

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Eto M, Toba K, Akishita M, <u>Kozaki K</u> , Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y.	Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension.	Hypertens Res	28	1-7	2005
Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, <u>Kozaki K</u> , Horiuchi M, Toba K.	Renin-angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats.	Hypertension	45	1188-93	2005
Ohike Y, <u>Kozaki K</u> , Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y.	Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine.	Circ J	69	221-6	2005
Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, <u>Kozaki K</u> , Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M.	Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells.	Oncogene	25	176-85	2006
Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, <u>Kozaki K</u> , Toba K	Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition.	Clin Chim Acta.	364	328-34	2006
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>神崎恒一</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	日老医誌	44	91-4	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	191	281-9	2007
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 Pharmacol.	556	1-8	2007

Tanaka K, Yamada Y, Kobayashi Y, Sonohara K, Machida A, Nakai R, <u>Kozaki K</u> , Toba K	Improved cognitive function, mood and brain blood flow in single photon emission computed tomography following individual reminiscence therapy in an elderly patient with Alzheimer's disease	Geriatr r Geront ol Int	7	305-9	2007
---	---	----------------------------------	---	-------	------

近藤宇史

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>近藤宇史</u>	老化と老年病.	飯島節, 鳥羽研二	老年学テキスト	南江堂	東京	2006	1-5
浦田芳重、 <u>近藤宇史</u> 。	γ-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)	吉川敏一	医学のあゆみ別冊	医歯薬出版株式会社	東京	2006	74-78,

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	C208-C221	2006
Urata Y, Ihara Y, Mutara H, Goto S, Koji T, Yodoi J, Inoue S, <u>Kondo T</u>	17β-Estradiol protects against oxidative stress-induced cell death though 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
Nonaka K, Kume N, Urata Y, Seto S, Kohno T, Honda S, Ikeda S, Muroya T, Ikeda Y, Ihara Y, Kita T, <u>Kondo T</u>	Serum levels of S-glu-tathionylated proteins as a risk-marker for arteriosclerosis obliterans	Circ. J	71(1)	100-5	2007
Yoshioka S, Mukae H, Ishii H, Kakugawa T, Ishimoto H, Sakamoto N, Fujii T, Urata Y, <u>Kondo T</u> , 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
Muroi E, Manabe S, Ikezaki M, Urata Y, Sato S, <u>Kondo T</u> , 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
後藤信治, <u>近藤宇史</u> .	脂質過酸化	内分泌・糖尿病科	22(1)	110-116	2006
<u>近藤宇史</u> .	活性酸素と老化	日本整形外科学会雑誌	81	867-871,	2007
<u>近藤宇史</u>	酸化ストレスと老化.	日本医事新報	4307	73-75	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
-------	---------	------	----	-----	-----

Teramoto S.	COPD pathogenesis from the viewpoint of risk factors.	Intern Med.	46 卷	77-79	2007 年
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.	55 卷	1891-1892	2007 年
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.	29 卷	216-217	2007 年
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.	29 卷	217-218	2007 年
Teramoto S, Ishii M.	Ageing, the aging lung, and senile emphysema are different.	Am J Respir Crit Care Med.	175 卷	197-198	2007 年
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.	55 卷	2093-2094	2007 年
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.	31 卷	223-225	2008 年
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 卷	569-571	2008 年
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.	31 卷	477-478	2008 年
Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matuse T, Japanese Study Group on Aspiration Pulmonary Disease (JSAP) .	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 卷	577-579	2008 年

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.	56 卷	in press	2008 年
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.	56 卷	In press	2008 年
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.	31 卷	682-683	2008 年
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	11 卷	669-70	2006 年
Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y.	Nasogastric tube feeding is a significant cause of aspiration pneumonia in mechanically ventilated patients.	Eur Respir J.	27 卷	436-437	2006 年
Teramoto S, Kume H, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ishii M, Ishii T, Ouchi Y.	Heart rate variation analysis may not effectively detect sleep apnoeas in heart failure.	Eur Respir J.	28 卷	457-458	2006 年
Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Ouchi Y.	Apoptosis of circulating neutrophils and alveolar macrophages in COPD.	Chest	127 卷	1079-1080	2005 年
Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Namba R, Ouchi Y.	Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome.	Chest	127 卷	1074-1075	2005 年
Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Matsuse T.	Xenobiotic enzymes and genetics of COPD.	Chest	127 卷	408-409	2005 年
Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Namba R, Hanaoka Y, Takizawa M, Okada T, Ishii M, Ouchi Y.	Significance of chronic cough as a defence mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia	Eur Respir J.	25 卷	457-458	2005 年

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, Ide H, Furuya K et al.	Salivary 8-OHdG: a useful biomarker for predicting severe ED and Hypogonadism.	<i>The Journal of Sexual Medicine</i>	In press		2008
Yasuda M, Honma S, Furuya K et al.	Diagnostic significance of salivary testosterone measurement using both LC-MS and ELISA.	<i>JOURNAL of Men's Health and Gender</i>	In press		2008
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.	<i>J Men's Health and Gender</i>	4	149-155	2007
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.	<i>J Men's Health and Gender</i>	4	165-170	2007
Muto S, Yasuda M, Kamiyama Y et al.	Testosterone decreased urinary-frequency in nNOS-deficient mice.	<i>Int J Androl</i>	31	67-70	2007
Yasuda M, Horie S.	DHEA and testosterone in the elderly.	<i>N Engl J Med</i>	356(6)	635-6.	2007

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 W, Yanase T, Wei L, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H	Activation of peroxisome proliferator activated receptor γ and retinoid X receptor inhibits CYP19 transcription through NF- κ B in ovarian granulosa cells.	<i>Endocrinology</i>	146	85-92	2005

Fan W, <u>Yanase T</u> , Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H	Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion.	Diabetes	54	1000-1008	2005
Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, <u>Yanase T</u> , Takayanagi R, Nomura M, Nawata H	Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript.	Biochim Biophys Acta (Gene Structure Exper)	1728	84-94	2005
Taniyama M, Tanabe M, Saito H, Ban Y, Nawata H, <u>Yanase T</u>	Subtle 17 β -hydroxylase/17,20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile women.	J Clin Endocrinol Metab	90	2508-2511	2005
Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, <u>Yanase T</u> , Nawata H, Takayanagi R	Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino Acid substitutions in the deoxyribonucleic Acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients.	J Clin Endocrinol Metab	90	6162-6169	2005
Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, <u>Yanase T</u> , Zheng H, Lu J, Nawata H.	Modulation of androgen receptor transactivation by FoxH1. A newly identified androgen receptor corepressor.	J Biol Chem	280	36355-36363	2005
Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, <u>Yanase T</u>	Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor.	Biochem Biophys Res Commum	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

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
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	1206-1212	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	1542-1552	2006
Yanase T, Gondo S, Okabe T, Tanaka T, Shirohzu H, Fan Q, Oba K, Morinaga H, Nomura M, Ohe K, Nawata H	Differentiation and regeneration of adrenal tissues; an initial step toward regeneration therapy for steroid insufficiency.	Endocrine J	53	449-459	2006
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	720-727	2007
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	4807-4814	2007

Fan W, <u>Yanase T</u> , 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	355	1012-1018	2007
Fan W, <u>Yanase T</u> , 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	7329-7338	2007
Yamada Y, Sekihara H, Omura M, <u>Yanase T</u> , 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	153-162	2007
Tanaka T, Gondo S, Okabe T, Ohe K, Shirohzu H, Morinaga H, Nomura M, Tani K, Takayanagi R, Nawata H, <u>Yanase T</u>	Steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein transforms human bone marrow mesenchymal cells into steroidogenic cells.	J Mol Endocrinol	39	343-350	2007

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
若槻明彦	特集：中高年女性の好発疾患とその対策／肥満・高脂血症～産婦人科の立場から～	実験治療	679	130-133	2005
若槻明彦	心血管疾患の発症予防を目的とした新しいホルモン補充療法の開発	日本産科婦人科学会雑誌	57	1836-1843	2005
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	45-50	2006

若槻明彦	閉経後高脂血症の管理	総合臨床	55	287-291	2006
若槻明彦	女性診療科外来プラクティス【更年期・老年期外来 女性内科的疾患】高脂血症	臨床婦人科産科	60	580-583	2006
若槻明彦	臨床分子内分泌学4 - 生殖内分泌系 - V. エストロゲン エストロゲンと疾患 高脂血症	日本臨床	64	375-380	2006
若槻明彦	特集【高脂血症】／性差や年齢との関係は？ 性差や年齢による違いはありますか？	肥満と糖尿病	5	422-424	2006
若槻明彦	日本産科婦人科学会専門医制度研修コーナー／症例・プライマリー・ケア（救急） 骨粗鬆症	日本産科婦人科学会雑誌	58	N27-33	2006
若槻明彦	シンポジウムI-4 動脈硬化の観点からみたこれからのホルモン補充療法	日本更年期医学会雑誌	14	107-114	2006
若槻明彦	高脂血症と性差	臨床婦人科産科	60	862-865	2006
若槻明彦	閉経後ホルモン補充療法と心血管疾患	現代医学	53	443-449	2006
若槻明彦	性差医療 高脂血症と性差	産科と婦人科	73	1280-1288	2006
若槻明彦	特集【EBM から NBM へー中高年女性クライアントに対する説明】／更年期と高脂血症	産婦人科の実際	55	1999-2006	2006
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	74	449-453	2007
若槻明彦	ホルモン補充療法と心血管疾患	医学のあゆみ	221	1295-1299	2007
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	65	499-503	2007
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	61	924-927	2007

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	15	98-102	2007
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	59	797-804	2007
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	27	2817-2821	2007

エイジングの基礎

4 ホルモン

東京大学大学院医学系研究科加齢医学 秋下雅弘

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

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. Geriatr 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 ₄	→	→	→
T ₃	↓	→	→
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)	↓	↓	↓

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。

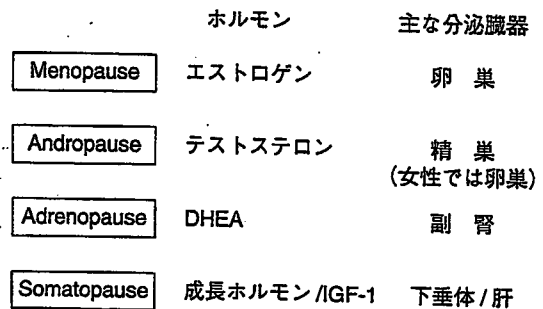


図1 加齢にともなう4つの pause

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的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 α とER β 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 α とER β の2つのサブ

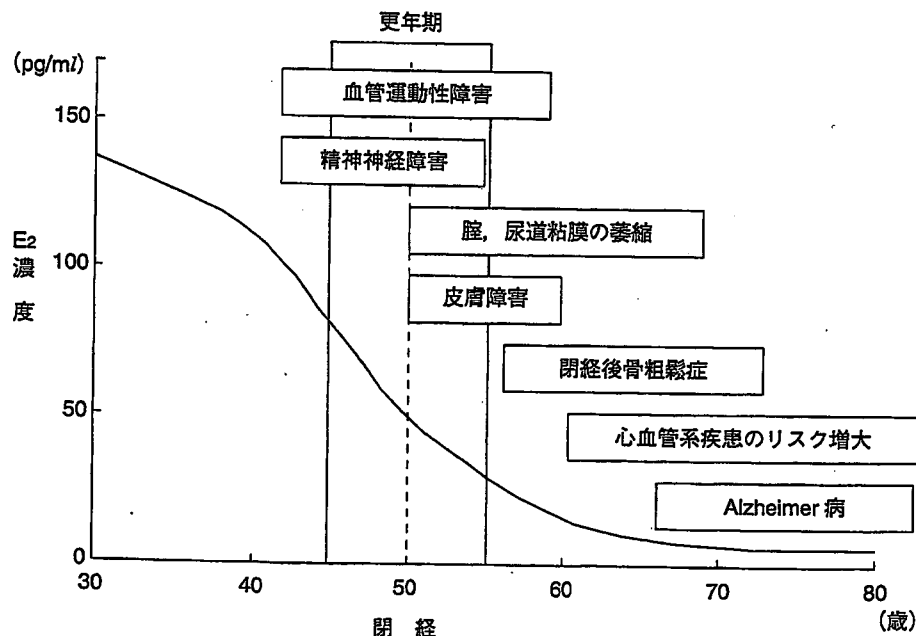
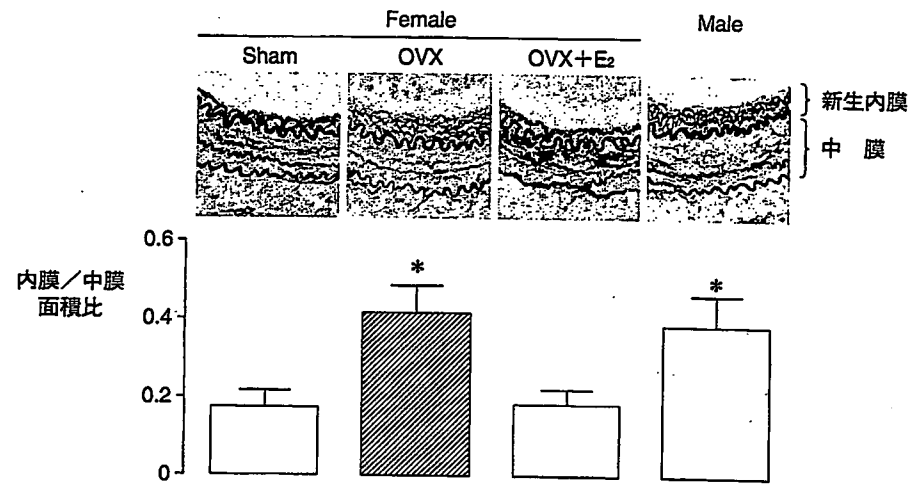
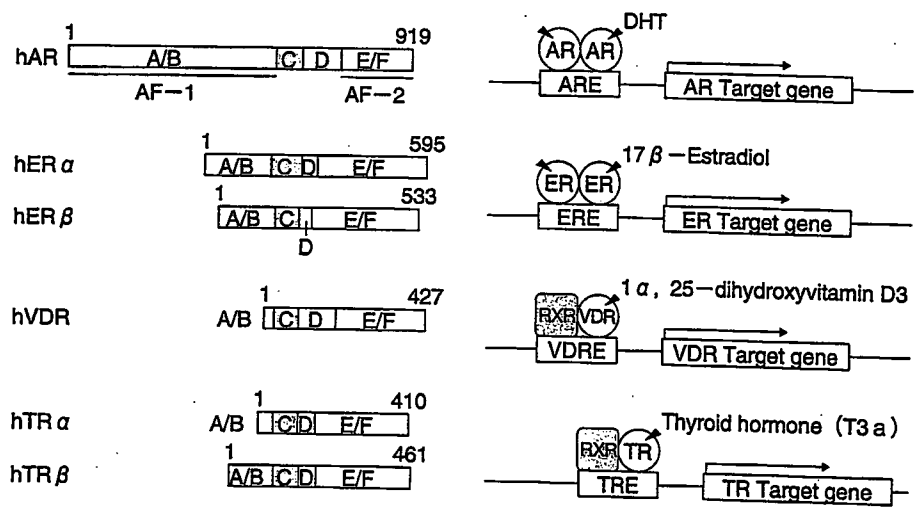


図2 閉経に伴う血中エストロゲン濃度の変化と疾患



Sham : 対照群, OVX : 卵巣摘除群, OVX+E2 : 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 α 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¹⁾。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-

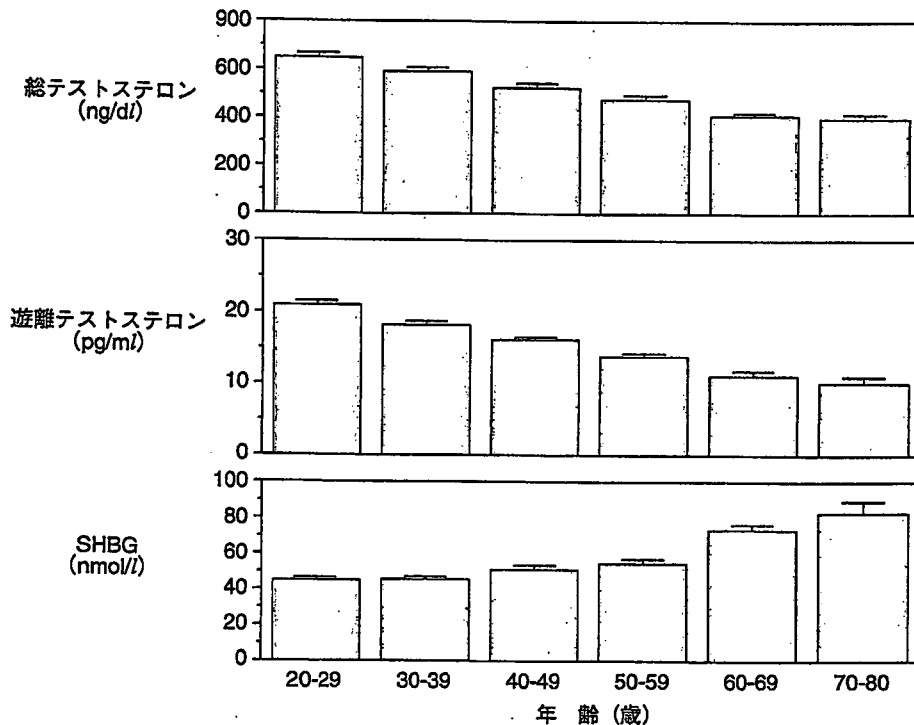


図5 男性におけるテストステロンおよび性ホルモン結合グロブリン(SHBG)血中濃度の加齢変化

(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)

ciency in the Aging Male (PADAM) という概念も提唱されている。閉経後の女性では、エストロゲンの産生が著しく低下しているせいか、エストロゲン濃度よりもむしろアンドロゲン濃度の方が閉経後以降の老化には関係するとされる。男性と同様、低アンドロゲン血症が骨粗鬆症、肥満、高脂血症の発症と関連したことが報告されている。

2 テストステロンの作用とアンドロゲン受容体 (AR) の役割

テストステロンは、核内受容体であるARに作用して標的遺伝子の転写を調節する (図4)。テストステロンはさらに、 5α -還元酵素により活性の強い dehydrotestosterone (DHT) に変換されてARに作用する、あるいはアロマターゼによりエストラジオールに変換されてERに作用する経路も存在することにも注意を要する。

ARの役割を解析する目的で作製されたAR欠損マウスのオスは外見上メス型で不妊である²⁾。また、高代謝回転型の骨量減少を示し、AR機能が正常な骨形

成に必須であることが証明された。さらに、AR欠損マウスのオスは晩発性の肥満を呈し、白色脂肪の顕著な蓄積がみられた。このように、ヒトでも報告されているテストステロンの骨量維持効果や抗肥満効果の少なくとも一部はARを介すると考えられる。一方、LDL受容体欠損マウスに高コレステロール食を負荷した研究³⁾では、粥状硬化の程度は精巣摘出により増加し、テストステロン投与で減少した。しかし、テストステロンによる抑制効果はアロマターゼ阻害薬の同時投与で消失したことから、むしろ変換されたエストラジオールの効果によるものと考えられる。

3 DHEAの作用とその機序

DHEAはステロイド生合成系の比較的上流に位置する (図6)。DHEA独自の受容体は同定されていないため、代謝されてテストステロンとして作用を発揮すると考えられている。実際DHEAの作用はテストステロンと類似した部分があり、アンドロゲンに分類されるが、さらにアロマターゼにより変換されてエストロゲンとしての作用も発揮しうる。その意味で男女

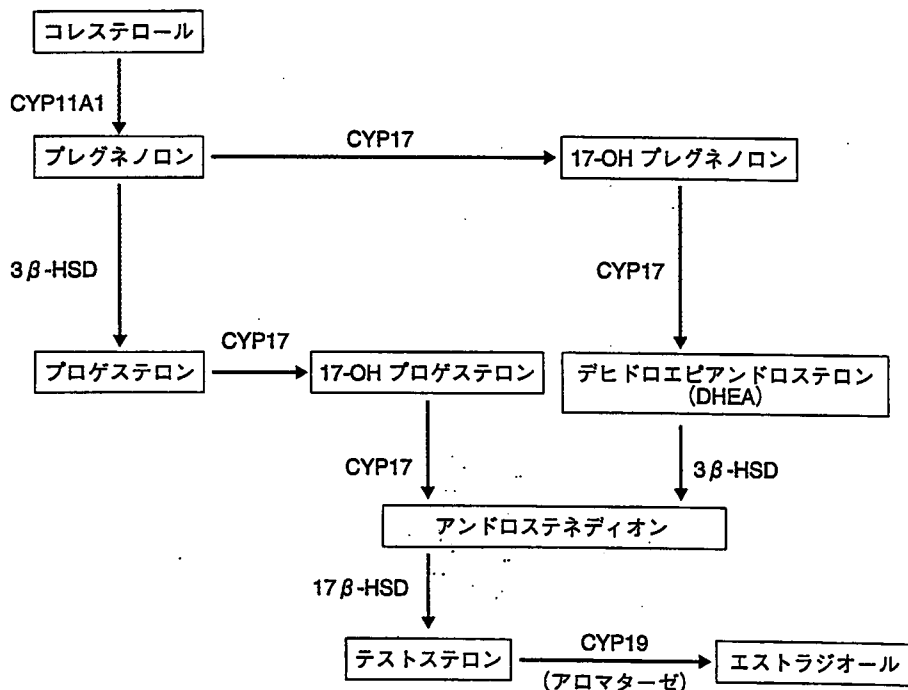


図6 性ステロイド生合成系

双方に生理作用を有することは明らかで、抗老化ホルモンとして注目される所以である。

GH/IGF-1

GHは脳下垂体から分泌され、IGF-1の産生を介して、肝、骨、筋肉、性腺など多くの臓器に対して細胞増殖、タンパク合成作用を発揮する。GHの分泌は視床下部から分泌されるGH放出ホルモン(GH-RH)とソマトスタチンにより調節されているが、最近発見された消化管ホルモンのグレリンもGH分泌に作用することがわかり注目されている。また、性ホルモンもGH分泌調節に関与することが報告されている。

GH分泌能も血中IGF-1濃度も加齢に伴って低下する。GH欠乏では成長障害がみられる、逆にいえばGH/IGF-1系が正常な体の成長に必須であることから、GH/IGF-1は老化にも関連するのではないかと考えられてきた。実際、一部ではアンチエイジング目的でGH注射が行われている。また、線虫や昆虫の実験ではIGF-1やインスリンシグナルの活性化により寿命が延長することが証明されている。

一方、よりヒトに近い種として検討されたマウスの実験では、全く逆の結果が得られている。自然発生した変異や遺伝子改変マウスの解析では、GH分泌、

GH受容体、IGF受容体などGH/IGF-1系に障害があると、いずれの系統でもマウスの寿命が1.5倍から2倍にまで延長した⁴⁾。そのメカニズムとしては、代謝および酸化ストレスの低下、発ガン性の減少などが提起されている。ヒトでも、GH分泌不全やGH/IGF-1系の遺伝子変異があると低身長で長生きしたこと、GH分泌過剰では寿命が短いことなどが報告されており、あながちマウスだけの現象とはいえないようである。長寿とアンチエイジングとは同義ではないが、今後の研究によりGH/IGF-1系と老化の関係を明確にする必要がある。

文 献

- 1) Sudhir K, et al : Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. *Circulation* 1997 ; 96 : 3774-3777.
- 2) Kawano H, et al : Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100 : 9416-9421.
- 3) Nathan L, et al : Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol : critical role of aromatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 ; 98 : 3589-3593.
- 4) Bartke A : Minireview : role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 3718-3723.

機能からみたエイジングの予防と治療

4 ホルモン

東京大学大学院医学系研究科加齢医学 秋下雅弘

はじめに

加齢に伴い多くのホルモンの血中濃度が低下し、やはり加齢現象である老化度の進行や疾患の発生の原因となっている可能性がある。しかし、女性の閉経のような急激な変化はむしろまれであり、ホルモンの低下も老化のプロセスも通常は緩徐に進む。したがって、ホルモンの経年的低下と老化との関連は加齢という交絡因子を排除して解析する必要がある。そのような臨床研究の結果、男性ホルモンのテストステロン、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) に関しては老化との関連を示す多くの報告がみられる。同時に、低下したホルモンを補充することで老化の進行や老年疾患の発症を遅らせることができるかどうか閉経後女性に対するエストロゲン補充療法の大規模臨床試験を始め、様々な種類の研究で検討されている。本稿では、上記4種類のホルモンについて、ホルモン低下と老化および疾患との関係、ホルモン補充療法による介入効果を解説する。

エストロゲン

1 閉経と疾患

更年期以前の女性は概して男性より健康で、健康診断で指摘される生活習慣病関連の異常項目も少ない。ところが50歳前後の更年期から、冷えや火照りなどの血管運動神経症状、不眠やうつなどの精神症状が

更年期障害として頻繁に認められるようになる。同時に、LDL コレステロールの増加を主体とした高脂血症、高代謝回転型の骨量減少、高血圧、肥満など生活習慣病の頻度が顕著に増加する。これらの結果、老年期には骨粗鬆症、心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患、さらにアルツハイマー病の発症が増加する。

2 エストロゲン補充療法の効果

エストロゲン補充療法は、実際には子宮がんの増加を抑える目的でプロゲステン製剤を併用することが多いので、ホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy : HRT) とよばれる。わが国では2%程度の閉経後女性を実施しているに過ぎないが、北米では40%、欧州や韓国、台湾でも10%以上もの女性が行っている。

HRTの短期効果として、更年期障害、萎縮性膣炎、高コレステロール血症の改善があげられる。一方、長期効果については、Women's Health Initiative (WHI) に代表される大規模臨床試験の結果が予想外に悪く、HRTの適応について議論となっている。WHIでは、閉経後女性を対象に結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン併用によるHRTの有用性を検討した。平均5.2年間の追跡期間中、HRTにより乳がん、静脈血栓症・肺塞栓症のみならず、冠動脈疾患は1.29倍に、脳卒中も1.41倍に増加してしまった(図1)。それまで証明されていなかった(おそらく骨粗鬆症に対する効果を介した)骨折と大腸がんの減少を認めたものの、総合評価として閉経後女性にHRTは好ましくない治療であるとされた。その

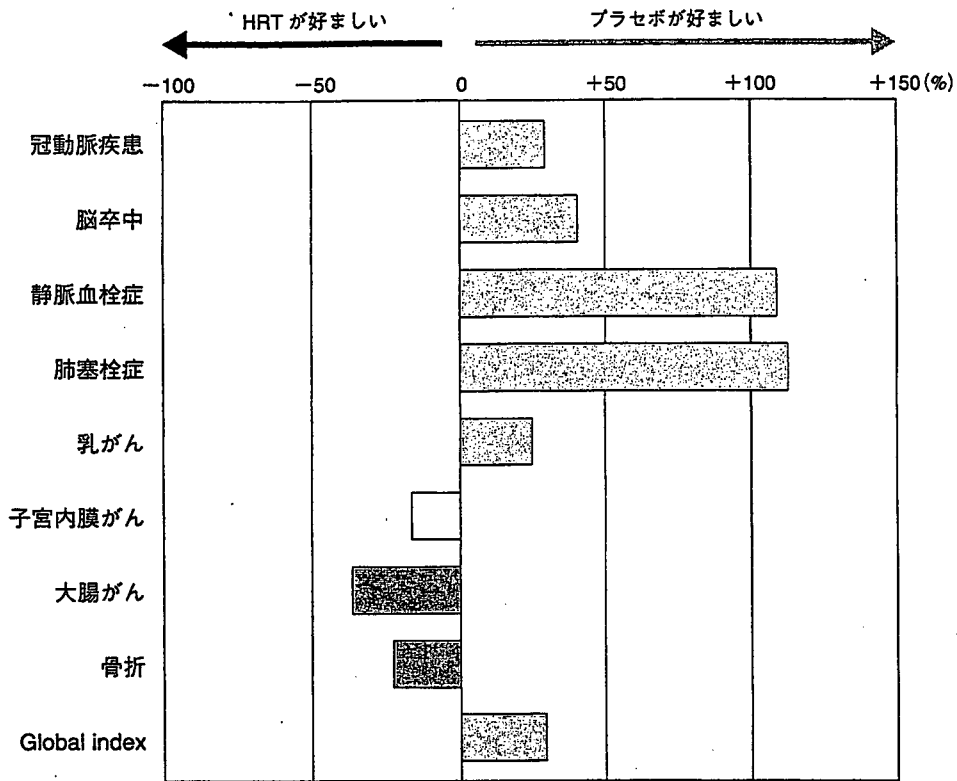


図1 Women's Health Initiative におけるエンドポイントと HRT の効果 (Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-33 より引用)

表1 心血管疾患に関するエストロゲンの作用

	好ましいもの	好ましくないもの
脂質	LDL-C 減少 HDL-C 増加	トリグリセリド増加 small, dense LDL 増加
凝固・線溶系	PAI-1 低下 フィブリノゲン低下	プロトロンビンフラグメント増加 Ⅶ因子増加 アンチトロンビンⅢ低下
炎症 / 接着	接着分子低下	CRP 増加
血圧 / 心血管	ACE 活性低下 内皮依存性血管拡張作用 NO 増加 ET-1 低下, PGL ₂ 増加 平滑筋細胞遊走・増殖抑制	アンジオテンシノーゲン増加

後、エストロゲン単独療法の結果も報告されたが、やはり心疾患を減らす効果はなく、認知症に対する効果も否定された。

結局、エストロゲンは心血管系に対しても好ましい作用と好ましくない作用を有し(表1)、状況によって悪い作用が前面に出てしまうと考えられる。また、

プロゲステロン併用、用量の多さ、対象が高齢者であったことなども WHI の結果に影響しているとされる。これらの点を考慮し、現時点でも、喫煙、肥満、糖尿病、高血圧、心血管疾患の既往、血栓性疾患、がんの既往・素因を有していない閉経後間もない女性では、十分なインフォームドコンセントのもとに HRT

を実施することに大きな問題はないと思われる。ただし、有害作用予防のために、半量投与および貼付剤による HRT を選択することが望ましい。

テストステロンと DHEA

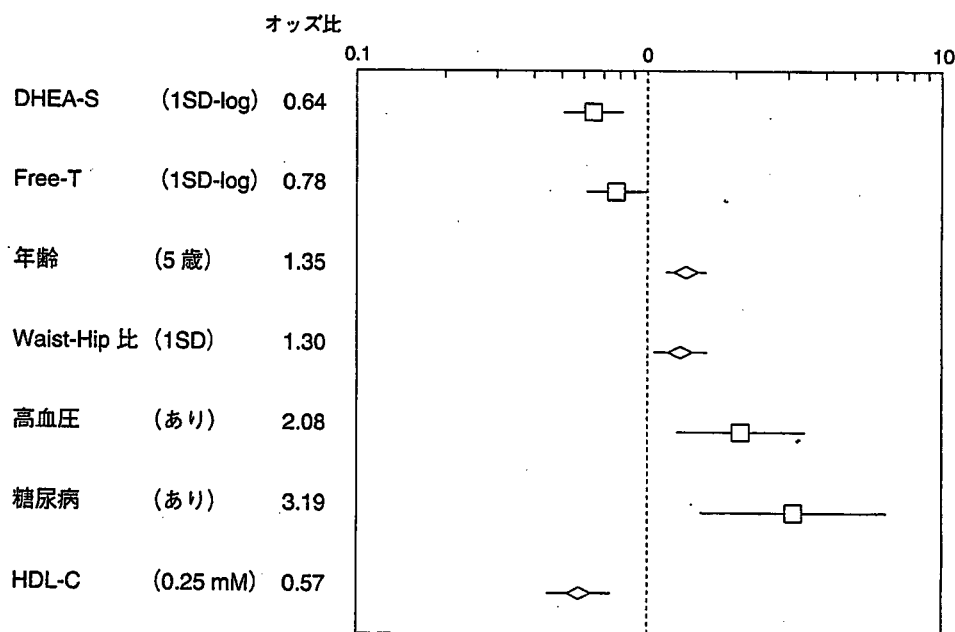
1 男性におけるアンドロゲン低下と疾患

日本泌尿器科学会の調査¹⁾では、遊離テストステロン濃度は 20 歳代以降 10 年毎に 1.6 pg/ml (9.2%) 低下するとされる。このようなテストステロンの経年的低下と関連して多くの老年疾患が発症することが報告されている。

テストステロンと骨粗鬆症との関係は古くから指摘されているが、テストステロンからアロマターゼにより変換されるエストラジオールの影響も強いとされる。テストステロン補充療法の骨量に対する効果についても賛否あるが、Snyder らのプラセボ対照二重盲

検比較試験²⁾では、若年成人平均より 1SD 以上のテストステロン低下を示した高齢男性に貼付剤によるテストステロン補充療法を行ったところ、群全体ではプラセボに比べて有意な骨量増加を認めなかったが、治療前のテストステロン濃度が低い場合には骨量が増加した。Snyder らは同様の研究で、体脂肪の有意な減少と筋肉量の増加を示している。

動脈硬化とアンドロゲンについては、いくつかの症例対照比較試験で、テストステロンや DHEA の低値が高齢男性の脳梗塞および心筋梗塞の発症、冠動脈狭窄度と関係することが報告されている。また、40～70 歳の男性 1,709 名を対象とした Massachusetts Male Aging Study という横断疫学研究では、遊離テストステロン低値および DHEA-sulfate (DHEA-S) の低値は独立した心疾患の危険因子であった (図 2)。一方、アンドロゲン低下に伴う代謝性変化として、HDL コレステロール低下、トリグリセリド増加といった脂質



DHEA-S, Dehydroepiandrosterone-sulfate; Free-T, 遊離テストステロン;
HDL-C, HDL コレステロール

図 2 中高年男性におけるアンドロゲン濃度と心疾患の発症

Massachusetts Male Aging Study, 40-70 歳の男性 1,709 名の追跡研究

(Feldman HA, et al : Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men : crosssectional results from the Massachusetts Male Aging Study. Ann Epidemiol 1998 ; 8 : 217-228 より引用)