

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 19 年度総括研究報告書

主任研究者 秋下 雅弘

平成 20 (2008) 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.	閉経後女性うつ病患者における血液中アンドロゲン・エストロゲン濃度と骨代謝マーカー	27
	熊野宏昭	
3.	高齢者の精神身体的機能と男性ホルモンとの関係	35
	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	38
	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血漿アドレノメデュリンへの影響	43
	寺本信嗣	
6.	勃起不全治療による男性ホルモン濃度と更年期症状の改善	50
	堀江重郎	
7.	健常中高年男性への25mgDHEA, 6か月投与試験(最終報告)	53
	柳瀬敏彦	
8.	高齢者骨粗鬆症に対するアンドロゲン補充療法の効果	61
	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	64
	若槻明彦	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	67



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 准教授

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：健常中年男性（33名、平均49歳）では、総テストステロン（T）、DHEA-Sともに5年間で有意な低下はみられなかった。生活習慣病を有する中高年男性（176名、平均48歳）では、平均76か月の追跡で、総T低値群（下位1/3、410ng/dL未満）に心血管イベントの発生が有意に多く、他の危険因子で調整後も2.8倍のオッズ比を示した。閉経後うつ病女性患者では、健常者群と比較して、estrone、osteocalcinは有意に低く、総Tは有意に高かった。睡眠時無呼吸症候群患者は、年齢層にかかわらず血漿アドレメデュリンが有意に高かったが、性差はなかった。男性認知症患者（147名、平均77歳）では、遊離T濃度が認知機能と正の相関を示し、2年後および3年後には遊離T低値群で認知機能点数の低下が認められる一方、高値群では点数の低下が認められなかった。2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果を検討する介入研究：健常中高年男性（11名、44-65歳）に対する6ヶ月間のDHEA投与（25mg/日内服）により、特に副作用はみられず、糖代謝関連マーカーは軽度ながら改善傾向を認めた。閉経後女性のエストロゲン補充療法に酢酸メドキシプロステロンを併用することで内因性NO合成阻害物質asymmetrical dimethylarginine（ADMA）の濃度は影響されなかった。男性更年期患者（20名、平均53歳）に対するSildenafil内服により、6ヶ月後の血清及び唾液テストステロン濃度は有意に増加し、IIEF-5 score及びAMS scoreともに改善した。高齢骨粗鬆症患者に対する6ヶ月間のDHEA補充療法（25mg/日内服）により、対照群と比べて大腿骨骨密度の増加傾向を示した。3) アンドロゲンの作用機序に関する基礎研究：テストステロンによる内皮型NO合成酵素の活性化には、内皮細胞で豊富に発現するアンドロゲン受容体とPI3K/Akt経路、ERK経路の両方が関与した。テストステロンによる血管平滑筋石灰化の抑制は、アンドロゲン受容体を介したgas6の発現回復と細胞死の抑制に関連するものであった。DHEAは、レドックスシステムの活性化を介して血管平滑筋細胞における増殖シグナルPDGF-BBの働きを阻害した。

分担研究者：	近藤宇史・長崎大学医歯薬総合大学院分子
熊野宏昭・東京大学大学院医学系研究科心	情報制御教授
身医学准教授	神崎恒一・杏林大学医学部高齢医学准教授

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 准教授

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要素から構成している。

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) 健常中年男性の経年変化、2) 中高年男性生活習慣病患者の心血管イベント、3) 閉経後女性うつ病患者、4) 睡眠時無呼吸患者のアドレナリン濃度と性差、5) 男性認知症患者の認知機能およびその変化について検討した。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) 健常中高年男性に対する DHEA 投与の効果、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、3) 男性更年期患者に対する Sildenafil 投与の効果、4) 高齢骨粗鬆症患者に対する DHEA 補充療法の効果について検討した。(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 eNOS 活性化作用、2) 血管石灰化抑制作用、3) 血管平滑筋細胞増殖抑制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) 健常中年男性のホルモン濃度変化：都内メーカーに勤務する35～65歳の男性82名を対象に、空腹時採血により血清ホルモン濃度（総テストステロン、エストラジオ

ール、DHEA-S)を測定し、健診項目および活力度指標との関連を解析した。また、5年前(2002年)にもホルモン濃度測定を行った33名について、ホルモン濃度の経年変化を解析した。

1.-2) 中高年男性患者のアンドロゲン濃度と心血管イベント: 30-69歳の男性176名(48±13歳)を対象とした。冠危険因子(高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満)のいずれかを有するが、心血管疾患の既往をもたない安定期の患者を組み入れた。除外基準は、悪性腫瘍、ステロイドホルモン服用、進行期の糖尿病性腎症とした。採血は早朝空腹時に行い、血清ホルモン濃度(総テストステロン、エストラジオール、DHEA-S、コルチゾール)、血清脂質(総コレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド)、血糖、ヘモグロビンA1cを測定した。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)検査も早朝空腹時に実施した。

追跡調査では、心血管イベント(脳卒中、心突然死、心筋梗塞、狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈インターベンション、心不全入院、末梢血管疾患)の発生の有無について調べた。

1.-3) 閉経後女性うつ病患者のホルモン濃度: 東大心療内科通院中の閉経後の女性うつ病患者6名を対象とした。骨代謝に影響を及ぼす可能性のある疾患患者、薬剤服用者は除外した。年齢をマッチさせた閉経後健常者女性7名を対照群とした。早朝空腹時にホルモン濃度と骨代謝マーカーの測定を行った。うつ病に関する質問紙(Beck depression inventory (BDI))およびMINI(Mini-International Neuropsychiatric Interview Major

Depression Episode)を評価した。

1.-4) 睡眠時無呼吸患者の血漿アドレノメジュリン値: 睡眠時無呼吸を疑う症状を訴え東大病院およびその関連施設を受診した160例(男80例、女80例)を対象とした。全例に終夜睡眠ポリソムノグラフを施行した。早朝空腹時に血漿アドレノメジュリン(ADM)値を測定した。

1.-5) 男性認知症患者の追跡調査: 対象は杏林大学病院もの忘れセンターに通院しているMMSE15点以上の男性患者147名(平均年齢76.9±8.0歳)。総合的機能評価としてBADL, IADL, MMSE, GDS15, Vitality indexを初診時以後経年的に評価し、初診時の血中遊離テストステロン(FT)との関係を統計的に解析した。

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11名(44-65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、自覚症状や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。なお4症例では36週まで、1症例では48週まで副作用がないことを確認の上、本人同意の上、投与が継続された。

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)、内因性NO合成酵素阻害物質ADMA、NO賛成指標として亜硝酸/硝酸イオン濃度を測定し

た。

2.-3) 男性更年期患者に対する Sildenafil 投与の効果：加齢男性性腺機能低下症と診断された患者（20名、平均53歳）を対象とした。Sildenafil 50mg を1週間に1回、6ヶ月間服用し、その前後における IIEF-5 score 各種ホルモン値（LH、FSH、コルチゾール、血清総テストステロン、唾液中テストステロン）及び、AMS score を比較した。

2.-4) 高齢骨粗鬆症患者に対する DHEA 補充療法の効果：通院中あるいは介護施設入所中の高齢骨粗鬆症患者4名（男性1名、女性3名、78-93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6か月後に血液検査（早朝空腹時）と日常生活機能評価、骨密度測定（Lunar Prodigy、GE Healthcare 社）を実施した。対照として、DHEA 非投与15名（70-93歳、平均80±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 eNOS 活性化作用：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 eNOS 活性化とその作用機序について検討した。eNOS の活性は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。アンドロゲン受容体（AR）阻害は、拮抗薬および siRNA により行った。

3.-2) アンドロゲンの血管石灰化抑制作用：培養ヒト大動脈平滑筋細胞を用い、高リン刺激（2.6 mmol/L）により誘導される石灰化に対するテストステロンおよび DHEA の影響を検討した。作用機序は、gas6 発現、

Akt 活性、アポトーシス測定などにより検討した。

3.-3) DHEA の血管平滑筋細胞増殖抑制作用：ラット血管平滑筋細胞 A7r5 を用い、PDGF-BB による細胞増殖作用に対する DHEA 前投与の効果を MTT アッセイで検討した。形質転換を測定するために、SM-22 と SM- $\alpha$ -actin の遺伝子発現を quantitative RT-PCR 法を用いた。レドックスに及ぼす影響を見る目的で細胞質型グルタレドキシシン（GRX）1 とグルタチオン合成酵素  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase ( $\gamma$ -GCS) の遺伝子発現を夫々 RT-PCR 法で測定した。さらに GRX 1 の siRNA を作成して細胞内に導入して検討した。PDGF-BB を投与して、PDGFR  $\alpha$  を介した細胞増殖シグナルに及ぼす DHEA の影響を検討した。

（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。

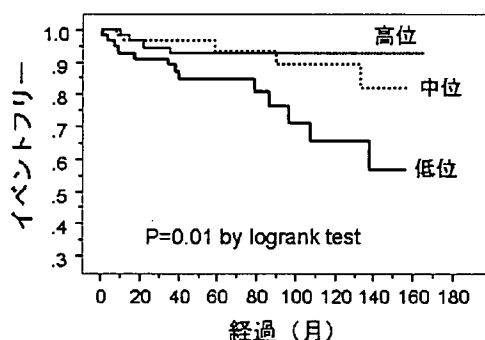
C. 研究結果

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) 健常中年男性のホルモン濃度変化と活力度：各ホルモン濃度と活力度指標および健診項目（血圧、脂質、血糖）との間には、有意な関連は見られなかった。5年前にも採血を行った33名（年齢は平均49歳→54歳）について、その間に総テストステロン（ $596 \pm 130 \rightarrow 596 \pm 162$  ng/dL,  $p=0.98$ ）、DHEA-S（ $212 \pm 84 \rightarrow 207 \pm 80$   $\mu$ g/L,  $p=0.50$ ）、エストラジオールともに有意な変化を認めなかった。

1.-2) 中高年男性患者のアンドロゲン濃度と心血管イベント：平均76（中央値54）か

図1. 総テストステロン濃度別（3分位）にみた心血管イベントの発生



月の追跡期間中、23名に心血管イベントが発生した。各ホルモン濃度で症例を3分位して、イベント発生との関連について群間で生存分析を行った。その結果、総テストステロン濃度の低値群は中-上位群に比べてイベント発生が有意に多かった（図1）。同様に、DHEA-Sも低値群は中-上位群に比べてイベントが多くみられた（ $p < 0.05$  by logrank test）。一方、エストラジオールとコルチゾールはイベント発生と有意に関連していなかった。危険因子で調整したCox比例ハザード回帰分析を行ったところ、総テストステロン低値（下位1/3）は、年齢、体格指数、収縮期血圧、空腹時血糖、総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙、FMDを共変量としても心血管イベント発生に有意に関連していた（中-上位に対する相対リスク3.9、95%信頼区間1.5-10.3、 $p < 0.01$ ）。また、加齢（60歳以上）、肥満（BMI27以上）、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙（現在）、FMD低下（3.5%未満）を共変量とした解析でも、総テストステロン低値（下位1/3、410 ng/dL未満）はイベント発生を2.8倍に高めるという結果であった（95%信頼区間1.1-7.2、 $p < 0.05$ ）。

DHEA-Sについては、年齢を共変量にした段階で有意差が消失し、他の危険因子の追

加でもイベント発生に有意な関連を示さなかった。

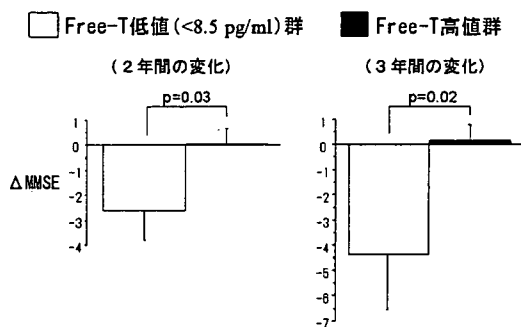
1.-3) 閉経後女性うつ病患者のホルモン濃度：患者群の研究参加時の診断名は、大うつ病性障害5名（中等症1名、部分寛解4名）、双極II型障害 最も新しいエピソードがうつ病1名（部分寛解 1名）であった。BDI得点とE1は、有意に負に相関した（ $r = -0.608$ ,  $p = 0.028$ ）。BDI得点とTは、有意ではなかったが、正の相関傾向を示した。（ $r = 0.503$ ,  $p = 0.080$ ）。E1とosteocalcinは、有意に正に相関した（ $r = 0.605$ ,  $p = 0.028$ ）。Tとosteocalcinの間に有意な相関は認められなかった（ $r = -0.406$ ,  $p = 0.169$ ）。

1.-4) 睡眠時無呼吸患者の血漿アドレノメジュリン値：血漿ADM値、活性酸素産生は対照（非無呼吸）群に比べて無呼吸群で有意に高かった。ADM値と活性酸素産生量は、無呼吸の重症度よりも低酸素血症の重症度と相関を示した。また、CPAP治療で改善した。

1.-5) 男性認知症患者の追跡調査：全体をFT低値群（LFT群）とFT高値群（HFT群、カットオフ値8.5pg/ml）の2群に分け、各機能評価項目について群間比較した。初診時の横断解析では2群間でMMSE（LFT群：22.4±3.8 pts vs. HFT群 23.8±3.7 pts,  $p < 0.05$ ）、IADL（LFT群：3.5±1.2 pts vs. HFT群 4.1±1.3 pts,  $p < 0.01$ ）に有意なスコアの差を認めた。MMSEの経年変化量の差を検討したところ、1年後では両群間に差は認められなかったが、2年後および3年後にLFT群で点数の低下が認められる一方、HFT群では点数の低下が認められなかった（図2）。一方、IADLに関しては両群間に



図2. 物忘れ外来患者の遊離テストステロン値と認知機能 (MMSE) の変化



経年変化量の違い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: 投与期間中、PSAを含めて有意な副作用は認めなかった。血清DHEA-Sは4、12、24週の全てにおいて、 $\Delta 4\text{-A}$ は4週で有意な上昇を認めた。また血中Tは24週においてのみ、E2は4週においてのみ有意な上昇を認めた。血中cortisol値、IGF-1値には有意な変動を認めなかった。また測定した糖代謝指標、脂質代謝指標、接着分子には有意な変化がみられなかった。

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: 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。亜硝酸/硝酸イオン濃度もFMDと同様にCEE単独群で上昇したが、MPAの併用量と用量依存的に低下した。一方、ADMAはエストロゲン単独群で低下したが、

MPAを併用しても変化はなかった。

2.-3) 男性更年期患者に対するSildenafil投与の効果: 6ヶ月後の血清総テストステロン( $p=0.035$ )、及び唾液テストステロン( $p<0.001$ )は有意に増加しており、IIEF-5 score 及びAMS score ともに改善が見られた。

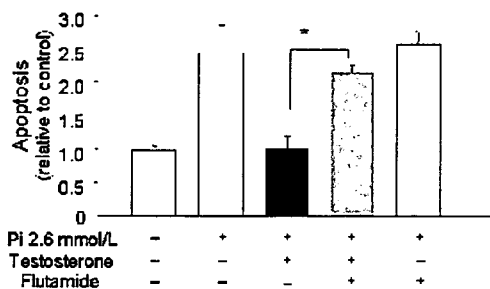
2.-4) 高齢骨粗鬆症患者に対するDHEA補充療法の効果: 大腿骨骨密度については、対照群では6か月間に $0.656 \pm 0.149 \text{ g/cm}^2$ から $0.643 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$ へと有意に低下したのに対して、DHEA補充療法群の骨密度は治療前 ( $0.355 \pm 0.099 \text{ g/cm}^2$ ) に比べて6か月後に増加傾向 ( $0.588 \pm 0.097 \text{ g/cm}^2$ ) を示した。また試験期間中、DHEA補充療法群に臨床検査値異常や自他覚的有害事象などはみられなかった。

## 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eNOS活性化作用: 培養ヒト大動脈内皮細胞に生理的濃度のテストステロンを添加すると、10分以降にeNOSの活性化(リン酸化)がみられた(ピークは30-60分)。内皮細胞にはARタンパクが豊富に発現していることがわかった。AR拮抗薬NilutamideもしくはsiRNAを添加した検討を行ったところ、テストステロンによるeNOSのリン酸化はほぼ打ち消された。また、テストステロンによるeNOSのリン酸化は、アロマトラーゼ阻害薬の影響を受けず、DHTでも同等の反応がみられた。さらに、転写抑制薬アクチノマイシンド、細胞膜を通過しないBSA-テストステロンを用いた実験により、細胞膜レベルの転写を介さない反応であるらしいと考えられた。

3.-2) アンドロゲンの血管石灰化抑制作用

図3. リン刺激による血管平滑筋細胞のアポトーシスとテストステロンおよびアンドロゲン受容体拮抗薬の効果



用；高リン刺激により誘導される培養ヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化は、生理的濃度の DHEA およびテストステロンを添加することで抑制された。両者の作用は AR 拮抗薬 Flutamide によりほぼ打ち消されることから、AR を介した反応であると考えられた。また、この細胞にはやはり AR が豊富に発現していた。リン刺激によって減少する gas6/Axl の発現はテストステロンで回復し、Akt 活性の回復、アポトーシスの抑制効果も認められた (図3)。また、gas6 遺伝子のプロモーター領域にはアンドロゲン応答配列が認められ、実際にこの配列を含む cDNA を用いたルシフェラーゼアッセイでは、テストステロンに転写活性作用がみられた。

3. -3) DHEA の血管平滑筋細胞増殖抑制作用：DHEA 前処理により、PDGF-BB による細胞増殖は濃度依存性に抑制された。また、PDGF-BB で誘導される SM22 と SM $\alpha$ -actin の遺伝子発現低下を DHEA は阻害した。PDGF 受容体 (PDGFR  $\beta$ ) チロシンのリン酸化は DHEA 前投与で低下した。DHEA は GRX1 と  $\gamma$ -GCS の遺伝子発現を上昇させた。GRX1 の siRNA を用いて GRX1 発現を低下させると、DHEA による PDGFR  $\beta$  のリン酸化抑制は回復した (図4)。このことから、PDGF のリン酸化は GRX1/GSH システムによって負の制

御を受けていることが示唆された。

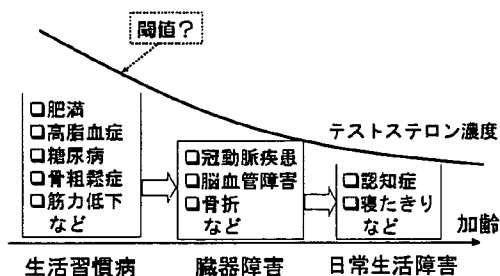
#### D. 考察

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19年度は、背景の異なる5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) 健常中年男性 (33名、平均49歳) では、総テストステロン、DHEA-Sともに5年間で有意な低下はみられなかった。
- 2) 生活習慣病の中老年男性 (176名、平均48歳) では、平均6年強の追跡で、総テストステロンが心血管イベントの発生活リスクであった。
- 3) 閉経後うつ病女性患者では、総テスト

図4.アンドロゲンの経年的低下と老年病



ステロンは有意に高かった。

- 4) 睡眠時無呼吸症候群患者の血漿アドレナリノジュリン濃度に性差はなかった。
- 5) 男性認知症患者（147名、平均77歳）では、遊離テストステロン低値群で2年後、3年後の認知機能点数の低下が認められる一方、高値群では点数の低下が認められなかった。

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。例えば、健常中年男性では、全体のアンドロゲンレベルが高く維持され、その結果、アンドロゲン濃度と健康指標との関連性がマスクされた可能性がある。昨年度までの研究に示したように、高齢男性でも、虚弱～要介護状態になるほどアンドロゲンと日常生活機能との関連が明確になるという事実からも同様のことが伺われる。これらの概念をまとめると図5のようなモデルになる。つまり、アンドロゲンレベルが低下して病的状態に陥るには一定の閾値のようなものがあり、20歳の男性に比べると低くても、50歳の健常男性ではまだアンドロゲンの不足は明瞭ではない。そして、さらに加齢あるいは疾患が加わってホルモン低下が顕著になるとその影響が表れ、生活習慣病から致命的な疾患や障害、機能低下に至るプロセスに陥ると

いうモデルである。このモデルを証明するには、健常中高年者の追跡研究を含めた縦断的解析とアンドロゲン補充療法の効果を見る研究を総合的に解釈していくことが重要だと思われる。

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（11名、44-65歳）に対する6ヶ月間のDHEA投与（25 mg/日内服）により、特に副作用はみられず、糖代謝関連マーカーは軽度ながら改善傾向を認めた。
- 2) 閉経後女性のエストロゲン補充療法に酢酸トクロキシプロゲステロンを併用することで内因性NO合成阻害物質asymmetrical dimethylarginine (ADMA)の濃度は影響されなかった。
- 3) 男性更年期患者（20名、平均53歳）に対するSildenafil内服により、6ヶ月後の血清及び唾液テストステロン濃度は有意に増加し、IIEF-5 score 及びAMS score ともに改善した。
- 4) 高齢骨粗鬆症患者に対する6ヶ月間のDHEA補充療法（25 mg/日内服）により、対照群と比べて大腿骨骨密度の増加傾向を示した。

健常中高年男性に対するDHEA補充療法は、昨年度に続いて症例を増やした結果であるが、より長期でも副作用が無いことを確認した。一方、高齢者に対するDHEA補充療法は、昨年度報告したような認知機能やADLだけではなく骨粗鬆症にも有効性が期待できることがわかった。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

酢酸トコトリゲステロンによる脂質代謝と血管内皮機能の悪化にはADMAは関与していないらしい。アンドロゲンとは異なるが、勃起障害治療薬として使われるPDE5阻害薬Sildenafilの長期投与によりテストステロン濃度が増加するという結果も得られたが、心因反応による副次的効果かもしれない。

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) テストステロンによる内皮型NO合成酵素の活性化には、内皮細胞で豊富に発現するアンドロゲン受容体とPI3K/Akt経路、ERK経路の両方が関与した。
- 2) テストステロンによる血管平滑筋石灰化の抑制は、アンドロゲン受容体を介したgas6の発現回復と細胞死の抑制に関連するものであった。
- 3) DHEAは、レドックスシステムの活性化を介して血管平滑筋細胞における増殖シグナルPDGF-BBの働きを阻害した。

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

男性のみならず女性においても、老年病の発症・進展にアンドロゲン低下が深く関与していると考えられる。また、アンドロゲン補充療法に老年病の進行予防効果が期待できる。

## 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) Son BK, Akishita M, Iijima K, Kozaki K, Maemura K, Eto M, Ouchi Y. Adiponectin Antagonizes Stimulatory Effect of TNF{alpha} on Vascular Smooth Muscle Cell Calcification: Regulation of Gas6-Mediated Survival Pathway by AMP-Activated Protein Kinase. *Endocrinology*. 2008 Jan 3 [Epub ahead of print].
- 2) Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43:571-9.
- 3) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1891-2.
- 4) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y.

- Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. *Hypertens Res.* in press.
- 5) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res.* 2007;30:1029-1034
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 熊野宏昭：精神神経症状から見た PADAM. *泌尿器科外科* 19(11):1289-1294, 2006
- 10) 熊野宏昭：うつ病の診断と治療. *日本泌尿器科学/日本 Men's Health 学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会 (編)：加齢男性性機能低下症候群診療の手引き—LOH 症候群.* じほう社, 63-66, 2007
- 11) 熊野宏昭：心療内科医の視点から. 奥山明彦(編)：男性更年期障害—LOH 症候群. 南山堂, 24-32, 2007
- 12) 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;191:281-9.
- 13) 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.
- 14) Son BK, Akishita M, Iijima K, Kozaki K, Maemura K, Eto M, Ouchi Y. Adiponectin Antagonizes Stimulatory Effect of TNF{alpha} on Vascular Smooth Muscle Cell Calcification: Regulation of Gas6-Mediated Survival Pathway by AMP-Activated Protein Kinase. *Endocrinology* 2008; In press.
- 15) Sonohara K, Kozaki K, Akishita M, Nagai K, Hasegawa H, Kuzuya M, Yokote M, Toba K. White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality, and other symptoms of the geriatric syndrome in the elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 2008; In press.
- 16) 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;44:91-3.

17) 神崎恒一、村田久、菊地令子、杉山陽一、長谷川浩、井形昭弘、鳥羽研二. 活力度指標の信頼性、妥当性および、活力度指標と加齢、運動との関連性に関する検討. 日老医誌. 2008; In press

18) 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: C208-C221, 2006.

19) Nagai T, Kikuchi S, Ohmine K, Miyoshi T, Nakamura M, Kondo T, Furuyama K, Komatsu N, Ozawa K. Hemin reduces cellular sensitivity to imatinib and anthracyclins via Nrf2. *J Cellular Biochem.*, 2008 in press

20) Nonaka K, Kume N, Urata Y, Seto S, Kohno T, Honda S, Ikeda S, Muroya T, Ikeda Y, Ihara Y, Kita T, Kondo T: Serum levels of S-glutathionylated proteins as a risk-marker for arteriosclerosis obliterans. *Circ J.* 71(1):100-5., 2007

21) Yoshioka S, Mukae H, Ishii H, Kakugawa T, Ishimoto H, Sakamoto N, Fujii T, Urata Y, Kondo T, Kubota H, Nagata K, Kohno S: Alpha-defensin enhances expression of HSP47 and collagen-1 in human lung fibroblasts. *Life Sci.* 24;80(20):1839-45, 2007

22) Muroi E, Manabe S, Ikezaki M, Urata Y, Sato S, Kondo T, Ito Y, Ihara Y: C-Mannosylated peptides derived from the thrombospondin type 1 repeat enhance lipopolysaccharide-induced signaling in

macrophage-like RAW264.7 cells. *Glycobiology*, 17(9):1015-28, 2007.

23) 近藤宇史: 活性酸素と老化. 日本整形外科学会雑誌 (J. Jpn. Orthop. Assoc.) 81: 867-871, 2007

24) 近藤宇史, 井原義人, 浦田芳重, 後藤信治, 村田寛明, 安岡千枝, 奥永知宏, 神田宗武, 室井栄治, 林田 靖, 溝田新吾, 野中和樹, 河野貴明, 池崎みどり, 江村重貴子: 放射性感受性を制御する分子シャペロンおよびドックスによる新たな分子機構の発見. 平成14年度~平成18年度放射線医療科学国際コンソーシアム 事業結果報告書, pp 7-8, 2007

25) 後藤信治, 浦田芳重, 河野貴明, 平尾朋仁, 井原義人, 近藤宇史: 放射線感受性を制御する核及びミトコンドリア局在グルタチオンS-トランスフェラーゼの移行機構と役割の解析. 平成19年度特別教育研究経費 第3回広島大学・長崎大学連携融合事業カンファレンス 国際放射線被ばく者先進医療開発研究の期間連携事業報告書, pp. 69-71, 2007

26) 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;292(6):C2141-9.

27) 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;102(6):2361-8.
- 28) Teramoto S. 1. COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors. *Intern Med.* 2007;46(2):77-79.
- 29) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(11):1891-2.
- 30) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Increase in oxidative stress levels in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: Effects of age and gender. *J Am Geriatr Soc.* 56:569-571, 2008
- 31) 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;
- 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, Ishii M. Aging, the aging lung, and senile emphysema are different. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(2):197-8
- 34) Ishii M, Teramoto S, Yakabe M, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ouchi Y. Small intestinal intussusceptions caused by percutaneous endoscopic jejunostomy tube. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(12):2093-2094.
- 35) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ishii T, Kume H, Ouchi Y. Cardiovascular, but metabolic effects of CPAP in patients with obstructive sleep apnea *Eur Respir J.* 2008;31(1):223-225.
- 36) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Ouchi Y. Age greater than 80 years predicts the outcome of LRTI better than CURB-65 does. *Eur Respir J.* 2008;31(2):477-8.
- 37) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matuse T, Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease (JSAP) . Very high incidence of aspiration pneumonia in both community-acquired pneumonia and hospital acquired pneumonia in hospitalized patients -Multi-center, prospective study in Japan-. *J Am Geriatr Soc.* 56:577-579, 2008
- 38) Teramoto S, Ishii T, Ishii M, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hibi S, Ouchi Y. Variation in the TNF gene is not associated with susceptibility to Asian COPD. *Eur Respir J.* (in press)
- 39) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Ouchi Y. Antiplatelet cilostazol, an inhibitor of type III phosphodiesterase, improves

- swallowing function in patients with a history of stroke. J Am Geriatr Soc. (in press)
- 40) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Ishii T, Kume H, Ogawa S, Akishita M, Ouchi Y. Elevated levels of circulating soluble CD40 ligand in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: Effects of continuous positive airway pressure. J Am Geriatr Soc. (in press)
- 41) 鳥羽研二, 井上慎一郎, 馬場幸, 長谷川浩, 寺本信嗣. より質の高い摂食・嚥下リハビリテーションを目指して 他科医からの提言 嚥下障害と誤嚥性肺炎 近そうで遠い概念. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 44: 82-87, 2007
- 42) 寺本信嗣. COPD～全身性疾患としての治療方針～. Medicament News, (1904) : 15-16, 2007.
- 43) 寺本信嗣. 21 世紀最大の生活習慣病 COPD-neglected disease から common disease へ-」世紀の最大の生活習慣病. 日本臨床内科医会雑誌 21:481-488, 2007
- 44) 寺本信嗣. 知って得するワンポイントアドバイス 嚥下機能検査. 脳と循環 12:170-172, 2007
- 45) 寺本信嗣. 【セカンドオピニオン実践ガイド 実地診療にも役立つ病期・病態別治療指針】 主要疾患の病期・病態別治療法 肺気腫、COPD. Medical Practice 24(臨増):227-233, 2007
- 46) 石井正紀, 寺本信嗣. 全身性炎症としての COPD と栄養障害. 呼吸器科 11: 227-232, 2007
- 47) 寺本信嗣, 山本寛, 山口泰弘, 花岡陽子, 石井正紀, 日比慎一郎. 【肺炎 高齢化社会を迎えて】 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
- 48) 寺本信嗣. 肺炎診療の最前線】 基礎疾患・合併症のある場合の肺炎 高齢者、脳血管障害. 診断と治療 95:76-80, 2007
- 49) 寺本信嗣. 分子病態からみた睡眠呼吸障害. 分子呼吸器病 7:223-230, 2007
- 50) 寺本信嗣. アレルギー相談室 Q&A <内科> 高齢者で喘鳴を伴う呼吸困難を示す場合に、喘息以外に鑑別すべき病気は何ですか. アレルギーの臨床 360: 491, 2007
- 51) 石井正紀, 寺本信嗣. 臨床生理：呼吸機能検査のステップアップ・2 高齢者における肺機能検査と評価. 検査と技術 35: 556-559, 2007
- 52) 寺本信嗣. 老人喘息の病態、鑑別、治療とその問題点 3. 老人喘息と鑑別すべき高齢者呼吸器疾患. 臨床免疫・アレルギー科 48 : 399-404, 2007
- 53) 寺本信嗣. II. ガイドラインにもとづく喘息と COPD の診断. 8. 高齢者における喘息と COPD の診かた. Medicina44:1850-1854, 2007
- 54) 石井正紀, 寺本信嗣. COPD の栄養療法. 日本胸部臨床 66: 645-652, 2007
- 55) 寺本信嗣. 私の処方、「慢性閉塞性肺疾患 (COPD)」。Modern Physician 27: 1292-1293, 2007
- 56) 寺本信嗣. 診療の秘訣、「高齢者の息切れを診たら」。Modern Physician 27: 1417, 2007
- 57) 寺本信嗣. 患者の主訴をアセスメント見逃しがちな“誤嚥”のシグナル. MediCafe 2(3): 6-7, 2007



- 58) 寺本信嗣. 嚔下性肺炎の予防と治療. INFECTION FILE 22:7-8, 2007
- 59) 寺本信嗣. 呼吸器疾患の薬物療法. Journal of Clinical Rehabilitation 16:1103-1109, 2007
- 60) 寺本信嗣. 嚔下障害と肺炎—リハビリテーション医学と内科学の missing link—. 耳鼻と臨床 53(補2):S79-S82, 2007
- 61) Yasuda M, Horie S. DHEA and testosterone in the elderly. N Engl J Med. 2007; 356(6): 635-6.
- 62) Yasuda M, Furuya K, Yoshii T et al. Low testosterone level of middle-aged Japanese men - the association between low testosterone levels and quality-of-life. J Men's Health and Gender 2007; 4: 149-155
- 63) Yasuda M, Shigeo H, Steven M A et al. The prevalence of depressive symptoms and other variables among frail aging men in New York City's Personal Care Services program. J Men's Health and Gender 2007; 4:165-170
- 64) Muto S, Yasuda M, Kamiyama Y et al. Testosterone decreased urinary-frequency in nNOS-deficient mice. Int J Androl 2008;31:67-70
- 65) Yasuda M, Honma S, Furuya K et al. Diagnostic significance of salivary testosterone measurement using both LC-MS and ELISA. JOURNAL of Men's Health and Gender 2008 in press.
- 66) Yasuda M, Ide H, Furuya K et al. Salivary 8-OHdG: a useful biomarker for predicting severe ED and Hypogonadism. The Journal of Sexual Medicine 2008 in press
- 67) 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. Environ Health Perspect. 115:720-7, 2007
- 68) Miyamoto J, Matsumoto T, Shiina H, Inoue K, Takada I, Ito S, Itoh J, Minematsu T, Sato T, Yanase T, Nawata H, Osamura YR, Kato S.: The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. Mol Cell Biol. 27:4807-14, 2007
- 69) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Gondo S, Okabe T, Nomura M, Hayes TB, Takayanagi R, Nawata H.: Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. Biochem Biophys Res Commun. 20;355:1012-8. 2007
- 70) 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. 194:505-11, 2007
- 71) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H.; Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. J Biol Chem.;282:7329-38, 2007
- 72) 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.* 54:153-62, 2007
- 73) Goto Y, Nomura M, Tanaka K, Kondo A, Morinaga H, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R, Li E.; Genetic interactions between activin type IIB receptor and Smad2 genes in asymmetrical patterning of the thoracic organs and the development of pancreas islets. *Dev Dyn.* 236:2865-74, 2007
- 74) Tanaka T, Gondo S, Okabe T, Ohe K, Shirohzu H, Morinaga H, Nomura M, Tani K, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T.; Steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein transforms human bone marrow mesenchymal cells into steroidogenic cells. *J Mol Endocrinol.* 39:343-50, 2007
- 75) Woods DC, Liu HK, Nishi Y, Yanase T, Johnson AL.; Inhibition of proteasome activity sensitizes human granulosa tumor cells to TRAIL-induced cell death. *Cancer Lett.* 260: 20-27. 2008
- 76) Ito M, Muraki M, Takahashi Y, Imai M, Tsukui T, Yamakawa N, Nakagawa K, Ohgi S, Horikawa T, Iwasaki W, Iida A, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Miyado K, Kono T, Hosoi Y, Saito H.; Glutathione S-transferase theta 1 expressed in granulosa cells as a biomarker for oocyte quality in age-related infertility. *Fertil Steril* 2008 in press
- 77) Mottershead DG, Pulkko M, Muggalla P, Pastemach A, Tolone M, Myllymaa S, Korchynskiy O, Nishi Y, Yanase T, Lun S, Juengel J, Laitinen M, Rivos O; Characterization of human growth differentiation factor-9 signaling in ovarian granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008 in press
- 78) Matoba T, Inoguchi T, Nasu S, Suzuki S, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R: Optimal cut-points of waist circumference for the clinical diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care* 2008 in press
- 79) Shirohzu H, Okabe T, Gondo S, Tanaka T, Ohe K, Morinaga H, Kawate H, Nomura M, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T: Methylation of a conserved intronic CpG island of mouse SF-1 is associated with cell-specific expression of SF-1 in a culture system but not with tissue-specific expression *Biochem Biophys Res Commun* 2008 in press
- 80) 柳瀬敏彦: 脂質代謝異常と疾病 「ステロイドホルモンと生活習慣病」 *臨床検査* 51: 515-522. 2007
- 81) 柳瀬敏彦: 特集 アンチエイジングに迫る 4. ホルモン補償からアンチエイジングは可能か? *Life Style Medicine* 2007, 1: 125-132, 2007
- 82) 柳瀬敏彦: アンドロゲン受容体、核内受容体コレギュレーターとメタボリックシンドローム *最新医学* 69: 2353-2359, 2007
- 83) Sekiya R, Wakatsuki A. Fetal heart rate response to the maternal exercise depend on gestational ages. *J. Aichi Med. Univ. Assoc.*
- 84) 若槻明彦. 特集 女性とメタボリックシンドローム/3. 女性と生活習慣病 4) 女性と高脂血症. *産科と婦人科.* 2007;69: 449-456
- 85) 若槻明彦. ホルモン補充療法と心血管疾患. *医学のあゆみ.* 2007;221:1295-1299

- 86) 若槻明彦. IV. 脂質代謝異常の臨床 高脂血症 高脂血症の管理と治療 特殊療法 ホルモン補充療法. 日本臨床. 2007;65:499-503
- 87) 若槻明彦. 閉経後の高トリグリセリド血症—FIELD スタディが教えるもの—. 臨床婦人科産科. 2007;61:924-927
- 88) 若槻明彦. 心疾患に対する HRT の位置づけ. 日本更年期医学会雑誌. 2007;15:98-102
- 89) 若槻明彦. 卒後研修プログラム 4. WHI 報告の問題点と HRT の今後. 日本産科婦人科学会雑誌. 2007;59:N577-58
- 90) 若槻明彦. 特集 更年期の女性医学/閉経期の内分泌変化に伴う脂質代謝異常. 産婦人科の世界. 2007;59:797-804
- 91) 若槻明彦. 新ガイドラインからみた閉経後脂質異常症の管理. 千種医報. 2007;471: 10-12
- 92) 若槻明彦. 特集 脂質異常症の臨床的意義—HDL は予防・治療の標的か、指標か—/HDL 代謝の性差. Progress in Medicine. 2007;27:2817-2821
- 93) 若槻明彦. 特集 循環器疾患と性差医療/高血圧と性差. 医学と薬学. 2007;58:832-837
- 94) 若槻明彦. 高脂血症. 必携 女性の医療学—外来で役立つ実践ガイド—(本庄英雄, 島田和幸, 編) 大阪:永井書店, 2007;141-147
- 95) 若槻明彦. 更年期障害. プライマリケア産婦人科 ベッドサイドで役立つ30症例(佐川典正, 小西郁生, 杉野法広, 編) 京都:金芳堂, 2007;245-253.
- (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): 性ホルモン・閉経と動脈硬化. 日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007.6.22
- 2) 秋下雅弘 (シンポジウム): ホルモンからみた血管年齢. 日本抗加齢医学会総会, 京都, 2007.7.21
- 3) 秋下雅弘 (シンポジウム): 循環器領域における性差医療. 性ホルモンと動脈硬化. 日本心臓病学会学術集会, 千葉, 2007.9.12
- 4) 小川純人, 山田思鶴, 浜達哉, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義, 鳥羽研二. 高齢者のボディコンポジションに対する運動療法の長期効果. 第49回日本老年医学会2007年6月札幌
- 5) 中居龍平, 浜達哉, 山田思鶴, 菊地令子, 小林義雄, 田中克明, 神崎恒一, 鳥羽研二. 「ものわすれ外来」における認知症と重心動揺検査での視覚補正機能の関係. 第49回日本老年医学会2007年6月札幌
- 6) 山田如子, 木村紗矢香, 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「もの忘れセンター」の効果との課題. 第49回日本老年医学会2007年6月札幌
- 7) 菊地令子, 小林義雄, 田中克明, 園原和樹, 山田如子, 木村紗矢香, 長谷川浩, 神崎恒一, 鳥羽研二. 認知症における転倒関連検査の意義. 第49回日本老年医学会2007年6月札幌
- 8) 神崎恒一, 鳥羽研二, 小川純人, 秋下雅弘, 大内尉義, 浜達哉, 山田思鶴. 地域在住高齢者における運動の効果. 第49回日本老年医学会2007年6月札幌
- 9) 山口潔, 秋下雅弘, 山田思鶴, 西谷弘美,

## 2. 学会発表

- 梅田祐美, 神崎恒一, 鳥羽研二, 大内尉義. 地域在宅高齢者における食生活習慣の性差. 第 49 回日本老年医学会 2007 年 6 月 札幌
- 10) Hayashida Y., Ihara Y, Miyata Y., Nomata K., Shirahama S., Kondo T., Kanetake, H. Overexpression of calreticulin causes epithelial-mesenchymal transition in renal epithelial cells by repressing E-cadherin gene expression: An implication to metastasis of kidney cancer. 2007 AACR Annual Meeting, Anaheim, U.S.A. pp.1211-15, 2007
- 11) 井原義人, 池崎みどり, 和田芳直, 伊藤幸成, 近藤宇史: レクチン様シャペロン・カルレティキュリンの小胞体局在におけるカルレティキュリン-Bip 相互作用の意義. 第 80 回日本生化学会大会 (横浜)
- 12) 浦田芳重, 後藤信治, 井原義人, 秋下雅弘, 近藤宇史: PDGF 受容体  $\beta$  由来シグナルのレドックス制御機構. 第 80 回日本生化学会大会 (横浜)
- 13) 稲富千亜紀, 井原義人, 村田寛明, 澄川耕二, 近藤宇史. Glutaredoxin Protects nitric oxide-induced apoptosis and suppresses the oxidative modification of GAPDH. 第 80 回日本生化学会大会 (横浜)
- 14) 後藤信治, 浦田芳重, 河野貴明, 平尾朋仁, 井原義人, 近藤宇史. 放射線感受性を制御する核及びミトコンドリア局在グルタチオン S-トランスフェラーゼの移行機構と役割の解析. (第 3 回広島大学・長崎大学連携融合事業カンファランス. (広島)
- 15) 近藤宇史: 現場の加齢対策. 平成 19 年度長崎県医師会産業医研修会特別講演 (長崎)
- 16) 安田弥子, 古谷久美子, 吉井 隆ら. 唾液テストステロンの有用性について. 第 94 回日本泌尿器科学会総会.
- 17) 安田弥子. 難治性加齢性腺機能障害の治療. 第 72 回日本泌尿器科学会東部総会.
- 18) Yasuda M, Furuya K, Yoshii T. Diagnostic significance of salivary testosterone measurement using both LC-MS and ELISA
- 19) 安田弥子. ストレスと ED の重症度. 第 17 回日本性機能学会中部総会.
- 20) 安田弥子, 古谷久美子, 井手久満ら. 日本人男性のホルモン日内変動について. 第 17 回日本性機能学会東部総会.
- 21) 安田弥子, 古谷久美子, 井手久満ら. LOH 患者における PDE-5 阻害薬定期投与による酸化ストレス、およびホルモン変化の検討.
- 第 18 回日本性機能学会東部総会.
- 22) 山田思鶴, 浜 達哉, 井上慎一郎, 小島太朗, 秋下雅弘, 大内尉義, 神崎恒一, 鳥羽研二: 介護予防基本チェックリストを用いた特定高齢者の生活機能の検討. 日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007. 6. 20
- 23) 浜 達哉, 堰面雄一, 井上慎一郎, 山田思鶴, 山口 潔, 秋下雅弘, 大内尉義, 神崎恒一, 鳥羽研二: 特定高齢者における転倒予防プログラムの参加希望と問題点. 日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007. 6. 20
- 24) 林 秀生, 臼沢英一郎, 浜 達哉, 井上慎一郎, 山田思鶴, 神崎恒一, 秋下雅弘, 大内尉義, 鳥羽研二: 通所サービスの利用による閉じこもり予防・支援と認知機能への効果. 日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007. 6. 20