

アンドロゲン受容体とは何ぞや？

兵庫医科大学 産科婦人科学講座 主任教授

小森 慎二

1982年 徳島大学卒業
1985年 兵庫医科大学産科婦人科助手
1987年 九州大学先端医学研究所助手
1988年 米国ペンシルバニア大学医学部留学
1998年 兵庫医科大学産科婦人科講師
2007年 同助教授
2009年 同主任教授
専門：生殖内分泌学 生殖免疫学 出生前診断

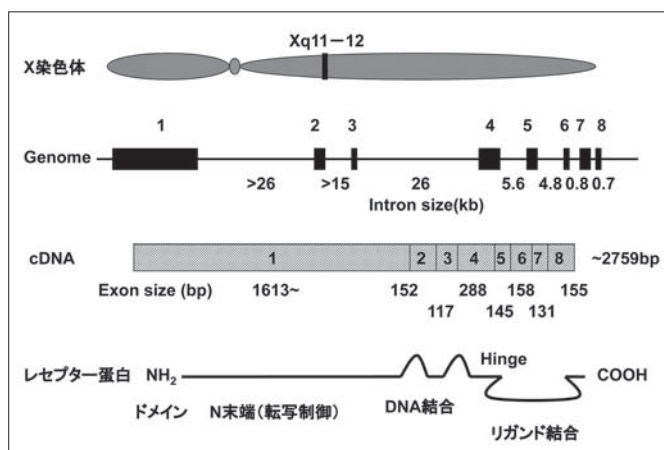


図1 アンドロゲン受容体および遺伝子の構造

産婦人科医の私がどうしてアンドロゲンについての仕事をしているのか？ 私とアンドロゲン受容体研究との出会いは20年以上前になる。当時私は分子生物学的手法を用いて遺伝子のクローニングなどの研究を行っていた。その折、教室の霞弘之先生が精巣性女性化症の患者を担当することとなり、二人で色々と文献を検索していたところ精巣性女性化症はアンドロゲン受容体の異常で起こることが明らかとなっており、しかもアンドロゲン受容体遺伝子が単離されて間もない時期であった。そこで、早速その患者について調べたところリガンド結合ドメインにこれまでに報告のない点突然変異を発見することができた。これが契機でアンドロゲン受容体と性分化異常について興味をもちながら色々と研究をしてきた。ヒトのアンドロゲン受容体は、分子量110~114kDaの蛋白であり、910~919程度のアミノ酸残基より構成されている。このアミノ酸残基の数の違いは、N末端ドメインにある glutamine repeat や glycine repeat の repeat 数の違いに起因している。アンドロゲン受容体の構造は、他のステロイドホルモン受容体と同じようにN末端ドメイン、DNA結合ドメイン、ちょうつがい領域 (Hinge region) およびリガンド (ホルモン) 結合ドメインより構成されており、Nuclear receptor superfamily に属している。ヒトのアンドロゲン受容

体遺伝子は、X染色体の長腕(Xq11-12)にあり、ゲノム遺伝子は8つのエクソン-イントロン構造からなり、75~90kbの間に分散して存在している。エクソン1はN末端ドメインを、エクソン2と3はDNA結合ドメインを、エクソン4はちょうつがい領域、エクソン5~8はリガンド結合ドメインをそれぞれコードしている(図1)。図2のごとくこれまでに多数の遺伝子異常が報告されている。これらの異常によりアンドロゲンの作用が発揮出来なくなるわけ

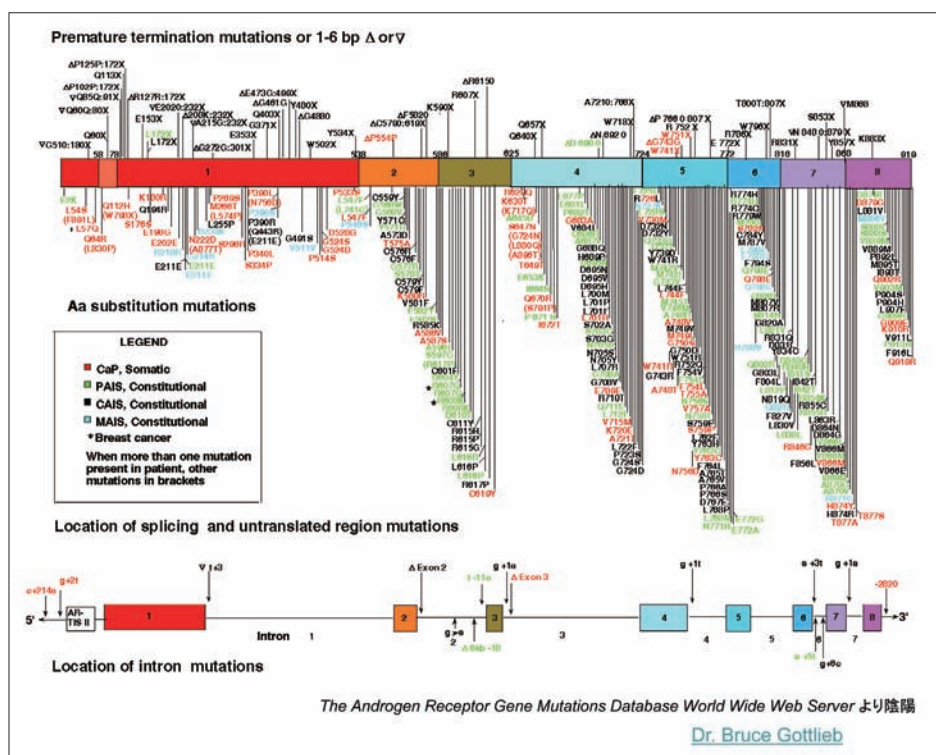


図2 アンドロゲン受容体の異常部位のまとめ

である。このため、アンドロゲン不応症という疾患として定義されている。しかし、その異常の部位により異常の出方(表現型)は様々である。例えば、産婦人科でよく経験する完全型精巢性女性化症の症例から不完全型精巢性女性化症、Reifenstein症候群、男性不妊症の症例まで非常に幅広い臨床像を示す。産婦人科では、原発無月経として受診される症例を多く経験する。このような患者には慎重な対応を要する。原発無月経の一連の検査の中で染色体検査も行うわけであるが、異常が出た場合は、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーの協力のもとに本人、家族で説明を行う。私たちが研究を始めたころは、その点是不十分であったので、本人に告知をせず、治療を行ったケースが一般的であったが、最近では、原則本人への告知を行ったうえで治療を進めている。治療は、性腺(精巣)の摘出とその後の女性ホルモン補充療法となる。患者が疾患を理解しているとその後の経過観察もスムーズに進む。

さて、アンドロゲン受容体はアンドロゲンと結合してその2量体を形成して核内に入り、標的遺伝子に結合してその遺伝子の発現を調整することで機能を発揮する。初期のころはこの受容体に異常がおこれば、アンドロゲン機能が発揮しないと考えられていたが、その後の研究ではさらにこれらのアンドロゲン—アンドロゲン受容体複合体に非常に多くの共役因子が結合して機能を発揮していることが明らかとなり、それらの異常での病態が発生することがわかってきている。また、受容体自体ではN末端ドメインにグルタミン反復配列(CAGリピート)が存在しているが、その長さに異常があるとKennedy症候群といった神

経筋疾患を発症したり、その他の疾患の発生に関連していることが明らかとなっている。

図3に立体構造を示した。10から12の α -helix構造を中心にリガンド結合ポケットが構成されており、この結合ポケットにリガンドとしてのR1881が存在していることがわかる。アンドロゲン受容体に結合するリガンドはもちろんアンドロゲンであるが、最近では婦人科でもエストロゲン受容体に結合するSERM(selective estrogen receptor modulator)が臨床で使用されている。アンドロゲンについてのSARM(selective androgen receptor modulator)の開発も進んでおり、骨粗鬆症や男性更年期障害などの選択的な治療を目的に使用できることに期待したい。

私は産婦人科なので男性の患者を直接診察することはないが、唯一不妊症診療の中で精子形成異常の患者に接する機会がある。そこで、精子形成機能とアンドロゲンの研究にも関わるようにもなった。その中で、先に述べたCAG repeat数と乏精子症の患者の関連を調べたところ図4のような結果を得た。乏精子症の患者の中にはCAG repeat数が15より少ない方が比較的多くみられることがわかる。この点は今後も検討する必要があるが、発現実験ではCAG repeat数の寡多はその機能に影響を与える結果をえている。

今回アンドロゲン受容体について簡単に解説した。不十分な点も多くあると思うが、今後も新しい知見が得られ、それを基に腫瘍や骨粗鬆症や男性更年期障害などの治療法が進歩していくことを期待したい。

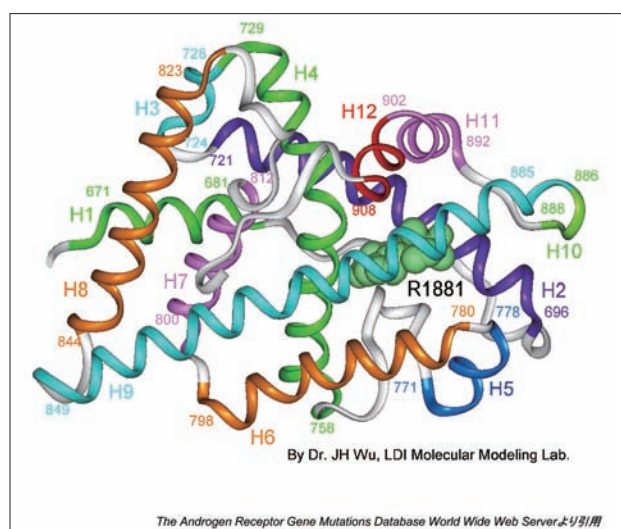


図3 アンドロゲン受容体のリガンド結合領域の3次元構造モデル

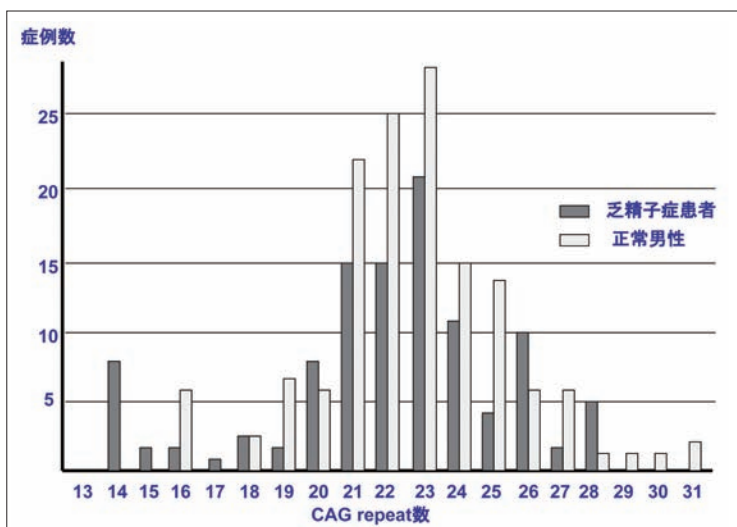


図4 乏精子症障害患者でのアンドロゲン受容体のCAG repeat数の検討

Androgen receptorと前立腺癌

ー治療薬の作用を中心にー

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学 准教授

上村 博司

1985年横浜市立大学医学部卒業。同病院で研修・入局後に、横須賀共済病院泌尿器科などの勤務を経て1992年米国ウィスコンシン大学医学部癌センターに留学。帰国後、横浜市立大学医学部泌尿器科にて前立腺癌の臨床および基礎研究に携わっている。アンドロゲンレセプターやARBなどを中心とする分子機構の解明に専心している。



近年、本邦において前立腺癌罹患率の上昇が顕著である。その理由としては、高齢者の増加、食生活や生活様式の欧米化などが挙げられている。さらに、血清中の前立腺特異抗原(Prostate specific antigen: PSA)を用いた検診の普及により、早期癌患者の急増が著しい。20年前は、初診時の約半数が骨転移などを有した進行癌患者であったが、現在では早期癌が半数以上を占め、局所浸潤癌や進行癌の割合は30-40%となっている。治療法は病期別によって異なり、限局性の早期癌では手術や放射線治療が主に行われ、局所浸潤癌や進行癌などはホルモン療法が中心に行われている。ホルモン療法は、1941年にHugginsらが発表した血清中のアンドロゲン除去が基本概念となり、現在は薬物的あるいは外科的去勢術と抗アンドロゲン剤投与が中心となっている。その分子機構としてアンドロゲン

アンドロゲンレセプター(AR)軸があり、それに沿った薬剤開発が進んでいる。

ARはステロイドレセプターファミリーの一員であり、リガンド非依存的な転写活性をもつN末端ドメイン(NTD)、DNAと結合するDNA結合ドメイン(DBD)、核内移行に重要なヒンジ領域とリガンドに結合するドメイン(LBD)の3つのドメインで構成される(図1)。細胞質で、ARはLBDでHsp90と結合した状態で存在している。ARがDHTと結合することによってHsp90を遊離し、核内に移行してダイマーを形成し、標的遺伝子のプロモーター領域にあるアンドロゲン応答配列(ARE)と結合、例えばPSAなど標的遺伝子の転写を促進する(図1-①)。

抗アンドロゲン剤として、ステロイド性と非ステロイド性薬剤の2種類のタイプがある。一般的には、初期治療として血清中アンドロゲンを低下させるLHRHアゴニストの投与とともに、非ステロイド性薬剤のビカルタミドあるいはフルタミドが併用して用いられている。ビカルタミドのAR結合能はフルタミドの2倍あり、半減期も1週間と長い。しかし、一旦ホルモン療法が効かなくなる去勢抵抗性前立腺癌(Castration resistant prostate cancer: CRPC)の状態になると、抗アンドロゲン剤はAR突然変異体(T877AやW741C)にも結合し、アンタゴニストからアゴニストに変化することが分かっている。AR突然変異体は原発巣の癌細胞には少なく、転移部位の約30%に認められている。CRPCの癌細胞では、増幅したARにビカルタミドは結合してアゴニスト作用を示すことも証明されている。さらに、抗アンドロゲン剤は結合したARとともに核内に移行して標的DNAに結合し、同時に共役活性因子をリクルートすることが分かっている(図1-②)。

最近、ビカルタミドよりも8倍のAR結合親和能を有するMDV3100が開発され、注目を浴びている。それは野生型ARやAR突然変異体を活性化することなく、AR増幅した前立腺癌細胞でも増殖を抑える作用を持っている。また、MDV3100と結合したARは核内移行もビカルタミドなどに比べて少なく、細胞質に多く留まる性質を持つ(図1-③)。従って、ホルモン療法耐性となったCRPCに有用であると予想され、本邦や欧米で臨床試験が行われている。欧米での報告では、CRPCの約50%の症例において、PSAの50%以上低下が認められており、今後の臨床応用が期待される。

血清中のアンドロゲンを低下させる薬物性去勢術としてLHRHアゴニストが投与されているが、それだけでは血清中のアンドロゲンを完全に除去するわけではない。血清中アンドロゲンの

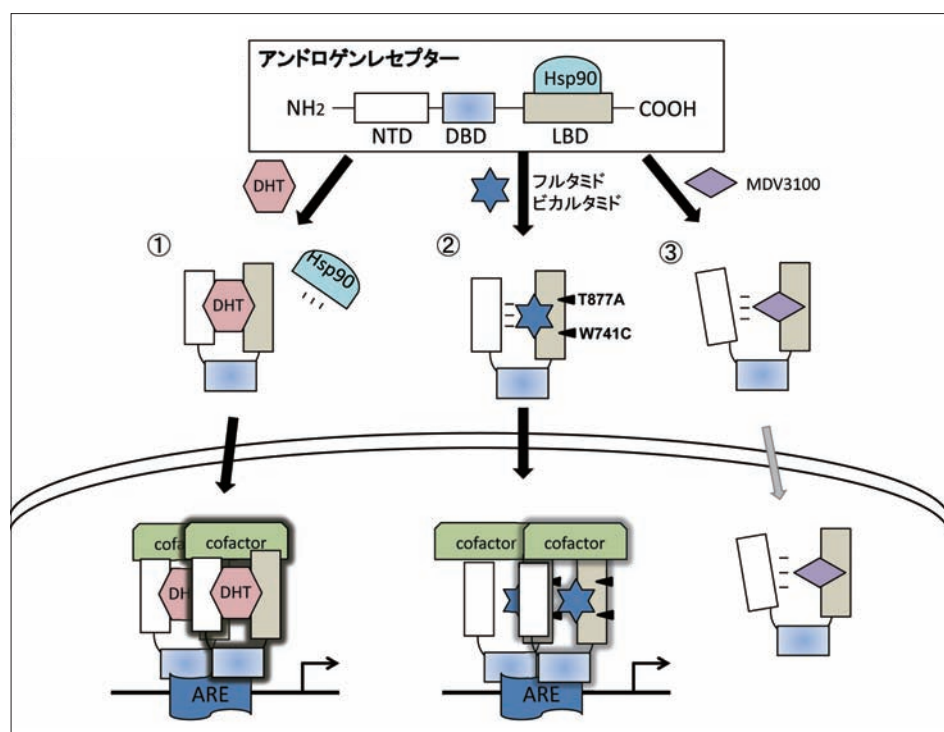


図1 アンドロゲンレセプターの活性化と抗アンドロゲン剤の作用メカニズム

約5%分泌する副腎由来アンドロゲンや、癌細胞自身でもアンドロゲンを合成しており、それらを抑制する薬剤が開発されている。以前からあるグルココルチコイドは、ネガティブフィードバック機構によってCRHやACTHの分泌を抑制し、副腎由来アンドロゲンの産生を抑制するため、現在でもCRPCの治療薬として用いられている。また、最近ではプロゲステロンをアンドロゲンに転換する酵素であるCYP17Aを阻害剤が開発され、その投与によってテストステロンやDHEA、アンドロステジオンなどの血清レベルを低下させる(図2)。欧米の臨床試験では、MDV3100と同様に多くのCRPC症例に対してPSA低下を示しており、現在アピラテロンやTAK700などが開発治験中であり、今後期待される薬剤となっている。

ホルモン療法は前立腺癌症例の90%以上に反応するが、数年後には多くの症例でPSAの上昇を伴って病状が悪化するCRPCへと移行していく。現在のところ、ホルモン療法耐性になったCRPCの発生機序としてARを中心に考えられているのは、以下のとおりである。①ARの増幅、②AR遺伝子の突然変異体、③ARの共役因子の活性化、④リガンド非依存性のARのリン酸化、⑤ARを介さない増殖シグナル伝達の活性化等が挙げられている(図3、①-⑤)。

ARの多様な機能のほかに、前立腺癌の進行、特にCRPCへの変化において、種々の成長因子やサイトカインが分泌されることが特定され、その機能が解析された。例えば、上皮細胞成長因子(EGF)とその受容体(EGF-R)が前立腺癌組織に存在し、発現量が生存率と相関する。さらに、他の成長因子の血管内皮成長因子(VEGF)やインスリン様成長因子(IGF)なども前立腺癌の進行に関係すると報告されている。また、様々なサイトカインも前立腺癌の進行にとって重要である。例えば、IL-6はSTAT3やMAPKを介し、アンドロゲン非存在下でもAR活性を促進するとされる。異なる機序も報告されており、IL-6はARの発現自体を促進してアンドロゲン応答遺伝子の発現を促進させる。以上のことから、多くの成長因子やサイトカインに関連したARシグナルは、独立して制御されるだけでなく、互いに作用し合っていることが示唆される。しかし、まだCRPC治療の標

的となる分子は定まっておらず、ブレイクスルーが期待される場所である。

乳癌治療においてエストロゲンレセプターが標的になっているように、前立腺癌の治療もARを中心に行われ、最近も開発が進んでいる。したがって、前立腺癌細胞におけるARの分子機構を詳細に解析することが、発生予防や治療薬の開発につながっていく。

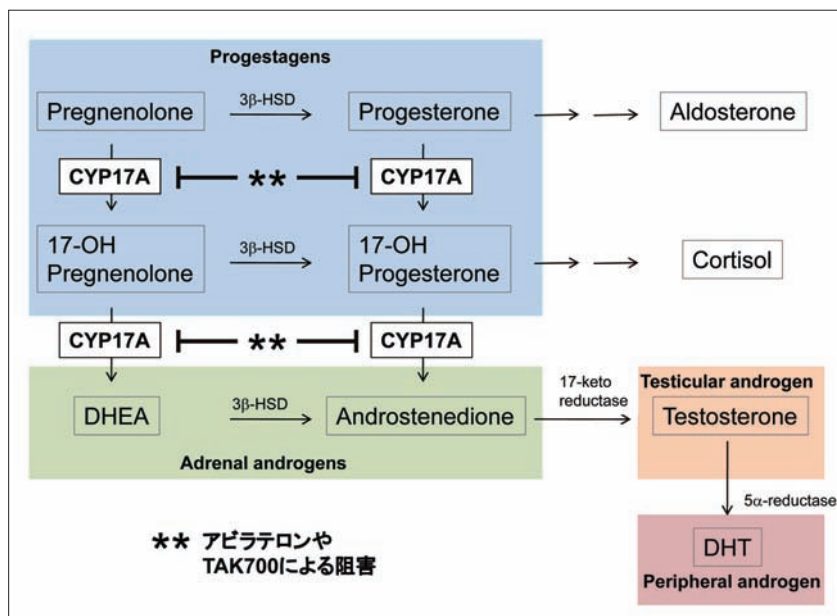


図2 スteroid合成経路と阻害部位

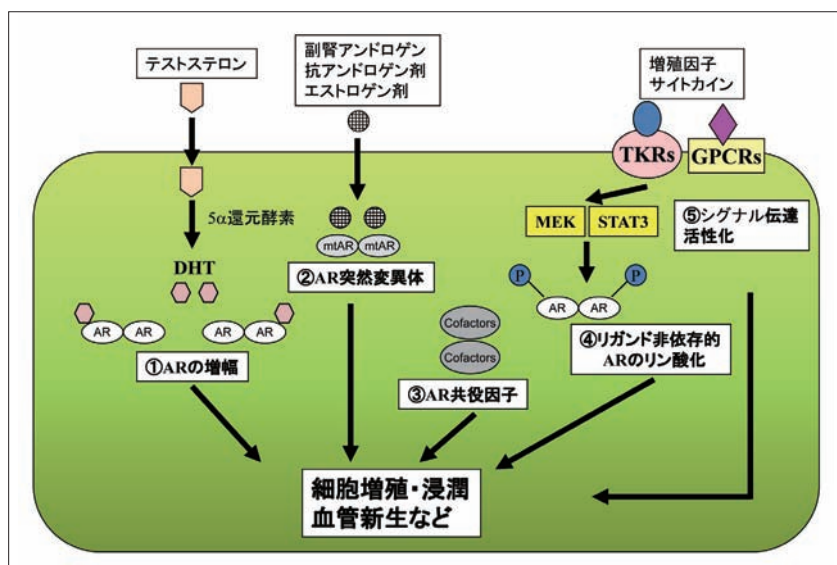


図3 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)におけるアンドロゲンレセプター (AR)の変化

Androgen Receptorと2D:4D

帝京大学医学部泌尿器科学教室 講師

久末 伸一

1969年生まれ。

1995年 札幌医科大学卒業、同泌尿器科医局入局

2005年 学位取得

2006年 米国マサチューセッツ大学博士研究員

2009年 坂口賞受賞

2010年 腹腔鏡技術認定医取得

2011年 4月より現職

性機能学会専門医評議員、ICD。メンズヘルス学会評議員。



テストステロン値が加齢により減少することは古くから知られており、これがLate-onset hypogonadism (LOH) 症候群の原因とされている (Gray *et al.* J Clin Endo Metab 1991)。しかしながら、LOH症候群患者のテストステロン値には個人差が広く存在することも指摘されている (Krithivas *et al.* J Endocrinol 1999)。

2D:4Dと呼ばれる指の長さの比の研究においてManningらは胎児期にテストステロンを浴びると薬指が長く、もしくは人差し指が短くなり、男性ではこの比が低く女性では高いと報告した。以前、我々は男性外来患者における総テストステロン値と2D:4Dの間に興味深い相関を認め報告した (久末ら、メンズヘルス学会2010年)。重回帰分析による多変量解析を年齢、AMSスコア、総テストステロン、LH、遊離テストステロンのパラメーターを用いて施行したところ、右手の2D:4Dと相関関係を認めたのは総テストステロン値のみであった。単回帰分析で検討したところ、 $p=0.0017$, $R=-0.433$ と2D:4Dと総テストステロン値の間に負の相関関係を認めた。これまでに総テストステロンは加齢により減少するものの、遊離テストステロンの変化と比較して、軽度の変化しか示さないことがわかっている。本検討結果は、加齢による減少よりも胎児期テストステロン分泌が成人になってからの総テストステロン分泌と強く相関する可能性を示している。LHが上昇傾向を示していたことから、高2D:4Dによる血中総テストステロン低下は精巣からの分泌低下が原因であることを示唆している。Manningらの検討 (Manning *et al.* Hum Repro 1998) でも同様の結果が示されており、2D:4Dは生まれながらの精巣機能の指標としての可能性を秘めている。

テストステロン値と前立腺がんの関連については、いまだに議論のあるところであるが、最近、胎児期のテストステロンのマーカーである2D:4D比 (右第2手指の長さ/第4手指の長さ) が1を超えると前立腺がんの発生リスクが33%減少するとの報告があった (Rahman *et al.* Br J Cancer 2011)。この傾向は60歳以下の若年層でより顕著で87%のリスク減少につながるとされている。前立腺がんの研究の上でアンドロゲン受容体 (AR; Androgen Receptor) は重要な研究ターゲットである。2D:4D

が胎児期のテストステロンの指標であることの科学的な根拠としては、まず、ARのCAG repeat数が2D:4Dと正の相関をすることが挙げられる (Manning *et al.* Evol Hum Behav 2003)。CAG repeatはrepeat数が38以上になるとKennedy病の原因となることが判明したことから様々な研究が始まった (La Spada *et al.* Nature 1991)。その結果repeat数と他疾患との関連が注目され、現在までに前立腺がんや不妊症との関連も指摘されている (Quigley *et al.* Endocr Rev 1995, Nakabayashi *et al.* Reprod Med Biol 2003)。

AR遺伝子はX染色体の長腕 (Xq11-12) に存在することがわかっている。女性では2つのX染色体を有するため、これまではどちらか一方のAR遺伝子がランダムに非活性化されていると考えられていた。N末端ドメインのグルタミンリピート数をCAG repeatと呼ぶが、このrepeat数には遺伝子多型が存在し、その長さはアンドロゲン活性に逆相関することが分かっている (Zitzmann *et al.* J Clin Endo Metab 2004)。これはARの転写活性が低下することが原因と考えられている。

精巣機能の低下を示す代表的疾患にクラインフェルター症候群が挙げられる。性染色体のうちX染色体の数の異常により起こる疾患群とされており、80%がXXYで残り20%がさらに高いグレードのX染色体数異常 (XXXYなど) が占めている。臨床像としては精巣機能低下がメインであり、不妊やテストステロン低下で発見されることが多い。クラインフェルター症候群の精巣機能低下が起こるメカニズムとして、新たな研究の方向性が見出されている。それがX染色体関連AR遺伝子の選択的非活性化である。

クラインフェルター症候群では2つあるX染色体上のARのうち片方が非活性化されるが、CAG repeatが短い遺伝子が優先的に非活性化されていることが分かった (Iitsuka *et al.* Am J Med Genet 2001)。その結果、クラインフェルター症候群の患者ではCAG repeatが正常に比べ長く、患者身長と正相関し骨密度、指端距離/身長比、陰莖長に逆相関することが分かっている (Zitzmann *et al.* J Clin Endo Metab 2004, Zinn *et al.* J Clin Endo Metab 2005)。また、長いCAG repeatは女性化乳房や精巣サイズの縮小に関与し、アンドロゲン活性の低下との関連が示唆されている。

前立腺肥大症 (BPH) とアンドロゲンの関連も周知の事実であるが、CAG repeatとBPHの関連についても積極的に研究がなされている。BPH患者における研究ではCAG repeatが19以下では25以上と比較してより前立腺サイズが大きく重症でBPHに対する手術を受けるオッズ比が1.92倍上昇する (Giovannucci *et al.* Prostate 1999)。また、repeat数が6減少すると中等度から重度の尿路閉塞症状出現のオッズ比が3.62倍上昇するとされている (Giovannucci *et al.* Urology 1999)。また、低アンドロゲン症患者における前立腺サイズについて、ベースラインでは年齢と血中テストステロンレベル依存性でCAG repeatは関連していなかったが、テストステロン補充後の前立腺の増殖スピードにおいてはCAG repeat数と有意に逆相関することが分かった (Zitzmann *et al.* J Clin Endocrinol Metab 2003)。また、男

性型脱毛症に対する5 α 還元酵素阻害薬の治療効果もCAG repeatと逆相関しCAG repeatが短いほど反応性が高いことがわかっており(Wakisaka *et al.* J Investig Dermatol Metab 2001)、前立腺肥大症に対する5 α 還元酵素阻害薬の治療効果との関連における検討結果が待たれる。

最後にLOH症候群とCAG repeatの関連であるが、CAG repeatと加齢に伴ったテストステロン減少についてMassachusetts Male Aging Study (MMAS)における大規模縦断研究がおこなわれている(Krithivas *et al.* J Endocrinol 1999)。対象は40-70歳までのMMASに参加した882名の男性で、1987-1989年(ベースライン)と1995-1997年(フォローアップ)の2点で性ホルモン値とCAG repeat数を検討した。CAG repeatはフォローアップ時の総テストステロン、遊離テストステロン、アルブミン結合テストステロン減少と負の相関関係を認めた。図1はベースラインのテストステロン値、ウェストヒップ比、年齢で補正したCAG repeat数とテストステロン減少の模式図である。CAG repeatが低下するほど、加齢に伴うテストステロン低下率も上昇することがわかる。以上のことから、

テストステロン値の変化はARの遺伝子多型によることが示唆された。今後、2D:4DならびにARにおけるCAGを研究することにより、テストステロンの作用や反応性に個人差が存在するメカニズムを解明できる可能性があり、非常に興味深い。

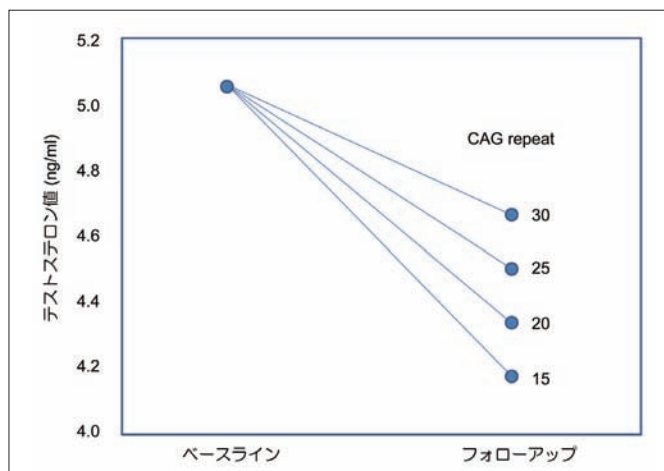
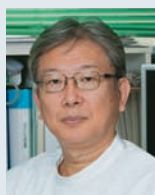


図1 CAG repeatとテストステロン減少の模式図

高血圧・メタボリックシンドローム・循環器疾患とアンドロゲン

札幌医科大学医学部内科学第二講座 准教授
斎藤 重幸

1985年 札幌医科大学卒業
1989年～1991年 米国 Michigan 州 Henry Ford Hospital 血管血圧研究所研究員
専門分野：循環器病専門医、糖尿病専門医、老年病専門医
研究分野：高血圧・糖尿病の病態生理、生活習慣病・心血管疾患の疫学(端野・壮瞥町研究)



本誌の読者では信じられる方は少ないと思うが、循環器の分野では男性ホルモン悪役説が存在する。女性では男性に比べ動脈硬化性疾患の罹患頻度が低いことが古くから知られており、閉経後に虚血性心疾患発症頻度は閉経前の2倍以上に上昇する¹⁾。これを閉経に伴うエストロゲンの欠乏に因果を求める。エストロゲンの作用として糖代謝、血液凝固系や血圧などの関与が考えられている。いずれもその機序の詳細は明らかではないが、エストロゲン効果としてLDL酸化阻止と培養マクロファージ内のコレステロールエステル形成を抑制することも報告されている。エストロゲンは生殖可能な個体を限りなく動脈硬化の進行から保護するホルモンとして作用しているのである。これらの動脈硬化疾患における女性ホルモン善人説に対して男性ホルモン悪役説が浮上する。性ホルモンのバランスとして閉経後では

アンドロゲンの作用が相対的に発揮されるようになる。すなわちアンドロゲン(テストステロン)には細胞増殖、抗Na利尿、ホモシスティン上昇作用、エンドテリンI上昇、カテコラミンレベル上昇などの作用がありこれらは昇圧的あるいは動脈硬化促進的に働くという。またテストステロンにはトロポキサンA2受容体を増加させ、あるいはニューロペプチドYの放出に関与し血管収縮を惹起するという報告もある²⁾。男性ではアンドロゲンは生殖と生存のための活動性や攻撃性になくしてはならないものであるが、こと循環器疾患については病態を悪化させる方向に作用する悪役なのである。何事も観世懲悪で判断すると分かりやすい。こと動脈硬化・循環器疾患については女性ホルモン善・男性ホルモン悪とされてきた。

さて上述した、テストステロンの効果の多くは細胞での検討、動物実験など基礎的研究から導きだされた仮説である。個体はより複雑系であり、臨床と基礎の乖離事象は日常茶飯である。Shoresらの臨床研究では血中テストステロンレベルの維持が予後改善に関連すると報告している³⁾。40歳以上の男性858名を総テストステロン低値(<250 ng/dL)あるいは遊離テストステロン低値(0.75 ng/dL)の低値群、中間群、正常群に分類すると、5年間の死亡率はそれぞれ34.9%、24.6%、20.1%であり、低テストステロン値は死亡率増加と関連(vs正常群：ハザード比 1.88 95%CI 1.34-2.63)しており、5年内死亡者の感度分析によると急性疾患からの影響を最小化するように作用し、低テストステロン値は死亡率増加と関連していた。また、平均年齢52歳の男性864例について、テストステロン、脂質、血糖および身体計測調査を行ったKaplanらの検討からはメタボリックシンドロームの有無に関わらず、テストステロンはBMIの上昇と共に減少

($p<0.0001$)し、メタボリックシンドロームを有する肥満および強度肥満男性のテストステロンは約150及び300ng/dLで、メタボリックシンドロームのないやせた高齢男性より低値であることを示した。また、糖尿病や高トリグリセリド血症と低テストステロン症を見出し、肥満およびメタボリックシンドロームを有する高齢男性の血清テストステロンは高齢の健康男性に比して有意に減少していることを明らかにしている⁴⁾。さらに男性ホルモンと高血圧の関連については最近のドイツからの地域疫学研究の報告がある。ドイツ、ポメラニアの地域住民男性1484例(年齢20-79歳)を対象とし、前向き研究により高血圧の発症リスクおよび血圧変化と総テストステロン濃度との関連が調査された。総テストステロンレベルは蛍光酵素免疫法により測定され、年齢毎にテストステロンレベル4分位に分類された。共変量として年齢、ウエスト周囲径、身体活動度、喫煙およびアルコール摂取量を測定して、これらで調整したGeneralised Estimating Equationモデルにより関係を明らかにした。まず、総テストステロン濃度と血圧の間には逆相関が存在することが確かめられ、平均フォローアップ期間5.0年で高血圧の頻度は50.6%から57.1%に増加したことが示された。また、総テストステロンレベルは高血圧を発症した男性のベースラインで有意に低く、ベースラインの総テストステロンレベルが最下位4分位群の男性はより高い男性に比して高血圧発症リスクが上昇していた (OR= 1.19

95% CI 1.10-1.28)。以上の結果から、男性の低総テストステロンは高血圧の予測因子であり、心血管リスク上昇のバイオマーカーとなる可能性を指摘している⁵⁾。少なくともこれらの臨床研究からテストステロンの生命予後、動脈硬化危険因子の関与のbenefitな効果を示している。

そもそも、人類の進化上、性ホルモンを含むシステムはどの程度の耐用年限で設計されているのだろうか？性ホルモンの主作用は生殖、種の維持であろうから、女性では閉経後育児が終了するまでがこのシステムの予定した耐用期間だろう。男性でもせいぜい次世代が活動できるまで存在できたらその意義は達せられるのだろうか。性ホルモンのシステムは現代のような長寿命を考慮にいれたものではないと考えられる。男性ホルモンと循環器疾患の関連の臨床研究には一致をみないものが多いが、男性ホルモンが維持されている個体が若々しく活動的であることは事実である。男性ホルモンが高血圧・メタボリックシンドローム・循環器疾患とどのように関連するか、生殖期間を過ぎた人においてその関連を明らかにすることが興味深いと考える。

- 1) Kannel, WB. *et al.* :Ann.Intern.Med. 85 :447,1976
- 2) Dubey RK *et al.* : Cardiovasc Res. 53:688,2002
- 3) Shores MM, *et al* Arch Intern Med.:166:1660, 2006
- 4) Kaplan SA, J Urol. Oct. 176:1524:2006
- 5) Torkler S, *et al.* Aging Male. 2010 Nov 19. [Epub ahead of print]

糖尿病におけるAndrogen低下の問題点

京都府立医科大学大学院医学研究科 講師
福井 道明

1990年 京都府立医科大学卒業
1998年 京都府立医科大学大学院卒業
2004年 京都府立医科大学大学院医学研究科
内分泌機能制御学助手
2009年 京都府立医科大学大学院医学研究科
内分泌・代謝内科学講師
京都府立医科大学附属病院
栄養管理部副部長(兼任)
2010年 米国マサチューセッツ医科大学
医学部 客員教授(兼任)
日本内科学会 認定内科医、指導医
日本糖尿病学会 専門医、指導医、評議員(近畿)
日本内分泌学会 専門医、指導医、代議員
日本抗加齢医学会 評議員
日本 Men's Health 医学会 評議員
日本病態栄養学会 専門医、評議員
研究テーマ：男性ホルモンの代謝に及ぼす影響について
趣味：野球、テニス、ゴルフ、犬と散歩？



リン抵抗性や動脈硬化に対する作用に関し臨床疫学研究をしてきました。男性ホルモン依存性腫瘍である前立腺癌に対し除睾術を行った症例において血糖コントロールが著明に悪化したことより男性ホルモンとインスリン抵抗性との関係に注目しました(Castration and diabetes. Diabetes Care 23: 1032-1033, 2000)。これらの症例では高インスリン血症をきたしており、テストステロン低下がインスリン抵抗性を増強したと考えられます。前立腺癌患者にゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストを使用すると、体重や体脂肪を増加させ、除脂肪体重や筋肉量を低下させます。血中のTNF- α やIL-6を増加させたとも報告されています。

また2型糖尿病患者において、男性ホルモンである血清遊離テストステロンや副腎アンドロゲンのDehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)の低下は頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度やプラーク・スコアと有意な逆相関を示し、動脈硬化進展と関係があること(Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. Atherosclerosis 181: 339-344, 2005) (図1)や、血中DHEA-S値と糖尿病性腎症や心血管イベントの有用な指標とされる尿中微量アルブミン排泄量とも有意な逆相関があることも発表しました(Association between urinary albumin excretion and serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration in male patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 2893-2897, 2004) (図2)。

これまで我々は糖尿病患者において男性ホルモン低下のインス

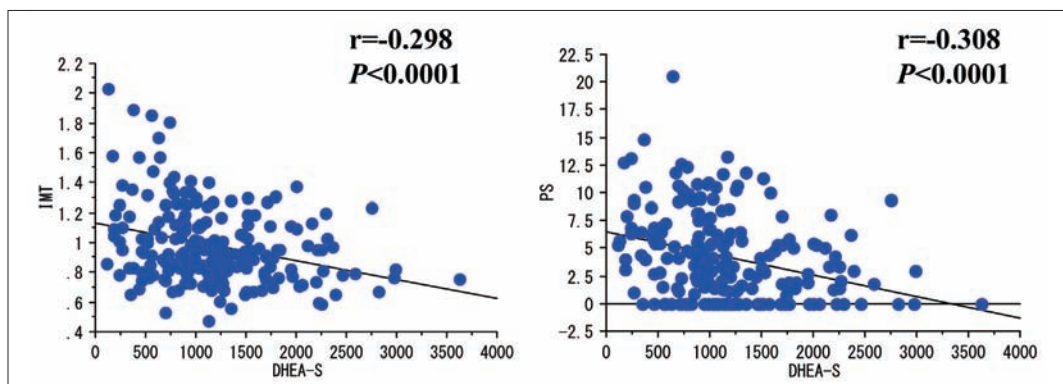


図1 血清DHEA-Sと頸動脈エコーによる内臓中膜肥厚度(IMT)やプラーク・スコア(PS)との関係

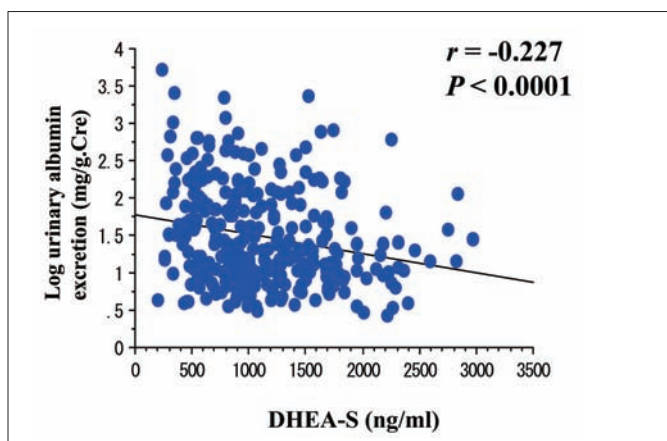


図2 血清DHEA-Sと尿中微量アルブミン排泄量との関係

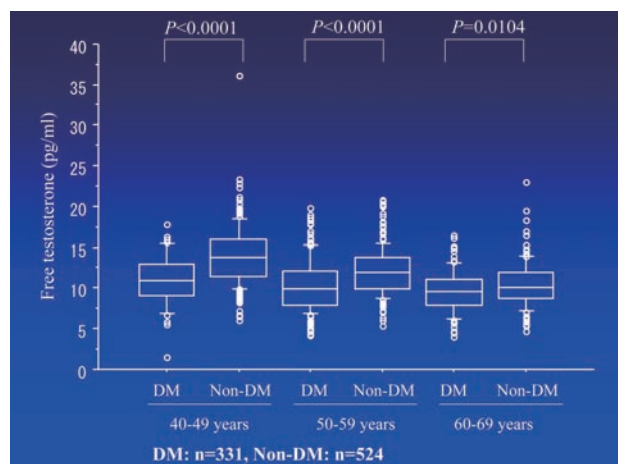


図3 男性2型糖尿病患者(DM)と非糖尿病男性(Non-DM)との血清テストステロンの比較

糖尿病患者では同年代の健常人に比し男性ホルモンが低値であることも我々は多数例の日本人で証明しました(Low serum testosterone concentration in middle-aged men with type2 diabetes. *Endocr. J.* 54: 871-877, 2007)(図3)。糖尿病患者は肥満を伴いインスリン抵抗性が亢進しているのみでなく、うつ、睡眠障害、認知機能障害、性功能低下を伴い、心血管疾患のハイリスクグループでもあります。これらの症候にはテストステロンの低下が一部関与していると思われます。糖尿病動物では精巣のライディヒ細胞の数が減少し、テストステロンの分泌が低下していると報告されています(Jackson FL, *et al.* Altered responses to androgen in diabetic male rats. *Diabetes* 33: 819 - 824, 1984)。これは高血糖による精巣の微小循環不全によるものと推測されています。ヒトにおいても、非糖尿病男性で血清テストステロン値と血糖値が逆相関したと報告されています(Haffner SM, *et al.* Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 43: 12-19, 1994)。Endocrine Society Clinical Practice Guideline でも2型糖尿病患者はテストステロンの低下しているものが高率に存在するため、血中テストステロンの測定をすすめています。我々は男性2型糖尿病患者において血清テストステロン値を規定する因子を調査しました(Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1869-1873, 2003)。年齢とは強い逆相関を認め、総コレステロールと有意な正相関を認めました。コレステロールは性ホルモンの原料になるため、過度のコレステロール低下はテ

ストステロンの低下につながる可能性があるので注意が必要です。肥満に伴う高インスリン血症もライディヒ細胞に作用し、テストステロンの分泌を低下させるといわれています。

男性ホルモンの低下はインスリン抵抗性をきたし、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病の発症を促進します。また一方で高血糖やインスリン抵抗性はテストステロン分泌を低下させます。これらの悪循環を断つためには、まず生活習慣を改善し、肥満・高インスリン・高血糖を改善することが重要です。また必要に応じて積極的にホルモン補充療法を行うことにより、これらの悪循環を断ち、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病の発症を抑制することは、脳梗塞、心筋梗塞などのイベントを抑制することにつながると考えられます。

現在、我々は現在男性ホルモン値の低下している糖尿病患者において男性ホルモン補充療法を施行し、勃起不全、排尿障害、うつ症状、睡眠障害、体組成やインスリン抵抗性の改善、動脈硬化進展予防が可能であるかを調査中です。アンチエイジングの機運が高まるなか男性メタボリック症候群や糖尿病患者において、男性ホルモン補充療法の有効性や安全性を調査する先駆的な臨床研究になると考えております。この臨床研究を多施設で実施し、日本人における大規模なスタディーに発展させることが急務と思われます。ご興味のある先生、ご賛同いただける先生は是非御一報ください(京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科学 福井道明 michiaki@koto.kpu-m.ac.jp)。

女性における テストステロンの役割とは？

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部保健科学部
看護学講座生殖補助医療学分野 教授
安井敏之

1984年 徳島大学医学部医学科卒業
1985年 徳島大学大学院医学研究科入学
1990年 医学博士取得
1995年 米国国立衛生研究所（NIH, NIDDK）留学
1999年 徳島大学医学部産科婦人科講師
2007年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 産科婦人科准教授
2010年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 保健科学部門 看護学講座 生殖補助医療学分野教授



女性における血中総テストステロン濃度は、閉経後では同年齢の男性の約1/20以下と極めて低い値である。しかし、低値であっても、遊離テストステロンやbioavailableテストステロンは加齢とともに徐々に減少する。また、DHEA-Sも加齢とともに徐々に減少する。このような推移を示す男性ホルモンの女性における役割はまだよくわかっていない。これまで、女性においてテストステロンが高いことは、脂質代謝や糖代謝からみると良くないと考えられている。しかし最近、女性に存在するテストステロンはセクシャリティーに関連すること、性欲の低下がみられる女性ではテストステロン濃度が低いこと、テストステロンの投与により性欲やmoodに効果があることが報告されている。女性に存在するテストステロンは微量であるが、生体内で何らかの効果を有していると思われる。今後、女性におけるテストステロンの役割が解明され、その効果を最大限にひきだすレベルが明らかになることが望まれる。

1 女性における女性ホルモン

本邦における閉経年齢は50.5歳と報告されている。この前後10年間（すなわち45歳から55歳）は周閉経期（perimenopause）と呼ばれ、卵巣機能の低下により、エストラジオールが急激な減少を示し、症状としてホットフラッシュや発汗などを始めとする更年期障害がみられる時期である。その後、閉経後女性の血中エストラジオール濃度は図1に示したように平均5.9pg/mlと、同年齢の男性のエストラジオール濃度（平均19.3pg/ml）よりも低い値になる。閉経後、エストラジオール濃度が男性よりも低い値で持続することが、骨代謝、脂質代謝、糖代謝、血管機能などに影響を与え、閉経後にみられる骨粗鬆症や心血管系疾患などの発生に関係することになる。したがって、女性ホルモンの補充療法を行うことによりエストラジオール濃度をわずかにあるが補充することが、骨粗鬆症や心血管系疾患発生の予防に役立つことになる。このような観点から、女性において、女性ホルモンであるエストラジオールについての研究が盛んにすすめられてきた。一方、男性においては、男性ホルモンの減少が種々の病態や疾患に関係することから、男性ホルモンについての研究がすすめられている。では、女性において男性ホルモンの役割、男性において女性ホルモンの役割はどのようなものであろうか？

2 閉経後女性におけるテストステロンの変化

基本的に、女性における血中総テストステロン濃度は、閉経後では平均0.19ng/mlと同年齢の男性の約1/20以下と、きわめて低い値を示す¹⁾。しかし、低値であっても、図2および図3のように女性の遊離テストステロン濃度ならびにbioavailableテストステロン濃度は加齢とともに徐々に減少する。また、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）も、男性と同様に女性も加齢とともに徐々に減少する（図4）。テストステロンが産生される場所として、副腎だけではなく閉経後の卵巣においても産生されることが報告されている。閉経後に萎縮した卵巣からわずかにあるがテストステロンが産生され、女性において症状や代謝などに影響している可能性が考えられている。

3 閉経後女性におけるテストステロンの働き

近年、女性における男性ホルモンの役割が報告されてきている。

(1) 脂質代謝、心血管系疾患発生、インスリン抵抗性における作用

遊離テストステロンは、女性において総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪と正の相関関係、HDL-コレステロールと負の相関関係がみられることが報告されている。また、遊離テストステロン濃度が高いことは、心血管系疾患イベント発生の増加と関連すること、テストステロンや遊離テストステロンの濃度が高いことはインスリン抵抗性と関係することも報告されており、女性においてテストステロン濃度が高いことは、脂質代謝、糖代謝、血管系

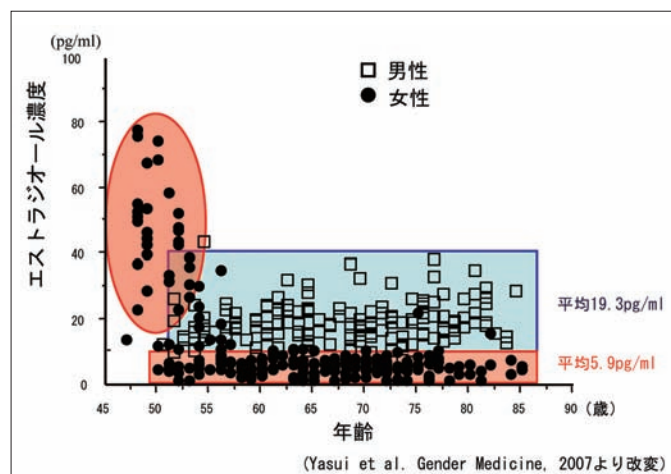


図1 本邦の高齢男女における加齢ともなうエストラジオール濃度の推移

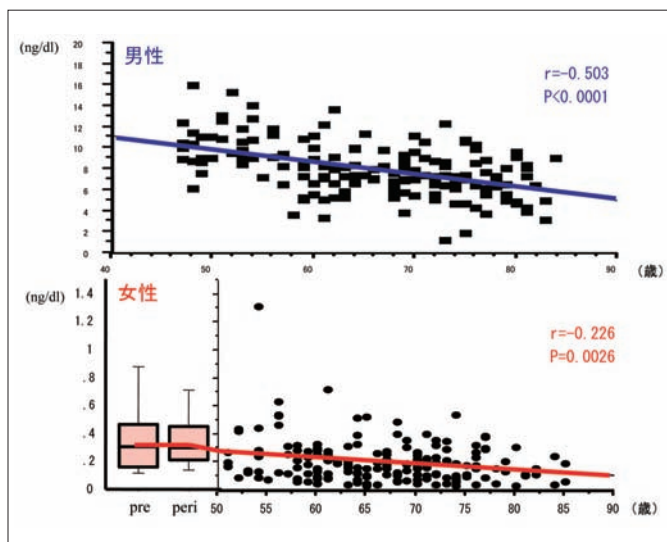


図2 男女における加齢に伴う血中遊離テストステロン濃度の推移

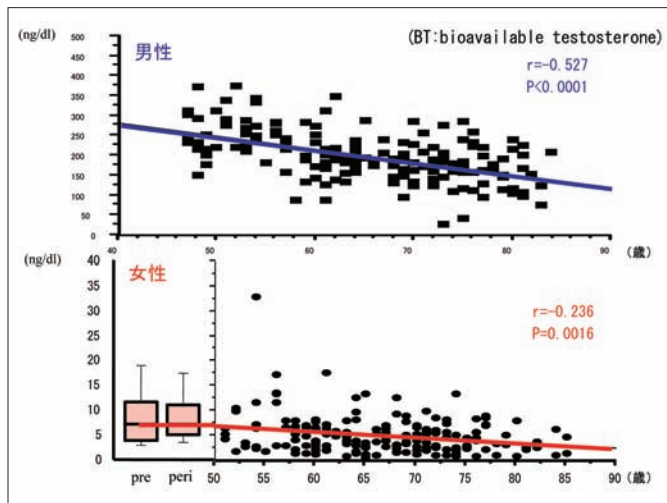


図3 男女における加齢に伴う血中BT濃度の推移

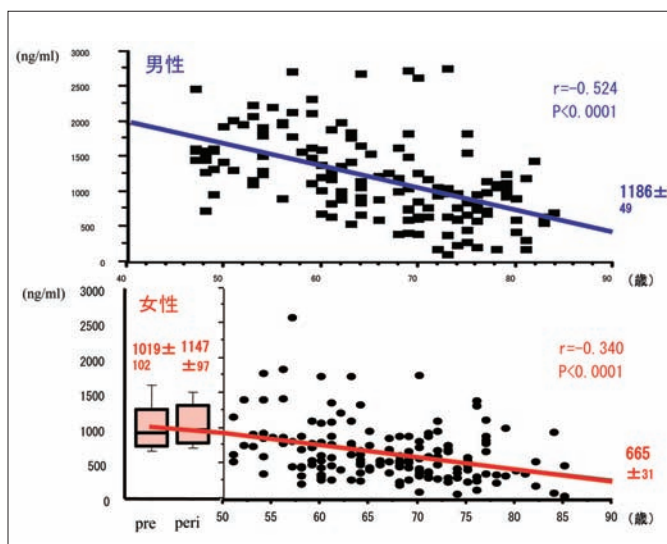


図4 男女における加齢に伴う血中DHEA-S濃度の推移

の観点からみるとよくないと考えられる。しかし、男性においては、テストステロン濃度が低いことが脂質代謝、糖代謝、血管系においてよくないことを考えると、テストステロンとの関係について女性は全く逆である。私たちは男性ならびに閉経後女性において脂質代謝や糖代謝パラメーターと総テストステロン、遊離テストステロン、bioavailableテストステロン、DHEA-Sとの相関を検討した。その結果、男性においては、DHEA-SとHDL-コレステロールとの間に有意な正の相関がみられたが、閉経後女性においては、DHEA-SとLDL-コレステロールとの間に有意な正の相関を認めた²⁾。すなわち、女性における男性ホルモンは従来から報告されているように、脂質代謝に悪い影響を及ぼしているのではないかとということが示唆された。

- (2) 最近、女性において存在する微量のテストステロンは、セクシャリティーに関連することが報告されており、性欲の低下がみられる女性ではテストステロン濃度が低いこと、周閉経期にみられるirritabilityはテストステロン濃度と関連することも報告されている。また、テストステロンの投与により、性欲、well-being、moodに効果があったことも報告されている。ホルモン補充療法を行う際に少量のアンドロゲンをプラスすると、sexual difficultyを訴える女性に効果があったことも報告されている。

以上のように考えると、男性はテストステロンが生体を守る役割を有しているのに対して、女性はテストステロンが高いと脂質代謝や糖代謝に不利な影響がみられる。では、女性はテストステロンが低ければいいのであろうか？ しかし、微量のテストステロンはセクシャリティーにも関係しており、他にも生体内で何らかの効果をもっている可能性があり、低すぎても良くないようである。今後、女性におけるテストステロンの役割が解明され、その効果を最大限にひきだす適切なテストステロンレベル (window) が明らかになることが望まれる。

文献

- 1) Yasui T, Uemura H, Irahara M *et al*. Differences in sensitivity to cold in Japanese men and postmenopausal women aged ≥ 50 years. *Gender Medicine* 4: 359-366, 2007
- 2) Yasui T, Uemura H, Irahara M *et al*. Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. *Clin Chim Acta* 398: 43-47, 2008

天女の更年期 アンドロゲン異聞

森本産婦人科病院院長

森本 紀彦

1946年 松江市生まれ
1972年 京都大学医学部卒業
医学博士（京都大学）
1986年 松江市にて継承開業
所属学会：日本産婦人科学会（専門医）
日本女性医学学会、
更年期と加齢のヘルスケア研究会
臨床細胞学会（細胞診指導医）



私が産婦人科医として働き始めたのは1972(昭和47)年からですが、当時先輩の医師から更年期の患者によく効くホルモン注射があるということを聞かされていました。その効果は強力で、一本の注射によってそれまでの症状が劇的に改善されるということです。当時、「首も上がらないぐらいしんどい」更年期の患者さんに教えられたとおりにホルモン剤の注射を打ったところ、娘さんから「母の様子が一変してすごにおかしい。どんな注射を打ったのか」と電話が掛かってきました。また効果が切れてくると女性の性的な活力が目に見えて減少してくるので、「病院でまた注射をしてもらうよう、主人に言われて来ました」という患者さんもありました。当初は半信半疑であった新米の産婦人科医には驚きの連続だったことをよく覚えています。

日本では更年期障害治療に女性ホルモンが使われ出したのは1955(昭和30)年頃です。そのころに発売されたこの注射剤(持続性男性ホルモン・卵胞ホルモン混合製剤)は、女性ホルモンであるエストロゲンの投与を主要な目的としていましたが、副作用を緩和するという目的で当時アメリカで脚光を浴びていた男性ホルモンのテストステロンが添加されていました。この注射薬は現在も市販されていて、われわれも臨床的に使用することができます。注射剤によるこのような劇的な効果は、女性ホルモンのためなのか男性ホルモンのためなのか興味深いところですが、結論から言えば、これらの効果は男性ホルモンによるものと考えられます。アメリカでは1959年に「テストステロンは男性だけでなく女性の性的欲求に関係するホルモンである」という内容の論文が発表されています。これは女性にとってのテストステロンの機能について述べた最も早い時期のものですが、半世紀たった今でも立派に通用します。この注射剤による「劇的な効果」は総テストステロンの血中濃度が、更年期の女性の生理的なレベルのおよそ100倍以上にも上昇するためなのですが、嗄声や発毛といった副作用も数回の使用で現れます。これらの副作用は使用を中止すると消失しますが、現在ではこのような副作用を回避し、薬理的にも合理的なより少ない量での経皮的な投与法が推奨されています。

ところで、この注射の効能書にはその他の副作用の一つとして「性欲の亢進と多幸感の出現」という記載があります。そのことは先程述べた「テストステロンには特有の薬理学的効果がある」ということをはからずも証明しているのですが、当時は女性にとって好ましくない副作用としてしか評価されなかったのです。これらの男性ホルモン特有の薬理作用は、本当に更年期の女性にとって好ましくない副作用なのでしょうか。それを論じる前にもう一度テストステロンの働きについて整理してみます。テストステロンの作用は、胎児期の脳の分化にも強く影響しますが、成長してからそれぞれ男女によって異なる性的行動パターンをとることに重要な役割を果たします。思春期の発動が男女とも副腎から分泌されるテストステロンの作用によって引き起こされます。乳首や外陰部のテストステロン受容体に作用して性的な快感を引き起こします。また恋に落ちたり、性的な感情に火をつけたりするのは、先ほど述べた脳への作用によるものです。タンパク同化作用による骨格や筋肉などの身体の発達に重要な役割を果たします。このように見てくるとテストステロンが好ましくない作用を持つホルモンなどではなく、男性だけでなく女性にも必要なホルモンであることがわかります。テストステロンは、「男性」ホルモンではあっても、「男性専用」ホルモンではないのです。臨床的には今までにあげた性的活力のほかにも、女性ホルモンの補充だけでは効果がなかった日常的な倦怠感・疲労感の改善や、産後のシーハン症候群(下垂体機能低下)による著しい脱毛の改善に効果があったことも経験しています。

三島由紀夫の小説「豊饒の海」という4部作のなかに、^{てんにんごすい}天人五衰という章があります。天人五衰とは、仏典に現れた老いの症状を述べたものですが、鎌倉時代に描かれた国宝・^{ろくどうえ}六道絵には、年老いた天女が描かれています(図1)。そこに現れた「五つの衰え」とは、冠の花飾りがしぼむ、羽衣が垢に汚れる、腋の下に汗をかく、目が見えなくなる、日々の生活が楽しくなくなる



図1

障害の症状で、これには女性ホルモンだけでなく今までに述べてきたテストステロンの欠落症状も加わっていると思われる。余談ですが、ここに描かれている宮殿は帝釈天の住まいです。帝釈天は武勇の神様で阿修羅の娘を妻としていましたが、お酒も女性も大好きな神様でした。主人公の天女はかえってそこで雄々しい帝釈天と楽しく暮らしていましたが、ある時、帝釈天は心変わりをして去って行きました。それに同調し他の天女達も彼女に冷淡になり、老いた天女は孤独で寂しい暮らしを送らなければならなくなったと伝えられます。現代の更年期の心象風景を垣間見るような気がします。また、ここに描かれた宮殿には人影が少なくひっそりとしています(図2)。仏典では「静謐な日常」が極楽の姿であると考えられているのですが、戦乱や災害に見舞われ苦しんでいる人たちにとっては、退屈なほどの日々の平穏こそが何よりの安らぎになることが理解されます。ちなみに「極楽」には男女の性差はありません。性差が存在するのは六道に輪廻する者だけであり、そこにある歓楽と不即不離の世界は「地獄」と呼ばれています。

さて、生物学の知識では、ほとんどの動物は野生の状態では閉経を迎えると寿命が尽きるとされています。したがって天人五衰の描かれた平安時代末から鎌倉時代にかけては平均寿命が40歳ぐらいとされていますから、閉経後も生き続けた女性はごく少数であったと思われます。その意味では40~50歳の女性は老人と見なされていました。しかし今では医学の進歩によって平均寿命が80歳を超え、特に多くの女性が生き生きと自立した更年期以降の人生を楽しみたいと思うようになっていきます。ハーバード大学の精神科医であったスーザン ラコー博士は、更年期の女性の社会科学的な研究者としても有名ですが、女性としての自らの経験から更年期を「海図もない未知の大海原への船出 a journey through poorly charted waters」と表現しました。更年期という荒波を乗り切るにはホルモン補充療法以外にもいろいろな方法があります。また、薬物に頼ることなくこの荒波に立ち向かいたいという女性も少なくありません。「私を理解し支えてくれるやさしい夫やパートナーがいれば、ホルモンのお薬はいりません」。しかし残念なことに、昔も今も心やさしい理想の夫は期待されるほど多くはありません。そのような場合も含めて、誰でもいつでも利用可能なホルモン補充療法が1つの選択肢となってもいいと私は考えます。欠落したホルモンを補充することによって今までの老年期のイメージを変えることが出来るとすれば、それは女性にとっては十分に価値のあることではないでしょうか。日本でも女性ホルモン治

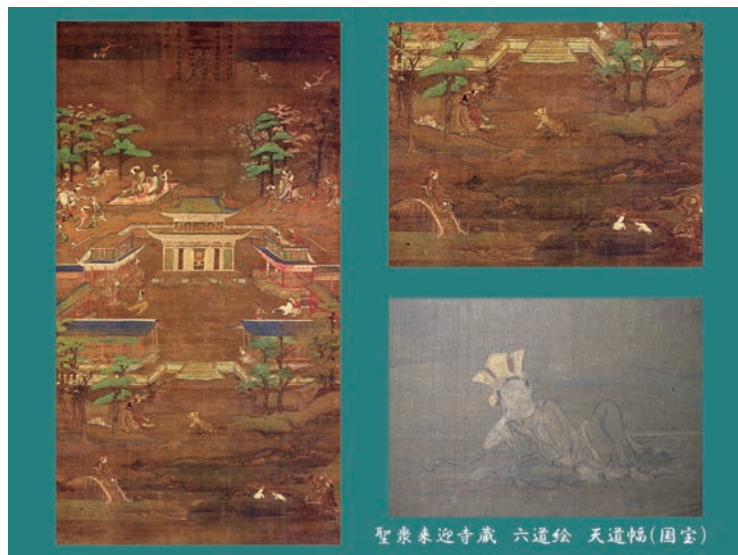


図2



療(ホルモン補充療法)がやっと普及してきました。男性ホルモンであるテストステロンが、「昔の自分に可能な限り戻りたい」という女性の願いを叶え、生活に張り潤いを与えるような「心と体の基礎化粧品」として役立つことが私の願いです。

参考文献やデータなどの詳細は、更年期と加齢のヘルスケア研究会誌 4巻 1号 68-72頁, 2005年(平成17年6月)をご覧ください。画像は奈良女子大学 加須屋誠博士のご好意によるものです。

■2011年4月発行

■発行/日本Men's Health医学会 帝京大学医学部泌尿器科学教室

〒173-8606 東京都板橋区加賀2-11-1 TEL 03-3564-2031 FAX 03-5524-7787 email:info@mens-health.jp http://www.mens-health.jp

■制作/株式会社ライカ