



## PRESS RELEASE

配信先：沖縄県政記者クラブ

令和 8 年 4 月 10 日

琉 球 大 学

報道解禁日時：

令和 8 年 4 月 3 日オンライン先行公開

### 高齢男性の更年期障害におけるテストステロン補充療法に警鐘 心血管イベントを増加させる可能性 世界初 一酸化窒素産生障害の関与を解明

#### <発表のポイント>

##### ◆どのような成果を出したのか

テストステロンは、NOの産生が正常な状態では有益な心血管作用を示すが、NOの産生が低下した状態では逆の有害な心血管作用を示すことを明らかにした。

##### ◆新規性（何が新しいのか）

従来、テストステロンは有益な心血管作用を示すことが多くの研究において報告されているが、私達は、NOの産生が低下した状態ではテストステロンは有害な心血管作用を示すことを世界で初めて明らかにした。

##### ◆社会的意義／将来の展望

テストステロン補充療法は、中年や高齢の男性更年期障害（LOH 症候群）の症状改善における有効性が証明されており、保険診療として幅広く実施されているが、一方で、心血管イベントを低下させた報告と増加させた報告の両方があり、テストステロン補充療法の心血管系における安全性については未だ議論が続いている。心血管イベントを増加させる因子として高齢が関与している可能性が示唆されているが、それが真実かどうかの検証はされておらず、機序は全く不明である。私達の研究結果は、NOの産生が低下している高齢男性ではテストステロン補充療法が有害な心血管作用を示し心血管イベントを増加させる可能性を示唆するものであり、高齢男性におけるテストステロン補充療法の実施に警鐘を鳴らすものである。

記

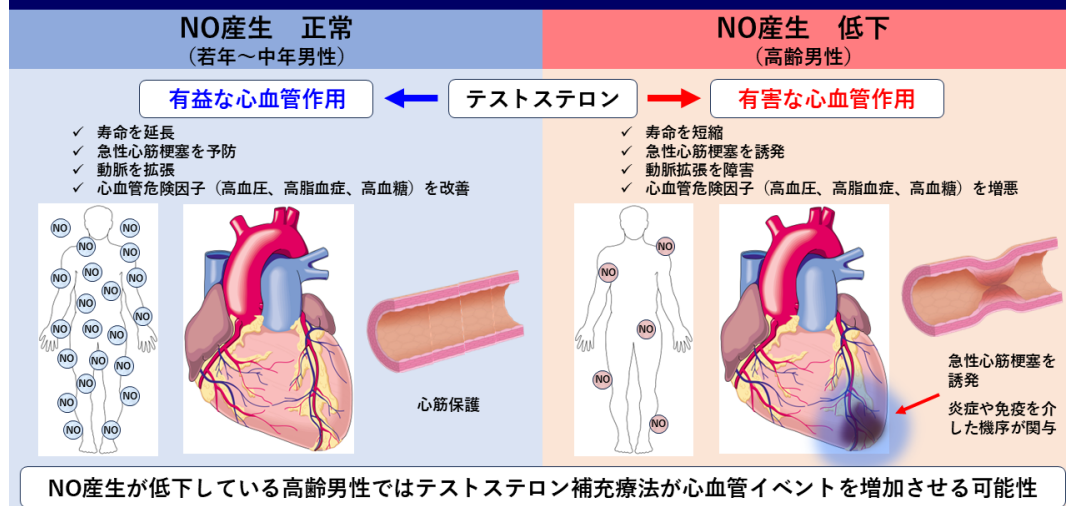
日 時：随時連絡可

場 所：琉球大学大学院医学研究科薬理学講座

内容等：別紙参照ください

## PRESS RELEASE

### 高齢男性の更年期障害におけるテストステロン補充療法に警鐘 心血管イベントを増加させる可能性 世界初 一酸化窒素産生(NO)障害の関与を解明



#### (研究の背景)

女性の卵巣から分泌されるエストロゲンは、女性らしい体つき、肌のハリ、子宮内膜の増殖、骨や血管の健康維持など、女性の美と健康に役割を果たしている。女性の更年期障害とは、閉経に伴うエストロゲンの分泌の低下によって、心身に様々な不調が現れ、日常生活に支障をきたす病態である。男性も、女性の更年期障害と良く似た症状を認めることがあり、男子の更年期障害と呼ばれている。医学的な病名は、LOH 症候群 (Late-Onset Hypogonadism: 加齢男性・性腺機能低下症) である。主に男性の精巣から分泌されるテストステロンは、陰茎の発育、性欲維持、勃起を含む男性化作用や、筋肉量増加、骨形成、造血を含む同化作用など、多くの重要な生理作用を有している。テストステロンの血中濃度は 20～30 歳でピークとなり、その後は加齢とともに低下する。LOH 症候群とは、加齢によるテストステロン値の低下に伴い、倦怠感・疲労感、性欲低下、筋力低下、骨量減少、勃起障害、集中力低下、不眠、いらいら、うつ傾向などの症状を認める病態である。男性の更年期障害は生活の質 (QOL) の低下を招き、その罹患率は中高年就労男性のおよそ 1 割にも及び、今後の超高齢化社会の到来にともない患者数は飛躍的に増加することが予想されていることから、我が国において克服すべき重要な疾患とみなされており、日本泌尿器学会、日本内分泌学会、日本メンズヘルス学会の 3 つの学会が合同で LOH 症候群診療ガイドラインの作成にあたっている。男性の更年期障害の治療としてテストステロン補充療法が保険適用で広く実施されている。テストステロン補充療法の症状改善における有効性は明確に証明されているが、心血管系における安全性については統一した見解は得られていない。テストステロン補充療法が心血管イベントを低下させた報告と増加させた報告の両方があり、心血管イベントを増加させる因子として高齢が関与している可能性が示唆されているが、なぜそのような違いが生じるのか、そのメカニズムは全く不明である。

一酸化窒素 (NO) は、NO 合成酵素から合成・遊離されるガス状の生理活性物質である。NO は全身のほぼすべての組織・臓器において合成・遊離され、生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。高齢男性では NO 産生が低下していることが報告されている。これらの背景を踏まえて、琉球大学大学院医学研究科薬理学講座の坂梨まゆ子助教、筒井正人教授、同胸部心臓血管外科学講座の比嘉章太郎助教らは、「テスト



## PRESS RELEASE

ステロンはNO産生が低下した状態では有害な心血管作用を示す」と仮説を立て、この点を、急性心筋梗塞による心臓突然死を引き起こす2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウスを用いて検討した。

### (研究の成果)

その結果、テストステロンは、NO産生レベルが正常な状態では有益な心血管作用を示すが、NO産生レベルが低下した状態では逆の有害な心血管作用(心臓突然死の誘発、心筋梗塞罹患率の増加、動脈弛緩の障害、心血管危険因子の増悪)を示すことを世界で初めて明らかにした。

### (研究の意義と波及効果)

この研究結果は、テストステロン補充療法が高齢男性において心血管イベントを増加させた機序の一部を説明しうると考えられた。テストステロン補充療法は更年期症状を有する40歳以上の中年と高齢の男性に適応があるが、この私達の知見は、NO産生が低下した高齢男性においてはテストステロン補充療法の実施に警鐘を鳴らすものであり、高齢男性ではテストステロン補充療法が心血管イベントを増加させる可能性が示唆された。

この研究成果は、日本循環器学会の学会誌Circulation Journalに令和8年4月3日付けでオンラインに先行公開されました(URL:[https://www.jstage.jst.go.jp/browse/circj/advpub/0/\\_contents](https://www.jstage.jst.go.jp/browse/circj/advpub/0/_contents))。この研究は、琉球大学大学院医学研究科薬理学講座、琉球大学大学院医学研究科胸部心臓血管外科学講座、金城学院大学薬学部薬学科、鹿児島大学院医歯学総合研究科病理学分野、琉球リハビリテーション学院理学療法学科、国際医療福祉大学、浦添総合病院心臓血管外科との共同研究です。



## PRESS RELEASE

(別紙)

### 【論文タイトル】

マウスにおける NO 合成酵素の存在の有無に依存したテストステロンの心血管作用の二面性

### 【著者】

比嘉 章太郎<sup>1,2,#</sup>、坂梨 まゆ子<sup>2,3,#</sup>、筒井 正人<sup>2</sup>、田崎 貴嗣<sup>4</sup>、谷本 昭英<sup>4</sup>、平良 雄司<sup>5</sup>、下川 宏明<sup>6</sup>、國吉 幸男<sup>7</sup>、古川 浩二郎<sup>1</sup>

#比嘉章太郎と坂梨まゆ子は共同第一著者です。

### 【所属】

- 1 琉球大学大学院医学研究科胸部心臓外科学講座
- 2 琉球大学大学院医学研究科薬理学講座
- 3 金城学院大学薬学部薬学科
- 4 鹿児島大学院医歯学総合研究科病理学分野
- 5 琉球リハビリテーション学院理学療法学科
- 6 国際医療福祉大学
- 7 浦添総合病院心臓血管外科

### 【論文 URL】

[https://www.jstage.jst.go.jp/browse/circj/advpub/0/\\_contents](https://www.jstage.jst.go.jp/browse/circj/advpub/0/_contents)

### 【研究費の情報】

本研究は、坂梨まゆ子の日本学術振興会 科学研究費 基盤研究 C (課題番号 15K10644 と 18K09141) によって一部支援されました。

### 【責任著者】

琉球大学大学院医学研究科薬理学講座  
教授 筒井 正人

### 【受賞】

第一著者の比嘉章太郎は、本研究の一部を 2023 年の日本薬理学会西南部会で発表し若手研究者奨励賞を受賞しました。

### 【用語解説】

- 生理活性物質：生体内でごく微量で生命活動を維持・調節する化学物質の総称
- 恒常性：外部環境の変化や体内の状況にかかわらず、生物が体温、血液成分、血圧などの内部環境を一定の安定した範囲に保とうとする性質のこと
- 同化作用：生物が体外から取り入れた物質をエネルギー (ATP) を使って体に必要な複雑な高分子物質 (たんぱく質、脂肪、糖など) へ合成する代謝プロセスのこと
- 2/3 腎摘 NO 合成酵素完全欠損マウス：2/3 腎摘とは、マウスの腎臓を手術によって 3 分の 2 切除すること。慢性腎臓病モデルを作製する目的で 2/3 腎摘を行った。NO 合成酵素完全欠損マウスとは、3 種類の NO 合成酵素をすべて欠損させた NO 産生が低下しているマウスのこと。



## PRESS RELEASE

### 論文の要旨（抄録）

**【背景】**過去の臨床研究において高齢男性におけるテストステロン補充療法が予想に反して心血管イベントを増加させたことが報告された。しかし、その機序は不明である。高齢男性では一酸化窒素（NO）の産生が低下している。私達は、本研究において、「テストステロンはNO産生が低下した状態では有害な心血管作用を示す」と仮説を立て、この仮説を、急性心筋梗塞による心臓突然死を引き起こす私達の2/3腎摘 神経型/誘導型/内皮型NO合成酵素トリプル欠損マウス（NX-TKOマウス）を用いて検討した。

**【方法と結果】**生存率は、オスの2/3腎摘 正常野生型マウス（NX-WTマウス）と比較してオスのNX-TKOマウスで著明に低下していた。精巣摘除術（ORX）は、NX-WTマウスの生存率を有意に悪化させたが、NX-TKOマウスの生存率は逆に有意に改善させた。NX-TKO-ORXマウスにおいて、テストステロンの長期皮下投与は、生存率、心筋梗塞罹患率、心血管危険因子（高血圧、高脂血症、高血糖）をすべて有意に悪化させた。さらに、テストステロンによる大動脈の弛緩反応は、WTマウスに比してTKOマウスで有意に障害されていた。心臓組織におけるRNAシーケンス解析では、TKOマウスに認められたテストステロンの有害な心血管作用には、免疫と炎症を介した機序が関与している可能性が示唆された。

**【結論】**私達は、本研究において、NO合成酵素非存在下では、テストステロンは、生存率の低下、心筋梗塞罹患率の増加、動脈弛緩の障害、心血管危険因子の増悪を含む有害な心血管作用を示すことを初めて明らかにした。私達の知見は、なぜテストステロン補充療法が高齢男性において心血管イベントを増加させたのかを一部説明するのかもしれない。