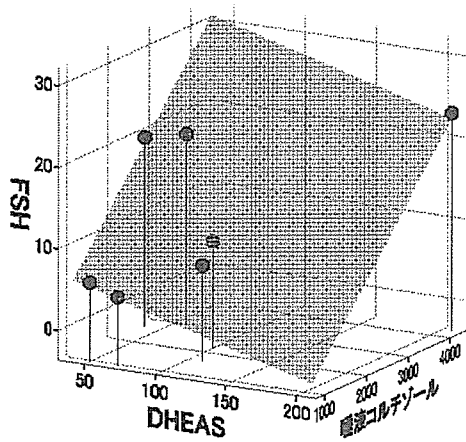
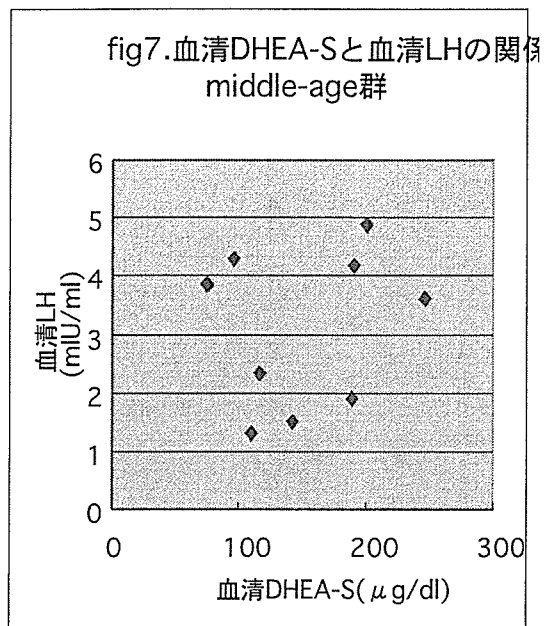
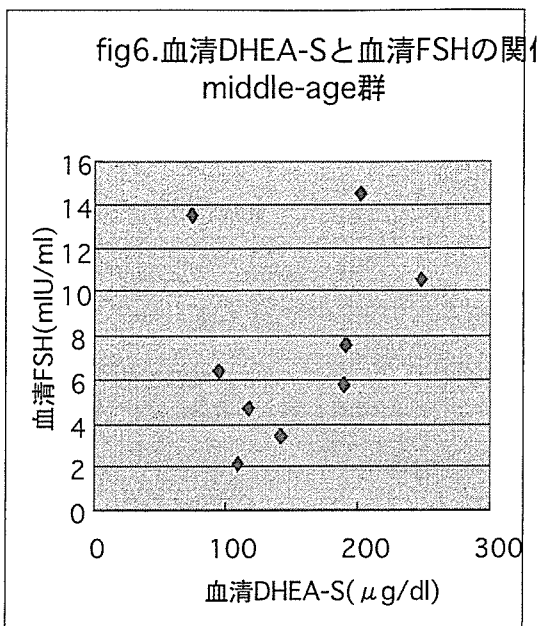


fig8. old-age群でのDHEA-S, 唾液コルチゾールとFSHの関係

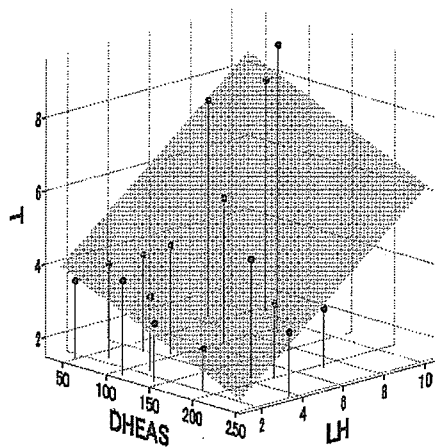


fig9. middle-age群+old-age群でのDHEA-S, LHとTの関係

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」

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、虚弱などの老年期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男性患者 153 名（平均年齢 76.3±7.3 歳）を対象として、総合的機能と遊離テストステロン (fT)、DHEA-S との関連について横断的・縦断的に検討した。横断的には fT は BADL、IADL、HDS-R、MMSE、Vitality index (VI) との間に正相関の傾向を認めた。しかしながら、fT は各種機能の 1 年間の経年変化との間には全く関連を認めなかった。DHEA-S と各種機能、もしくはその経年（1 年後）変化との間には相関は認められなかった。以上より、認知機能低下が認められる高齢男性において、血中遊離テストステロンの低下は、認知機能、ADL、意欲の低下と関連し、これは 1 年程度の短期効果ではなく、長年にわたる喪失効果によるものと推察される。

A. 研究目的

加齢に伴う男性ホルモンの低下は、うつ症状などの男性更年期障害や肥満、高脂血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期疾患と関係することが指摘されている。

昨年度、杏林大学医学部高齢医学物忘れ外来通院中の男性患者において、遊離テストステロン (fT) と認知機能 (MMSE, HDS-R) との間に正の相関が認められることを報告した。本年度は、認知機能を含む総合的機能と血中アンドロゲン濃度との関係について、縦断的（血中アンドロゲン濃度と総合的機能の経時変化との相関）解析を行った。

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）。

測定項目：free testosterone (fT)、dehydroepiandrosterone-sulphate (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)（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 つの連続変数の相関は Pearson の相関係数を求めて検定し、 $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

fT, DHEA-S の平均値（±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。また、総合的機能評価の

指標として、BADL、IADL、HDS-R、MMSE、GDS-15、VIの平均値（±標準偏差）は各94±11、3.5±1.4、19.0±5.8、21.5±5.4、5.3±3.3、8.7±1.4であり、1年後の変化量はそれぞれ、-4.6±11.5、-0.38±1.19、-0.44±3.97、-0.03±3.47、-0.44±2.56、0.23±1.39であった。

各種機能とfT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、もしくはその経年(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。

#### 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、動脈硬化性疾患、認知症など、高齢者の機能低下に結びつく可能性が指摘されている。昨年の報告で、遊離テストステロン(fT)と認知機能(MMSE、HDS-R)との間には正の相関が認められることを報告した。本年は、症例数を増やして(男性105例→153例)、血中アンドロゲン濃度と各種機能との關係を、横断的・縦断的に解析した。横断的調査の結果、昨年同様、fTと認知機能(HDS-R、MMSE)との間に相関傾向が認められたほか、ADLの

指標(BADL、IADL)との間に弱いながら相関傾向が、また、意欲の指標(VI)との間に有意な正相関が認められた。しかしながら、各指標の1年間の経年変化と、fTとの間には全く相関は認められなかった。この結果を解釈すると、fTは、うつを除く高齢者の機能(ADL、認知、意欲)低下と関連するが、fTの効果は短期間で表れるのではなく、おそらく長年の経過によって表出するのではないかと推測される。今後、1年以降の経年変化についても解析する必要がある。

一方、副腎性アンドロゲンであるDHEA-Sは横断的にも縦断的にも、各種機能とは関連しないことが示され、この結果は昨年と同様であった。

#### E. 結論

認知機能低下のある高齢男性において、血中遊離テストステロンの低下は、認知機能、ADL、意欲の低下と関連するが、これは1年程度の短期効果ではなく、長年にわたる喪失効果によると推測される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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*. 2007;191:281-289.

3. 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*. 2006;98:1024-31.

4. 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.

5. 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ククリアランス推定式の比較検討. *日老医誌*. 2007 In Press

6. 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

7. 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

## 2. 学会発表

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

## 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