

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20406004

研究課題名（和文）高齢女性の動脈硬化性疾患予防と健康長寿を目指すアジア老年医学研究

研究課題名（英文）Geriatric and gerontological approach for asian elderly to prevent their atherosclerotic disease and get successful aging.

研究代表者

林 登志雄 (Toshio Hayashi)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80303634

研究成果の概要(和文)：

日本、韓国、中国の閉経後女性の、ホルモン補充療法(HRT)や各生活習慣病、ADL 障害等のコホート調査を進展させ通算 7 年間の成績を得た。中国、韓国の閉経後自立女性 900 名、国内同 300 名を確保し、②生活習慣病の診断治療③合併症、家族歴、④HRT⑤CGA(高齢者総合機能評価)を行った。日韓は平均 80 歳、中国 72 歳で、遺伝子変異(SNP 変異)も検討し出現率は日韓で差がなく、中国(昆明、成都)とは血栓形成性遺伝子に差異を認めた。医療費調査は、日本大佐藤特任教授に指導を受けた。living will や CGA では日韓高齢女性にうつ症状を示す頻度が高かった。

研究成果の概要(英文)：

As the summary, I introduce two studies in three east asian countries (Japan, China and Korea). We reported the presence of genetic mutations in relation to thrombosis or atherosclerosis in elderly women with a mean age of 80.9. Three relations like Factor VII Arg353Gln and HDL-C were linked. The second study was the prevalence of depression and the association with QoL in community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries. 698 postmenopausal women participated. Subjects with depression were 39.0% of the Korean, 29.2% of the Chinese, and 33.9% of the Japanese. Depression was associated with lower levels of QoL. 80% of women wish to be informed that they have cancer.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2011 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
総計	12,900,000	3,870,000	16,770,000

研究分野:老年医学、内分泌代謝学

科研費の分科・細目:ジェンダー・ジェンダー

キーワード:閉経後女性、動脈硬化性疾患、老化、ホルモン補充療法

## 1. 研究開始当初の背景

(1)本邦人口の1割を超えた後期高齢者では心筋梗塞、脳卒中等の動脈硬化性疾患が癌よりも

死因で約2倍、介護要因で約4倍に増える。高齢者動脈硬化性疾患の安全かつ有効な治療法が必要である。(2)高齢者進行動脈硬化症には脂

質異常症等の冠危険因子に加え加齢と性(閉経)という高齢者特有の因子が関与する。(3)動脈硬化症進展機序として NO 分泌能等の血管内皮機能が重要である。(4)申請者は 89 年、NO 分泌能の低下を高脂血症の段階から認め (Blood vessels89),米国 UCLA Ignarro 教授(98 年ノーベル医学生理学賞)の元で、NO と動脈硬化症、性を研究し(PNAS 92)継続する(PNAS05, 06a)。(5)我々は進行動脈硬化症モデル動物で各危険因子による NO bioavailability 低下への種々の血管壁 NO 産生代謝変動の寄与を見出した(PNAS 05, 06b)。遺伝背景も含む本邦高齢者に相応しいオーダーメイド医療を提案する必要性がある。

## 2. 研究の目的

本邦と東アジア-韓国,中国での閉経後女性の健康長寿の可能性を,HRT、メタボリック症候群や各生活習慣病(高脂血症、糖尿病等)、ADL障害、病態認識、社会背景を含め明らかにし海外コホート調査として発展させ7年間の成績を得る。対象に長寿者を加え例数、調査項目を倍加しアジアを代表する女性の健康長寿調査拠点を確立する。遺伝素因が近似する東アジア3カ国を重点的に検討する。更に、民族背景を加味した西アジア2ヶ国と米国で年齢を一致させた比較を試みる。

## 3. 研究の方法

コホート研究として 16 年度登録症例(1021 例)を対象に、疾患発症、血液検査値、HRT の治療を中心に高齢者総合機能評価(CGA)変化も含め検討する。各国 300 名以上の外来自立高齢女性を確保する。遺伝子解析は、20 年度の遺伝子に加え、薬剤反応性関連遺伝子を検討する。連絡確認会議を行う。

(1)被験者への各種調査(問診):①各対象者の生活習慣病罹患状況、治療状況を検討する。②HRT 施行状況はプロゲステロンに変え SERM を併用する次世代 HRT を含む。③合併症、血栓性疾患の家族歴、④HRT への期待項目、⑤CGA(高齢者総合機能評価)を行う。

(2)被験者に対する各種調査(診察,採血-基礎指標,ホルモン濃度):基礎指標値,ホルモン濃度

の調査を行い,リスク,治療法別に比較検討する。

(3)被験者に対する各種調査(採血-遺伝子解析):血栓形成関連遺伝子の解析は全被験者に対し検討する。エストロゲン受容体( $ER\alpha, \beta$ )は, $ER\alpha$  の IVS1-401C/C genotype (exon2 の前の position 401 の1番目の介入 sequence (IVS1) の2染色体変異)が HRT 時の HDL-C 上昇に関係するとされており、 $ER\beta$  の動脈硬化病巣での高発現率とあわせて検討する。

(4)被験者に対する各種調査(合併症、副作用評価):HRT では、前期からの投薬期間も数年になり合併症発症率が高くなる時期で乳癌、子宮(体)癌、性器出血の有無の検討を必須項目とする。初年度に合意した検査項目の国別、製剤別等の比較分析を行う。

(5)医療費調査等:医療費は実経費を含め調査し、各国において他疾患による治療費との差異、国民所得との対比を行う。HRT 施行者、心脳血管病薬剤投与者に対し、総医療費、各疾患(脳心血管病、高脂血症、認知機能障害等)関連医療費を算出する。国際医療大佐藤前教授に、連携研究協力者としてご指導いただく。

## 4. 研究成果

対象は中国、韓国の海外閉経後外来通院可能な自立女性症例 900 名、国内同 300 名の計 1200 名を確保した。(1)被験者への各種調査は問診にて①生活習慣病等の診断治療状況、②合併症、血栓性疾患の家族歴、③HRT 施行状況、期待項目、④CGA(高齢者総合機能評価)を行った。日韓は平均 80 歳、中国 72 歳と差を認めたが、全項目の調査が可能で韓国には HRT 施行例が多く、中国にはメタボリック症候群罹患例が多かった。(2)被験者に対す診察、採血にて、血圧体重、血清脂質濃度等の基礎指標を比較検討し、遺伝子解析も 20 年度より項目を増加し、9 種類の遺伝子変異(SNP 変異)を中心に施行した。血栓形成関連遺伝子解析に加え、エストロゲン受容体( $ER\alpha, \beta$ )解析では、 $ER\alpha$  の IVS1-401C/C genotype (exon2 前の position 401 の介入 sequence (IVS1)の2染色体変異)と HRT 時の HDL-C 上昇との関連等を検討した。遺伝子変異出現率は日韓で全く差がなく、中国

(崑明,成都)とは血栓形成性遺伝子を中心に差異を認めた。(3)合併症、副作用評価では HRT 施行期間も数年になり乳癌、子宮(体)癌、性器出血の有無を検討した。HRT は韓国での施行例が多かったが血栓形成性あるいは腫瘍性の合併症は認めなかった。(4)医療費は実経費を含め調査し、HRT 施行者、心脳血管病薬剤投与者の総医療費、各疾患(脳心血管病、高脂血症、認知機能障害等)関連医療費を算出し、日本大佐藤特任教授に、連携研究協力者として指導を受けている。また living will や CGA の一環としての意識調査も行い、日韓高齢女性にうつ症状を示す頻度が高かった。今後、学会論文発表を進めると共に可能な限り継続調査していく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)全て査読有

1. Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yamada N. et al.

Management of type IIb dyslipidemia J Atheroscler Thromb. 2012 (in press)

2. Yokoyama S, Yamashita S, Hayashi T, Gotoda T, Yamada N. et al. Back-ground to discuss

guidelines for control of

plasma HDL-cholesterol in Japan: A revised edition of the report on the meeting of the Research Group

for the Management of Primary Hyperlipidemia J Atheroscler Thromb 2012 (in press)

3. Hayashi T, Kawashima S, Nomura H et al. Age, gender, insulin and blood glucose control status alter the risk of ischemic heart disease and stroke among elderly diabetic patients. Cardiovasc Diabetol. 2012 (in press)

4. Gotoda T, Arai H, Hayashi T, Yamada N et al. Management of type I and V hyperlipidemia The Research Committee for Primary Hyperlipidemia, Research on Measures against Intractable Diseases by the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan. J A T 2012;19:1-12

5. Ochiai M, Hayashi T, et al. Short-term effects of L-citrulline on arterial stiffness in middle-aged men. Int. J. Cardiology 2012;155:257-261

6. Ina K, Hayashi T, Nomura H, Ishitsuka A, Hirai H, Iguchi A. Depression, quality of life (QoL) and will to live of community-dwelling postmenopausal women in three Asian countries: Korea, China and Japan. Archive Ger.Gel. 2011;53:8-12

7. Hayashi T, Ina K, Maeda M, Nomura H. The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis NO 2011;34:199-203

8. Matsui-Hirai H, Hayashi T, Ignarro LJ, Hattori Y, et al Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and Nitric Oxide. J Pharmacol Exp Ther. 2011;337:591-599

9. Hayashi T, Nomura H et.al. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care: A study in Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2011;53:242-244

10. Napoli C, Cacciatore F, Hayashi T, Ignarro LJ. et al. Endothelial Progenitor Cells as Therapeutic Agents in the Microcirculation. Atherosclerosis 2011;215:9-22

11. Hirai H, Maeda M, Qunfang D, Hayashi T. The role of insulin growth factor on atherosclerosis and endothelial function: The effect on hyperlipidemia and aging. Life Sci. 2011;88:425-31.

12. Hayashi T, Iguchi A. Possibility of the regression of atherosclerosis through prevention of endothelial senescence by regulation of nitric oxide and free radical scavengers. Geriatr Gerontol Int. 2010;10: 115-130

13. Kishimoto N, Hayashi T, Sakuma I et al. A hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor improves endothelial function within 7 days in patients with chronic hemodialysis. Int J Cardiol 2010; 145:21-26

14. de Nigris F, Hayashii T, Ignarro LJ, Napoli C

et al. CXCR4/YY1 inhibition impairs VEGF network and angiogenesis during malignancy Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107: 14484-89.

15. Zhang X-H, Hayashi T et. al. Beneficial effect of the oligomerized polyphenol oligonol on high glucose-induced changes in eNOS phosphorylation and dephosphorylation in endothelial cells. Br J Pharmacology 2010; 159:928-938

16. Hattori Y, Hayashi T. et al. A glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, upregulates NO production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells Diabetologia 2010;53:2256-63

17. Funami J, Hayashi T, Nomura H, Ding QF, Ishitsuka-Watanabe A, Matsui-Hirai H, Ina K, Zhang J, Yu ZY, Iguchi A. Clinical factors such as B-type natriuretic peptide link to factor VII, endothelial NO synthase and estrogen receptor alpha polymorphism in elderly women. Life Sci. 2009 ;85:316-21.

18. Hayashi T, Itoh H, Watanabe H, Iguchi A et al. HDL relates the risk of stroke in very elderly diabetic individuals: The change in the risk factors for atherosclerotic diseases at various ages. Diabetes Care 2009; 32: 1221-3

19. Hayashi T, Yano K, et al. Nitric oxide and endothelial cellular senescence. Pharmacol Ther. 120:333-9, 2008

20. Hayashi T, Kawashima S et al. Importance of lipid levels in elderly diabetic individuals: baseline characteristics and 1-year survey of cardiovascular events. Circ J. 2008;72:218- 25.

21. Sasaki N, Hayashi T, Kawashima S. et al. Augmentation of vascular remodeling by uncoupled endothelial NO synthase in a mouse model of diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28:1068-76.

22. Hayashi T, Iguchi A. Pitavastatin Shows Promise in Treatment of Patients With Type 2 Diabetes. Review of Endocrinology 2008;1:1-3

23. Simano H, Arai H, Hayashi T, Yamada N. et al. Proposed Guideleins for Hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL Cholesterol as the second Target. J Atherosclero Thromb 2008;15:116-121

[学会発表] (計 40 件)

1. 第5回日本アミノ酸学会年次集会: 2011年11月4-5日名古屋 ワークショップ: 生活習慣病, 老化とアミノ酸 林 登志雄 (招待講演)

(2-4. 9<sup>th</sup> Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics Gerontology and Geriatrics 2011 23-27 Oct. 2011 Melbourne Australia )

2. Low HDL-Cholesterol is Associated With Risk of Ischemic heart disease and Stroke in Elderly Diabetic Patients. Hayashi T, Ina K, et al.

3. Dose-Dependent Modulatory Effects of Insulin on Glucose-induced Endothelial Senescence in vitro and in vivo: A Relationship between Telomeres and NO. Hayashi T et al.,.

4. Place of death for the elderly in need of end-of-life home care. Ina K, Hayashi T et al.

5. 日本アミノ酸学会第4回夏のシンポジウム 2011年9月9日 新潟 (招待講演) 動脈硬化症とアミノ酸 ーアルギニン, シトルリンを中心にー 林 登志雄

(6.-10 第53回日本老年医学会学術集会 2011年6月15-17日 東京)

6. 糖尿病合併心血管病への動脈硬化危険因子の影響-5年度調査- 林 登志雄, 他9名

7. 高血圧モデル・アンギオテンシン II による血管内皮細胞老化は HMG-CoA 還元酵素阻害剤により回復する. 林 登志雄, 伊奈孝一郎

8. 細胞老化抑制物質の検討ー高グルコースモデルを用いて- 林 登志雄, 伊奈孝一郎

9. 在宅医療において在宅しを規定する因子について検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄, 他4名

10. 糖尿病患者薬物療法医療経済解析のためのアセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

11. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会 2011年5月19-21日札幌 脂質異常症合併糖尿病患者の薬物療法における医療経済解析用アセスメントモデル 伊奈孝一郎, 林 登志雄

12. The 20<sup>th</sup> Korea Lipid and Atherosclerosis Society Annual Meeting 2011年9月7-8日 Seoul Korea Special Invited Lecture. Clinical Approach for Atherosclerosis in Elderly Hayashi T.

13. 第52回日本老年医学会学術集会 2010年6月24-26日 神戸 シンポジウム; 老化と内皮機能障害/動脈硬化 林 登志雄  
(14-15 2010 American Geriatric Society MEETING 2010年3月25-30日 Orlando FL, USA)
14. Differences in the risk of stroke and ischemic heart disease by age among diabetics with insulin Hayashi T, et al.
15. Depression, quality of life and will to live of community-dwelling postmenopausal women in: Korea, China and Japan Ina K, Hayashi T et al.
16. 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology 2010年3月25-30日 Kyoto Interactions of glucose and insulin in regulation of replicative and stress-induced endothelial senescence Hayashi T
17. 愛知県難病研究会特別講演 2010年11月24日 愛知県における原発性高脂血症の実態と診療の在り方—早期診断と在宅医療 林 登志雄
18. America's Gerontology Society 62nd Annual Scientific Meeting. Atlanta, GA, Late Breaker Session 2009 Nov.18-22 40. Interactions of glucose and insulin in regulation of replicative and stress-induced senescence Hayashi T et al.
19. 第41回日本動脈硬化学会学術集会 2009年7月17-18日 下関 Short-term effects of L-citrulline supplementation on arterial stiffness in middle-aged men. M. Ochiai, T. Hayashi  
(20-21. 19<sup>th</sup> IAGG World Congress of Gerontology and Geriatric Paris, July5-9 2009)
20. Oral speech: Low HDL-cholesterol is associated with stroke in elderly diabetic individuals. Hayashi T et al.
21. Depression, Quality of Life and Living will of postmenopausal elderly women in east asia, Japan, Korea and China. Ina K, Hayashi T.  
(22-26 第51回日本老年医学会 2009年6月20-22日 横浜)
22. 糖尿病合併心血管病危険因子の検討—日本人の脂質の寄与の年代差 林 登志雄他
23. 本邦高齢女性の動脈硬化関連遺伝子変異病態解析の有用性 伊奈孝一郎, 林登志雄
24. グルコースとインシュリンの細胞老化と動脈硬化への作用(2報) 林 登志雄他
25. 東アジア3カ国閉経後から後期高齢女性の精神、QOLの検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄他
26. 老化及び老年医学研 2007年度受賞者講演 血管老化を標的とした一酸化窒素、活性酸素制御を介する動脈硬化退縮療法 林 登志雄
27. The American Diabetes Association's 69th Scientific Sessions New Orleans June 5-9, 2009 HDL regulates the risk of stroke in very elderly diabetic individuals -The change in the risk factors at various ages. T.Hayashi et al.  
(28-29. The10<sup>th</sup> International Symposium on Mechanisms of Vasodilatation June1-3,2009 Matsushima, Miyagi)
28. Biphasic effects of insulin on endothelial senescence. K Ina, T.Hayashi et al.
29. A new view of atherosclerosis related pharmacogenetics based gene analysis in Japanese elderly women. K Ina, T. Hayashi et al.  
(30-31 第52回日本糖尿病学会学術集会 2009年5月21-24日大阪)
30. 優秀演題 糖尿病罹患における脳卒中リスクとしての脂質の影響—年齢による危険因子の変化-伊奈孝一郎, 林 登志雄他
31. 優秀演題 血管内皮細胞老化におけるグルコースとインシュリンの役割 林 登志雄他  
(32-39第9回日本NO学術集会 2009年5月8-9日 静岡)
32. シンポジウムNOとインスリン抵抗性-糖尿病・老化) グルコースとインスリンの細胞老化ストレスを介する動脈硬化への作用 林 登志雄
33. セミナー: シトルリン～NO産生と動脈硬化予防への展望 林 登志雄
34. 閉経後高齢女性におけるラロキシフェンの有用性の検討—HRTからの移行例との比較試験成績から— 伊奈孝一郎, 林 登志雄
35. HMG CoA 還元酵素阻害剤は慢性透析患者にPleiotropic効果として、動脈硬化血管内皮機能を改善する。伊奈孝一郎, 林登志雄他
36. 日本人高齢女性における遺伝子変異解析に基づく、遺伝薬理学関連動脈硬化症の可能性の検討 石塚 麻子, 林 登志雄他2名

37. IGF-1(インスリン様細胞成長因子)の動脈硬化症への影響について 金谷りえ, 林 登志雄
38. L-シトルリンの短期間摂取がヒトの血管弾性に及ぼす影響 落合将之, 林 登志雄他2名
39. エストロゲン及び一酸化窒素の老化シグナルへの影響 平井 寿子, 林 登志雄他3名
40. The American Geriatrics Society 2009 Annual Scientific Meeting May 3-5, Chicago, IL, USA GACA Poster 34. The role of glucose and insulin on endothelial senescence- The relation of diversity effect of insulin. Hayashi T et al.

[図書](計3件)

1. 林 登志雄 疾患からみた薬理学 渡邊裕司編 改訂3版 骨粗鬆症 2011 pp.132-141
2. Hayashi T, Iguchi A. Atherosclerosis and Aging –The relation of NO- PP.673-703 Elsevier Co.Ltd., Ignarro LJ ed. ”Nitric Oxide Biology and Pathobiology” 2010 2<sup>nd</sup> edition
3. 林 登志雄, 余澤雲編 「これからの老年医学」井口昭久監修、中国語版 昆明医学中央出版/名大出版社 全 316 頁 2009

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計1件)

名称:シトルリンとNO  
発明者:林 登志雄他2名  
権利者:林 登志雄, 名古屋大学他  
種類:番号:2007P0056  
取得年月日:2009年10月10日  
国内外の別:国内及び国外(5カ国)

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

林 登志雄 (Toshio Hayashi)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号:80303634

### (2) 研究分担者

梅垣 宏行 (Hiroyuki Umegaki)  
名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:40345898

鈴木 佳克 (Yoshikatsu Suzuki)  
名古屋市立大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号:30254288  
(H20-22)

(3) 連携研究者 なし