

た。

一方、骨代謝マーカーである Intact osteocalcin (骨形成マーカー)及び NTX (骨吸収マーカー)には全体として有意の変動を認めなかった。

#### D. 考察

今回、日本人中高年男性7名(2名は軽症糖尿病あり)における6か月間のDHEA服用試験において、血液一般、血液生化学等の変動において有意の副作用を認めなかった。また、前立腺癌マーカーのPSAについても正常範囲内での変動で、また血中T値の変動パターンとの関連性も認めなかった。DHEA服用後、血中DHEA、DHEA-Sの有意上昇を確認し得たことから、多少の個人差はあるとしても試験期間を通じて良好な服用コンプライアンスが確認できた。一方、前立腺刺激作用が懸念される血中T値については全体として有意変動を認めず、若干の上昇を認めた2例においてもPSAの上昇は認められなかった。一方、パイロットスタディのDHEA 50mg短期投与時には上昇を認めた血中E2並びにIGF-1は今回の25mg、6か月投与の検討の範囲内では有意変動を認めなかった。血中IGF-1は何れの週でも上昇傾向を認めたが、いずれも有意変動ではなかった(表1)。DHEA 50mg投与時の血中IGF-1の上昇は、他の研究でも報告されており<sup>4)</sup>、加齢に伴う血中IGF-1の低下(ソマトポーズ)をDHEA投与で一石二鳥的に補うためにはDHEA 25mgでは不十分である可能性も考えられる。今後、検討例数の増加を待って、再検討の必要がある。また、今回、例数が少ないこともあり帰結はできないが、脂質、糖

代謝、インスリン感受性指標(HOMA指数)、leptin、adiponectin、骨代謝等のマーカーに関してはDHEA服用前後で全体として明瞭な変動パターンは認められなかった。動物実験や*in vitro*での成績を中心にDHEAにはインスリン感受性の改善を基盤とした耐糖能の改善効果が報告されている<sup>7), 8)</sup>。我々自身もDHEA短期投与前後の被験者全員の血中DHEA濃度とHOMA指数を単純プロットすると逆相関の関係にあることを見出しており<sup>5)</sup>、今後、より詳細な検討を行なう予定である。今回、25mg DHEAの長期服用により唯一、動脈硬化マーカーの血中可溶性VCAM-1濃度の有意低下を認めた。今後、*in vitro*での検討も含め、さらなる解析に値すると考えられた。いまだ本研究はQOL評価も含めて、現在、進行中であり、近い将来、さらなる解析結果を報告したい。

#### E. 結論

中高年男性へのDHEA 25mg、6か月間の服用試験を施行した。有意な副作用を認めず、血中DHEA、DHEA-S濃度の上昇を確認した、また種々の血中マーカーの中では可溶性VCAM-1の有意低下を認めた。

#### F. 関連文献

- (1) Nawata H, Yanase T, Goto K et al. ; Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. Mech Ageing Dev 123:1101-1106, 2002
- (2) Roth GS, Lane MA, Ingram DK et al.: Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science 297:811, 2002
- (3) 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
- (4) Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS:

Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1360-7, 1994

(5) Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al.; Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:4279-4284, 2000

(6) Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T et al. : 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

(7) Aoki K, Saitoh S, Mukasa K et al.: Dehydroepiandrosterone suppresses elevated hepatic glucose 6-phosphatase and fructose 1, 6-bisphosphatase activities un C57BL/Ksj-db/db mice; comparison with troglitazone. *Diabetes* 48: 1579-85, 1999

(8) Ishizuka T, Kaita K, Miura A et al. : DHEA improves glucose uptake via activation of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol* 276, E196-204, 1999

G. 健康危険情報: なし

H. 研究発表

1.論文発表

(1) 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

(2) 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

(3) 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

(4) 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

(5) 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

(6) 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

(7) 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

(8) 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

(9) 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

(10) 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

(11) 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

(12) 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

(13) 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

(14) 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

(15)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

(16)柳瀬 敏彦, 范 呉強: 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

I. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

## 2.学会発表

(1) 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)

(2) 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)

(3) 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)

(4) 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)

(5) 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」

3 内科医の立場から: 男性更年期

(Anti-aging) The Ninth Lilly International Symposium (2006.10.28 札幌)

「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」

分担研究者 山田思鶴 老人保健施設まほろばの郷 施設長

研究要旨：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、12例）を実施し、非補充の対照群16例と比較検討した。1）投与群ではDHEA濃度（ $2.4 \pm 1.4$  から  $4.1 \pm 2.1$  ng/ml）、DHEA-sulfate濃度（ $632 \pm 152$  から  $1726 \pm 875$  ng/ml）は増加したが、対照群では変化なかった。2）対照群ではHDSRが $22 \pm 8$ 点から $20 \pm 7$ 点、MMSEが $23 \pm 5$ 点から $21 \pm 6$ 点と有意に低下したのに対し、投与群ではHDSRが $22 \pm 6$ 点から $24 \pm 6$ 点と有意な増加を示し、MMSEは $25 \pm 5$ 点から $25 \pm 4$ 点と変化なかった。DHEA補充療法により問題となる有害事象はみられなかった。

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。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。

副腎由来アンドロゲンの Dehydroepiandrosterone (DHEA) は、力価が弱く有害作用の危険が少ないため、欧米では抗老化サプリメントとして用いられる他、認知機能改善効果も報告されている。我々は、虚弱高齢女性における血清 DHEA 濃度の低下が認知機能障害や日常生活障害と関連することを示しており、高齢女性の認知機能に対する少量 DHEA 投与の効果を検討する目的で、6ヶ月間の非ランダム化オープン比較試験を行った。今年度は、昨年度の研究報告から症例を増やして、ホルモン濃度や ADL など総合的機能評価の観点から解析した結果を報告する。

B. 研究方法

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 $82 \pm 6$ 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ヶ月間行った。投与前、投与

表 1. 開始時の症例背景

	対照群	DHEA群
症例数	16	12
年齢 (歳)	83±6	82±6
HDS-R	21±6	20±6
MMSE	23±5	24±4
Barthel index	89±6	89±13
Vitality Index	9.9±0.3	9.8±0.6
GDS15	6.7±4.0	7.0±4.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4±3.0	22.0±2.4
血清Alb (g/dl)	4.2±0.3	4.3±0.3

データはmean±SD. いずれも有意差無し.

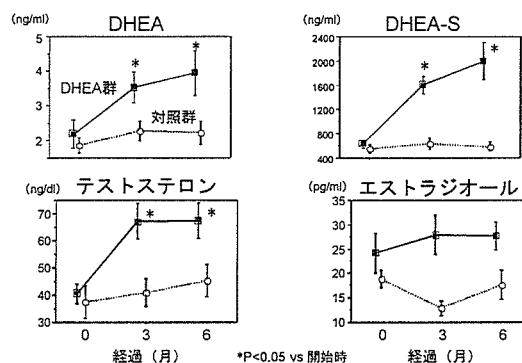
3 か月後、6 か月後に血液検査（早朝空腹時）と日常生活機能評価を実施した。血液検査では、総および遊離テストステロン、DHEA(S)、エストラジオール、血算、一般生化学（脂質含む）、空腹時血糖、HbA1c、インスリンを測定した。日常生活機能としては、Geriatric Depression Scale、Barthel index、手段的 ADL (Lawton)、認知機能（HDS-R および Mini-mental state examination）、Vitality index を測定した。対照として、DHEA 非投与の女性 16 名（81～89 歳、平均 83±6 歳）に同様な評価を行った。

（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。

### C. 研究結果

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（表 1）。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（図 1）。補充療法群の治療前と6か月後の比較では、DHEA-S 濃度（632±58ng/mL から 1998±306 ng/mL,  $p<0.01$ ）のみならず、総テストステロン

図1. DHEA補充療法によるホルモン濃度の変化



（42.5±4.0ng/dL から 68.3 ± 6.6ng/dL,  $p<0.01$ ）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（23.5±3.4pg/mLから26.8±2.9pg/mL）。

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 2）。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。

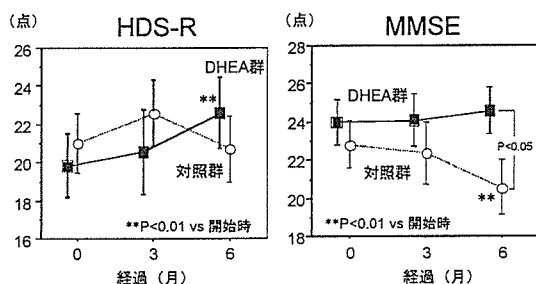
その他の日常生活機能では、Barthel Indexが対照群で6か月間に有意に低下し、その結果、終了時には補充療法群に比べて有意に低値であった。手段的ADL、GDS、Vitality Indexには群間の有意差や6か月間の有意な変化はみられなかった。

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

### D. 考察

我々はこれまでに、虚弱高齢男性におけるテストステロン濃度の低下が日常生活機

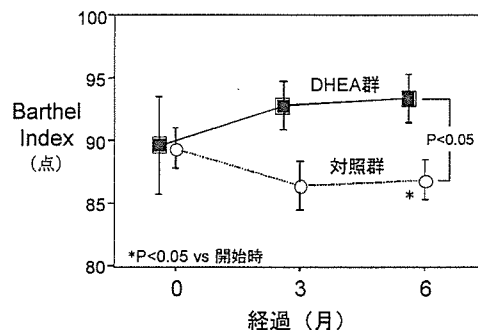
図 2. DHEA補充療法による認知機能の変化



能の全般的低下、さらには生命予後の悪化つながることを明らかにした。また、本研究の昨年度報告書で、虚弱高齢男性に対するテストステロン補充療法が軽度認知機能障害を改善したことを報告した。一方、虚弱高齢女性では、テストステロンやエストロゲンではなくDHEA濃度が認知機能やADLと関連することを我々は明らかにしており、虚弱高齢女性の生活機能増進のためのホルモン補充療法としては、DHEA補充が適当ではないかと考えている。

今回の報告は、昨年度の少数例の研究結果に症例を追加し、詳しい解析を行ったものである。その結果を要約すると、1) DHEA群ではDHEA、DHEA-S、総テストステロン濃度は基準値の範囲内で増加した。E2濃度に有意な変化はなかった。2) HDS-Rは、対照群で変化しなかったのに対し、DHEA群では有意に増加した(平均2.6点)。一方、MMSEは対照群で有意に低下した(平均2.2点)のに対し、DHEA群では変化しなかった。3) 下位項目では、言語の流暢性、遅延再生、場所の見当識に対して、DHEA補充の効果がみられた。4) Barthel Indexは、対照群で有意に低下したのに対し、DHEA群では変化しなかった。5) Vitality Index, GDSには両群とも有意な変化はなかった。6) DHEA群に自覚的有害作用や肝障害など臨床検査値異常はみられ

図 3. DHEA補充療法による基本的ADLの変化



なかった。

このように、虚弱高齢女性に対する6か月間のDHEA補充療法は、認知機能だけでなく、ADLも改善する効果があった。

無作為に補充療法と対照群とを割り付けた訳ではないので、潜在的な交絡因子が否定できない。できれば無作為比較試験により今回の結果を確認するべきであろう。また、少なくとも、開始時の背景をマッチさせるべく、次年度以降にテストステロンの対照を多く組み入れていく必要がある。

## E. 結論

虚弱高齢女性に対する少量のDHEA補充療法により、認知機能およびADLが改善される可能性がある。今後、無作為比較試験および大規模試験の実施が望ましい。

## 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)  
該当なし

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 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

2) 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。日本老年医学会学術集会，金沢，2006.6.7

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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。日本老年医学会学術集会，金沢，2006.6.9

8) 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

9) 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。)

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 秋下雅弘

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

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

「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」

分担研究者 若槻 明彦 愛知医科大学産婦人科 教授

研究要旨：

閉経後ホルモン補充療法を施行する際にエストロゲンに併用する合成型プロゲステンにはテストステロン作用があり、エストロゲンの抗動脈硬化に相殺的に作用する可能性がある。今回、閉経後女性にエストロゲン単独群とエストロゲンに酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)を 2.5 あるいは 5.0mg 併用投与する 3 群に分別し、脂質濃度、血管内皮機能を投与前後測定した。MPA の併用は MPA の用量依存的に HDL コレステロールと血管内皮機能に抑制的に作用したことから、MPA のテストステロン作用がエストロゲンの抗動脈硬化作用に相殺的に作用する可能性が明らかになった。

A. 研究目的

閉経後のエストロゲン濃度の低下は LDL や TG の増加など脂質代謝異常を惹起するとともに血管内皮機能を低下させる作用があることが報告されている。一方、閉経後女性へのエストロゲンの投与は脂質代謝や血管内皮を改善させるが、テストステロンは逆に HDL コレステロールを低下し、血管内皮機能に抑制的に作用することがわかっている。エストロゲンを補充するに当たり、子宮を有する女性に対し、子宮内膜癌発生予防の目的で、エストロゲンにプロゲステン製剤を併用する必要があるが、最もポピュラーに使用されている合成型プロゲステン製剤の酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)にはテストステロン作用があり、HDL コレステロールや内皮機能に抑制的に作用する可能性がある。本年度の研究目的はエストロゲンに併用する MPA が脂質および内皮機能に与える影響を検討することである。

B. 研究方法

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。

(倫理面への配慮)

全ての対象患者からは採血前にインフォームドコンセントをとった。

C. 研究結果

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、MPA 2.5mg の群で投与前と有意差のないレベルまで低下した。

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### D. 考察

エストロゲンには LDL コレステロール低下や HDL コレステロール上昇させる脂質代謝改善作用や血管内皮改善作用があることが示された。しかし、MPA はエストロゲンの LDL コレステロール低下作用には関与しないが、HDL コレステロール上昇作用や血管内皮改善作用に相殺的に作用することが明らかになった。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

#### E. 結論

閉経後女性にテストステロン作用を有するプロゲステンを投与すると、脂質代謝や血管内皮機能に抑制的に作用したことから、閉経後女性のテストステロンは動脈硬化に促進的である可能性が示唆された。

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1) Kinoshita S, Noguchi Y, Habuchi H, Yabushita H, Kimata K, Wakatsuki A. Effects of 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

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者

秋下雅弘

著書

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	出版年	ページ
秋下雅弘	理論編第3章エイジングの基礎 4 ホルモン	吉川敏一	アンチエイジング医学	診断と治療社	東京	2006	p. 50-55
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	吉川敏一	アンチエイジング医学	診断と治療社	東京	2006	p. 187-193

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
Yu J, Eto M, <u>Akishita M</u> , 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.	353	764-9.	2007
Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, <u>Akishita M</u> , 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.	556	1-8	2007
Suzuki Y, <u>Akishita M</u> , 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
Xi H, <u>Akishita M</u> , 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

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	80	82-88.	2006
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
秋下雅弘	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
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

分担研究者

熊野宏昭

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

神崎恒一

著書

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	出版年	ページ
神崎 恒一	活力度調査票	鳥羽 研二	介護予防ガイドライン	厚生科学研究所	東京	2006	112-117
神崎 恒一	運動介入	鳥羽 研二	介護予防ガイドライン	厚生科学研究所	東京	2006	224-228

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
-------	---------	------	----	-----	-----

Son BK, <u>Kozaki K</u> , 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 Pharm acol.	556	1-8	2007
Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, <u>Kozaki K</u> , Toba K.	Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis.	Atherosclerosis.	In Press		2007
Son BK, <u>Kozaki K</u> , 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
Kikuchi R, Mochizuki S, Shimizu M, Sudoh N, <u>Kozaki K</u> , Akishita M, Toba K	Elderly patient presenting with severe thyrotoxic hypercalcemia.	Geriatr Gerontol Int	6	270-273	2006
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、 <u>神崎恒二</u> 、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	日本老年医学会雑誌	In Press		2007

## 近藤宇史

### 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
Ihara Y, Urata Y, Goto S, <u>Kondo T</u> .	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
Urata Y, Ihara Y, Mutara H, Goto S, Koji T, Yodoi J, Inoue S, <u>Kondo T</u> .	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
Kanda M, Ihara Y, Murata H, Urata Y, Kono T, Yodoi J, Seto S, Yano K, <u>Kondo T</u> .	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

Hyashida Y, Urata Y, Muroi E, Kono T, Miyata Y, Nomata K, Kanetake H, <u>Kondo T</u> , Ihara Y.	Calreticulin represses E-cadherin gene expression in MDCK cells via Slug.	J. Biol. Chem	281(43)	32469-84	2006
Okunaga T, Urata Y, Goto S, Matsuo T, Mizota S, Tsutsumi K, Nagata I, <u>Kondo T</u> , Ihara Y.	Calreticulin, a molecular chaperone in the endoplasmic reticulum, modulates radiosensitivity of human glioblastoma U251MG cells.	Cancer Res.	66(17)	8662-8671	2006
Nagai K, Betsuyaku T, <u>Kondo T</u> , Nasuhara Y, Nishimura M.	Long term smoking with age builds up excessive oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid.	Thorax	61	496-502	2006

寺本信嗣

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
<u>Teramoto S</u>	COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors.	Intern Med.	46	77-79	2007
<u>Teramoto S</u> , Ishii M.	Aging, the aging lung, and senile emphysema are different.	Am J Respir Crit Care Med.	175	197-198	2007
<u>Teramoto S</u> , 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.	29	218-219	2007
<u>Teramoto S</u> , 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.	29	219-220	2007
<u>Teramoto S</u> , 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.	11	669-70	2006
Kume H, <u>Teramoto S</u> , 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.	93	318-322	2006

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.	27	436-437	2006
--	---	---------------	----	---------	------

堀江重郎

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
Yasuda M, <u>Horie S</u>	DHEA and testosterone in the elderly	N Engl J Med	356(6)	636-6	2007
Yasuda M, <u>Horie S</u> , 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		
Yasuda M, Furuya K, Yoshii T, Ide H, Muto S, <u>Horie S</u>	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 & gender	In press		

柳瀬敏彦

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
Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, <u>Yanase T</u>	S Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor	Biochem Biophys Res Commun.	341	192-201	2006
Liu W, Liu M, Fan W, Nawata H, <u>Yanase T</u>	The Gly 146Ala 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
<u>Yanase T</u> , 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	Geriatr Gerontol Int	6	194-198	2006

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
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
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.		in press	2007
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		in press	2007
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.	Atherosclerosis		in press	2007
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		in press	2007

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 Biores Res Commun		in press	2007
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
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
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
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
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：ホルモン測定の意味	泌尿器外科	19	1295-1300	2006
柳瀬敏彦、版 呉強	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

若槻明彦

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



#### はじめに

加齢に伴って多くのホルモンの血中濃度が低下する(表1)。加齢によるホルモン産生の低下は、内分泌器官の老化変性つまり内分泌細胞の減少と、機能低下つまり刺激に対する応答性分泌の低下により特徴づけられる。内分泌細胞の減少には、プログラムされた細胞寿命による内因性細胞死とフリーラジカルなど環境要因による外因性細胞死が関与するとされる。分泌機能の低下には、臓器血流の減少や分泌刺激ホルモンの細胞内シグナル減弱が関与すると考えられる。また、ホルモン濃度だけでなく、ホルモン受容体の発現低下や

受容体シグナルの減弱も老化のフェノタイプとして認められることがある。

加齢により分泌が低下する最も代表的なホルモンは、女性のエストロゲン(卵胞ホルモン)であり、閉経(Menopause)とよばれる急激な分泌停止とともに更年期障害など様々な健康障害が起きる。そのほか、老化との関係が検討されているおもなホルモンは、テストステロン、副腎由来アンドロゲンのDehydroepiandrosterone(DHEA)、下垂体系の成長ホルモン(Growth hormone:GH)/インスリン様成長因子(Insulin-like growth factor:IGF)である。これらのホルモンはエストロゲンと異なり緩やかに低下するが、加齢によるホルモン分泌の低下をMenopauseになぞらえて、それぞれAndropause, Adrenopause, Somatopauseとよぶこともある(図1)。本章では、以上4種類のホルモンを軸に、老化との関係について動物実験など基礎研究のデータを交えて解説する。

表1 加齢による内分泌系の変化(板東 浩. 加齢に伴うホルモン分泌の変化. Geriat Med. 2004; 42: 1109-1114より引用)

ホルモンの種類	基礎分泌	刺激後の分泌反応	標的器官の反応性
成長ホルモン	→	↓	↓
IGF-1	↓	↓	↓
LH, FSH	↑	↑	↓
プロラクチン	↑	→	→
ACTH	→	→ or ↑	→
TSH	→	→ or ↓	→
ADH	→	↑	→
T <sub>4</sub>	→	→	→
T <sub>3</sub>	下	→	→
副甲状腺ホルモン	↓	↓	↓
カルシトニン	↓	↓	↓
インスリン	↓ or →	↓	↓
コルチゾル	→	→	→ or ↓
アルドステロン	↓	↓	↓
ビタミンD	↓	↓	↓
テストステロン	↓	↓	↓
DHEA	↓	↓	↓
DHEA-S	↓	↓	↓
エストロゲン(男性)	→	↓	↓
エストロゲン(女性)	↓	↓	↓

	ホルモン	主な分泌臓器
Menopause	エストロゲン	卵 巢
Andropause	テストステロン	精 巢 (女性では卵巣)
Adrenopause	DHEA	副 腎
Somatopause	成長ホルモン/IGF-1	下垂体/肝

図1 加齢にともなう4つの pause

## エストロゲン

### 1 閉経期のエストロゲン低下と老化

女性の血中エストロゲン濃度は、若年成人では月経周期と関連して周期的に変動するが、50歳前後でおとずれる閉経期を境に急激に低下し、むしろ同年代の男性より低値となる。この時期から更年期障害、皮膚や膣の萎縮といった美容上の問題が出現し、高脂血症、骨量減少、高血圧、肥満など生活習慣病の頻度も増加する(図2)。このような変化は通常に加齢変化を凌駕するものであり、閉経と密接に関連していることから、少なくとも内因性のエストロゲンは女性のアンチエイジングに作用していると考えられる。

### 2 エストロゲンの抗老化作用

卵巣を摘出して人工的に閉経させた動物モデルでは、骨量減少、動脈硬化、肥満といった老化現象が出現あるいは促進する。それに対して、エストロゲンを補充するとほぼ完全にこれらの異常は元に戻ることから、閉経による老化形質はエストロゲンに依存している可能性が高い。

図3に、代表的老化形質である動脈硬化に対するエストロゲンの効果を検討したラットの実験結果を示す。大腿動脈を非閉塞性のカフで覆うことで形成される内膜肥厚はオスに比べてメスでは半分程度であるが、卵巣を摘出するとオスのレベルまで増加し、エストロゲン補充により元に戻った。この効果は脂質や血圧とは独立したものであり、実際エストロゲンは内皮細胞や平滑筋細胞など血管壁細胞に対して細胞保護など様々な作用を発揮する。同様の検討は各種疾患モデルでも検討されており、骨や神経の細胞に対するエストロゲンの直接作用も報告されている。

### 3 エストロゲン受容体の役割

エストロゲン受容体 (Estrogen receptor : ER) は核内受容体スーパーファミリーであり、ER $\alpha$ とER $\beta$ の2つのサブタイプが各種臓器・細胞に分布して、標的遺伝子の転写を調節することでエストロゲンの作用を媒介している(図4)。最近では、細胞膜にもERが存在し、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の活性化など数分以内で起きる反応に関与することもわかってきた。ERにはER $\alpha$ とER $\beta$ の2つのサブ

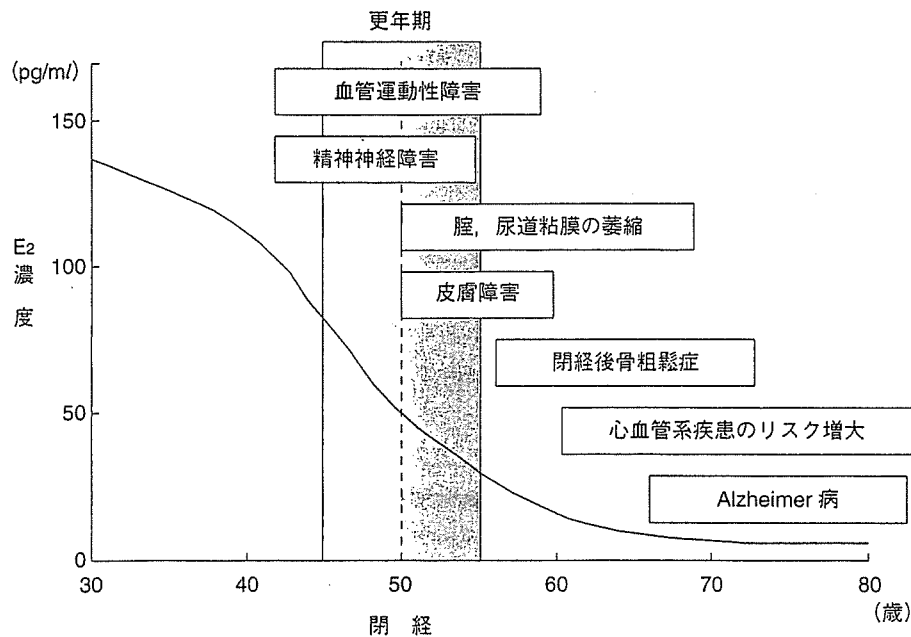
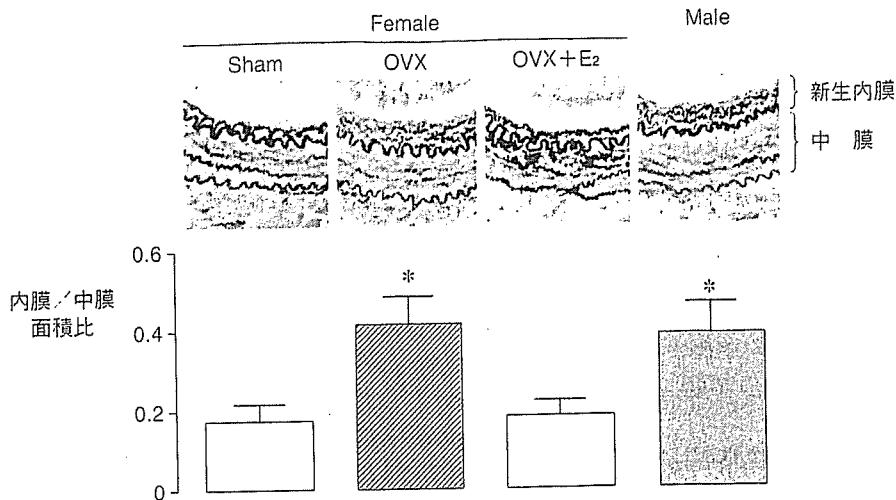
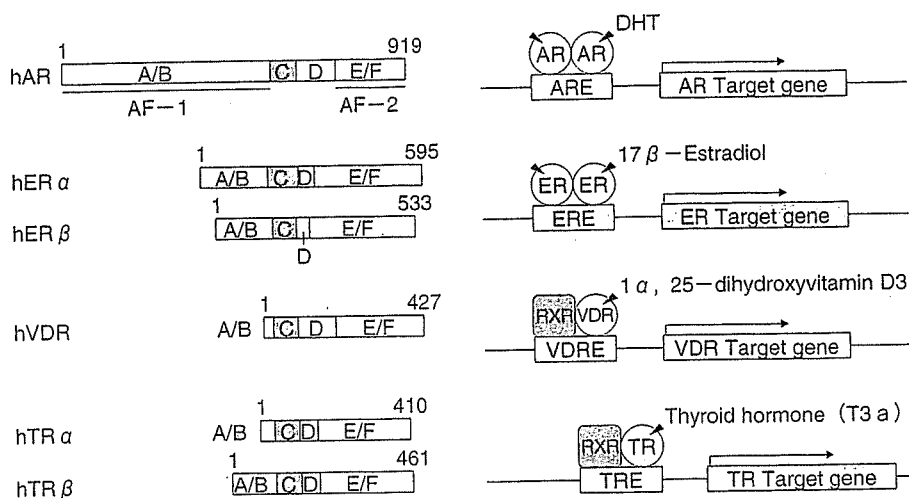


図2 閉経に伴う血中エストロゲン濃度の変化と疾患



Sham: 対照群, OVX: 卵巣摘除群, OVX+E<sub>2</sub>: 卵巣摘除+エストロゲン補充  
 \* $p < 0.05$  vs Sham

図3 カフ被覆によるラット内膜肥厚モデルにおける性差とエストロゲンの効果  
 (Akishita M, et al: Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. Atherosclerosis 1997; 130: 1-10 より引用)



核内レセプターは、遺伝子スーパーファミリーを形成しているので、各領域構造に分断される。レセプター分子N末端よりAからFまでの領域構造に分けられる。レセプター種によりDNAに対する結合様式が異なり、ホモあるいはヘテロ2量体や1量体として結合し、標的遺伝子の転写制御を行う。こうして発現制御された遺伝子群の産物(タンパク)が生理作用を発揮する

図4 核内受容体スーパーファミリーの機能

(加藤茂明ほか. 男性ホルモンの産生経路と核内受容体を介した生理作用の発現機構. 性差と医療. 2006; 3: 21-28 より引用)

タイプがあるが、各種エストロゲン様物質に対するリガンド特異性、組織分布、応答遺伝子や転写調節因子などに違いがみられ、そのために機能的相違が生じると考えられる。ER欠損マウスの解析により、生殖機能のみならず骨代謝調節、血管機能調節など多くの生理作用にERが重要であることが証明された。この点はオスでも同様であり、実際、ER $\alpha$ に変異を有する男性症例ではエストロゲンの機能不全による骨端線閉鎖不全と高身長、骨量低下、精子数減少に加え、31歳という若年で冠動脈の石灰化もみられた<sup>1)</sup>。遺伝子多型の研究も男性におけるERの意義を示唆し、男性でもエストロゲン濃度は加齢に伴い徐々に低下するが、そのことが本当に老化と関わるかどうかは不明である。

## アンドロゲン

### 1 アンドロゲン濃度の経年的低下と老化

テストステロンは、男性では精巣、女性では卵巣が主要な産生臓器である。一方、DHEAはおもに副腎で産生され、sulfate型(DHEA-S)として血液中に多く存在している。これらアンドロゲンの血中濃度は加齢に伴い徐々に低下するが、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)が加齢とともに増加するため、生物活性とより関係の深い遊離型ホルモンの加齢による低下はさらに顕著である(図5)。

男性におけるアンドロゲンの低下は、性欲低下・勃起障害、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るようになり、Partial Androgen Defi-

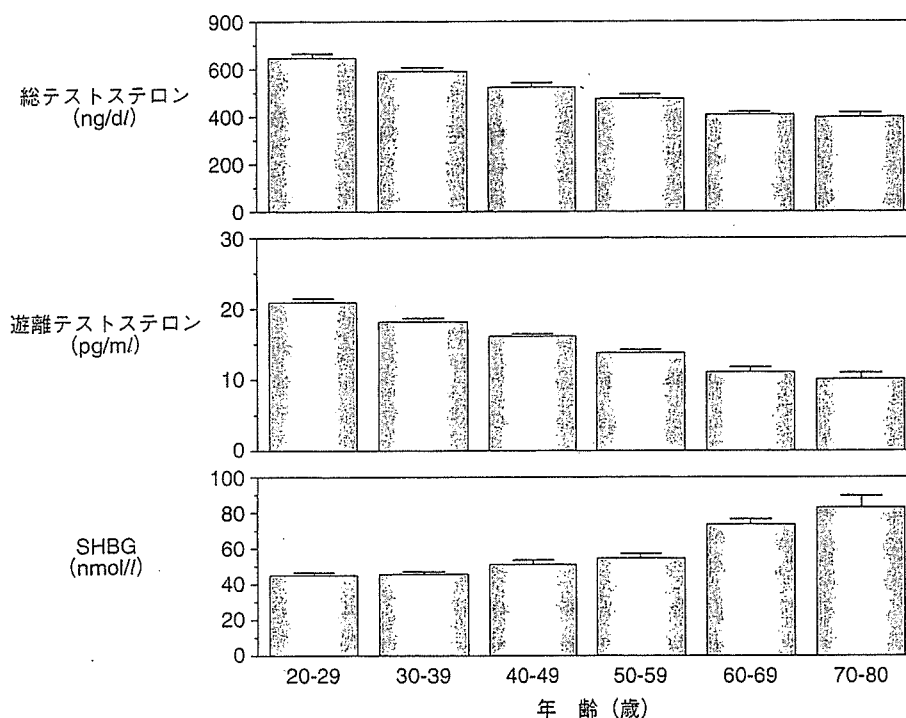


図5 男性におけるテストステロンおよび性ホルモン結合グロブリン(SHBG)血中濃度の加齢変化

(Leifke E, et al : Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men : cross-sectional data from a healthy male cohort. Clin Endocrinol(Oxf) 2000 ; 53 : 689-695 より引用)