

特別講演 1

アンチエイジング医療としての DHEA (dehydroepiandrosterone) の可能性

柳瀬 敏彦

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科 准教授

座長

古川 福実 (和歌山医大)

## アンチエイジング医療としての DHEA (dehydroepiandrosterone) の可能性

柳瀬 敏彦

九州大学大学院医学系研究院病態制御内科

副腎アンドロゲンの DHEA は思春期にピークに達し、以後加齢とともに漸減する老化指標とも言うべき加齢変動を示すが、男性では、長生き指標としても有用である。DHEA の作用機序として性ステロイドへの転換を介した間接作用と直接作用が想定されている。DHEA は天然型の経口内服で、DHEA はもちろん性ステロイドの速やかな血中濃度の上昇が得られるという特筆すべき特性と利点がある。天然型である故、副作用の心配が少ない点、投与量に応じて生理的 DHEA 濃度の達成が可能な点、プロドラッグとしてマイルドな性ステロイド作用が期待される点など、補充ホルモンとしては、比較的、理想的な条件を備えている。DHEA には、肥満、糖尿病、動脈硬化、骨粗鬆症、自己免疫疾患、記憶等に対して、これらを改善する有益作用が主に動物実験レベルで報告されている。ヒトでの効果はどうであろうか？DHEA 投与の効果として、健康感、性欲、骨、糖代謝、体脂肪、血管内皮機能といった指標にある程度の有用性は認められるが、何れの効果も顕著ではなく、現時点でもっとも再現性の高い効果は女性における骨密度の増加作用と言える。DHEA 経口補充療法に関して二重盲検プラセボ対照試験として報告されているものは、最大規模で 280 人、最長で 2 年の観察期間に過ぎず、真の意味での長期大規模臨床研究は皆無である。よって、万人がもっとも知りたい、死亡率、疾患発症、健康寿命への効果については、何ら結論が出ていない現状である。全般に DHEA の作用は広範囲かつマイルドである点が特徴といえる。幸い女性のニキビや乳房痛などの軽微なものを除いては重篤な副作用は報告されていないが、乳癌や前立腺癌などのホルモン依存性癌保有者もしくはそのリスクのある方への投薬は避けるべきである。本講演では、主に Labrie らが報告している DHEA の皮膚への効果も含めて、DHEA の最新知見を紹介する。

特別講演 2

女性ホルモンの作用機構とホルモン補充療法

井上 聡

東京大学大学院医学系研究科抗加齢医学講座 特任教授

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門 部門長・客員教授

座長

板見 智 (大阪大)

## 女性ホルモンの作用機構とホルモン補充療法

井上 聡

東京大学大学院医学系研究科抗加齢医学講座・埼玉医科大学ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門

女性ホルモン補充療法は、閉経前後の女性に対し、不足した女性ホルモンを補うことにより、更年期症状の緩和や老化現象の進行抑制を目的とする治療法をさす。閉経後、更年期症状に加え、骨量減少や動脈硬化、認知機能の低下や、皮膚、泌尿生殖器の萎縮などの老化現象が引き起こされる。この現象に、原理的に対抗できるホルモン補充療法が特に欧米で盛んになっていった。ところが、近年の WHI などの大規模臨床試験は、むしろ血管障害、乳癌や、血栓症のリスクを上昇させるという結果で、ホルモン補充療法の見直しが進んでおり、臨床上の現状を論議する。一方で、条件を最適化したホルモン補充療法が開発されればアンチエイジング医療にも役立つことが想定される。このためには、性ホルモンの作用機構の理解が欠かせない。我々は、特に性ホルモンの標的遺伝子ネットワークの解析から、エストロゲンが老化に伴う変化に対して保護的に作用する経路、有害作用を起こす新しい経路を分離した。それら作用機構の解明からアンチエイジング医学における新しい応用も可能となる。さらに、エストロゲン受容体が、アンドロゲンやレチノイン酸の受容体と同じ核内受容体ファミリーに属することから、今回の知見はそれらホルモンやリガンドの作用を知る上でも重要な示唆を与えることが期待される。