博士学位論文

成人肥満男性における生活習慣改善が
テストステロンおよび中心血圧に及ぼす影響

平成 27 年度

筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ医学専攻

熊谷　仁

目次

略語一覧 Ⅴ

表のタイトル一覧 Ⅶ

図のタイトル一覧 Ⅷ

研究業績 Ⅹ

第 1 章　緒言

1-1.　研究の背景 1

1-2.　研究の仮説 3

1-3.　研究の目的 3

1-4.　用語の定義 3

第 2 章　文献研究

2-1.　心血管疾患と肥満 6

2-2.　中心血圧について

2-2-1.　中心血圧とは 9

2-2-2.　中心血圧の評価 11

2-2-3.　中心血圧と肥満 12

2-2-4.　中心血圧と運動 13

2-2-5.　中心血圧と食習慣 15

2-2-6.　中心血圧と動脈スティフネス 16

2-3.　テストステロンについて

2-3-1.　テストステロンとは 17

2-3-2.　テストステロンの評価 19

2-3-3.　テストステロンと肥満 21

2-3-4.　テストステロンと運動　23

2-3-5.　テストステロンと食習慣　26

2-3-6.　テストステロンと心血管疾患　28

第 3 章　本研究の構成、方法、限界

3-1.　本研究の構成　30

3-2.　本研究で用いた方法　32

3-3.　本研究の限界　35

第 4 章　検討課題 1: 成人男性における肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

4-1.　成人男性における肥満度が中心血圧に及ぼす影響

4-1-1.　目的　36

4-1-2.　方法　36

4-1-3.　結果　37

4-1-4.　考察　40

4-2.　成人男性における肥満度が血中テストステロン濃度に及ぼす影響

4-2-1.　目的　41

4-2-2.　方法　41

4-2-3.　結果　42

4-2-4.　考察　45

4-3.　検討課題 1 のまとめ　47

第 5 章　検討課題 2: 成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

5-1.　成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

5-1-1.　目的　48

5-1-2.　方法　48

5-1-3.　結果　50

5-1-4.　考察　58

5-2.　生活習慣改善が成人肥満男性の血中テストステロン濃度に及ぼす影響:「エネルギー摂取量の低下」と「身体活動量の増加」の影響の大きさに関する検討

5-2-1.　目的　62

5-2-2.　方法　62

5-2-3.　結果　64

5-2-4.　考察　72

5-3.　検討課題 2 のまとめ　75

第 6 章　検討課題 3: 成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

6-1.　成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

6-1-1.　目的　76

6-1-2.　方法　76

6-1-3.　結果　78

6-1-4.　考察　84

6-2.　肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングが血中・組織中のテストステロン濃度およびテストステロン合成・代謝酵素に及ぼす影響

6-2-1.　目的　87

6-2-2.　方法　87

6-2-3.　結果　89

6-2-4.　考察　96

6-3.　検討課題 3 のまとめ　100

第 7 章　総合討論　101

第 8 章　結論　107

謝辞　108

引用文献　109

その他　135

付記　136

略語一覧

ACSM: American College of Sports Medicine

baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity

BT: bioavailable testosterone

BMI: body mass index

CLIA: chemiluminescent immunoassay

DHEA: dehydroepiandrosterone

EIA: enzyme immunoassay

FSH: follicle stimulating hormone

FT: free testosterone

GLP-1: glucagon-like peptide-1

GnRH: gonadotropin releasing hormone

HDL: high density lipoprotein

HOMA-IR: Homeostasis model assessment insulin resistance

LC: Lifecoder

LDL: low density lipoprotein

LH: luteinizing hormone

LH-RH: luteinizing hormone-releasing hormone

OLETF: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty

PYY: peptide YY

RIA: radioimmunoassay

RPE: ratings of Perceived Exertion

SHBG: sex hormone-binding globulin

TT: total testosterone

VLCD: very low calorie diet

WHO: World Health Organization

3β-HSD: 3β-hydroxysteroid dehydrogenase

17β-HSD: 17β-hydroxysteroid dehydrogenase

表のタイトル一覧

第 4 章　検討課題 1

Table 4-1.　対象者の身体的特性

Table 4-2.　対象者の身体的特性

第 5 章　検討課題 2

Table 5-1.　生活習慣改善による身体特性の変化

Table 5-2.　生活習慣改善による血行動態の変化

Table 5-3.　介入による身体的特性の変化（全体）

Table 5-4.　介入による身体的特性の変化（エネルギー摂取量による群分け）

Table 5-5.　介入による身体的特性の変化（歩数による群分け）

第 6 章　検討課題 3

Table 6-1.　定期的な有酸素性運動による身体的特性の変化

Table 6-2.　定期的な有酸素性運動による血行動態の変化

Table 6-3.　各組織重量の比較

図のタイトル一覧

第 2 章　文献研究

Figure 2-1.　我が国における肥満者の割合

Figure 2-2.　肥満および身体活動と心疾患発症リスクとの関係

Figure 2-3.　血圧の構成（A）および若年者の血圧波形（B）

Figure 2-4.　GTF と SBP2 による中心血圧の相関

Figure 2-5.　中心血圧と動脈スティフネスの関係

Figure 2-6.　性ステロイドホルモンの合成経路

Figure 2-7.　テストステロンの存在様式

Figure 2-8.　肥満によるテストステロンの低下について

第 4 章　検討課題 1

Figure 4-1.　中心血圧と（A）BMI および（B）ウエスト周囲径との関連

Figure 4-2.　血中テストステロン濃度と（A）BMI および（B）ウエスト周囲径との関連

第 5 章　検討課題 2

Figure 5-1.　4 群点数法について

Figure 5-2.　生活習慣改善による（A）体重および（B）BMI の変化

Figure 5-3.　生活習慣改善による中心血圧の変化

Figure 5-4.　生活習慣改善による血中テストステロン濃度の変化

Figure 5-5.　中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率

Figure 5-6.　対象者の群分けについて

Figure 5-7.　血中テストステロン濃度の変化（全体）

Figure 5-8.　血中テストステロン濃度の変化（エネルギー摂取量による群分け）

Figure 5-9.　血中テストステロン濃度の変化（歩数による群分け）

第 6 章　検討課題 3

Figure 6-1.　定期的な有酸素性運動による中心血圧の変化

Figure 6-2.　定期的な有酸素性運動による血中テストステロン濃度の変化

Figure 6-3.　中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率

Figure 6-4.　コントロール群および運動群の（A）摂食量および（B）体重の変化

Figure 6-5.　コントロール群および運動群の血中テストステロン濃度

Figure 6-6.　コントロール群および運動群の精巣中テストステロン濃度

Figure 6-7.　コントロール群および運動群の精巣における 17β-HSD の発現量

Figure 6-8.　コントロール群および運動群の脂肪における P450 aromatase の発現量

研究業績

この論文は下記の研究業績に未発表の実験結果がまとめられている。

【原著論文】

Hiroshi Kumagai, Asako Miyaki, Ryota Higashino, Nobuhiko Akazawa, Youngju Choi, Song-Gyu Ra, Miki Eto, Kiyoji Tanaka, Ryuichi Ajisaka, and Seiji Maeda. Lifestyle modification-induced increase in serum testosterone and SHBG decreases arterial stiffness in overweight and obese men. *Artery Research*. 2014. 8(3):80-7.

Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Toru Yoshikawa, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka and Seiji Maeda. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocrine Journal*. 2015. 62(5):423-30

Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Toru Yoshikawa, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka and Seiji Maeda. Increased physical activity has a greater effect than reduced energy intake on lifestyle modification-induced increase in testosterone. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. (in press)

【受賞歴】

13th International Conference on Endothelin (ET-13), 2013, Tokyo にて**「Travel Grant Award」**を受賞。

The Pulse of Asia 2014 in Athens, 2014, Athens にて**「Best Poster Presentation Award」**を受賞。

第 1 章　　緒言

1-1.　研究の背景

　　心血管疾患や脳血管疾患などの血管に関連する疾患は、全世界の死因の第一位である。現在、この心血管疾患による死亡者数の増加が世界的な問題となっている。Roth らの報告によると、 1990 年から 2013 年にかけて、心血管疾患による死亡者数は 1230 万人／年から 1730 万人／年に増加した（Roth et al. *N Engl J Med*. 2015）。また、世界保健機構（World Health Organization: WHO）は、2030 年までに心血管疾患による死亡者数が全世界で年間 2330 万人程度に達すると予測している。我が国においても、心血管疾患や脳血管疾患による死亡者数は全体の約 3 割を占めており（厚生労働省. 2013）、血管に関連する疾患は極めて深刻な社会問題となっている。

　　動脈スティフネスの増大や高血圧、脂質異常症などは、いずれも心血管疾患の危険因子であることが多くの先行研究において明らかにされている（Hodes et al. *J Am Geriatr Soc*. 1995; Safar et al. *J Hypertens*. 2000; Pinsky et al. *Am J Epidemiol*. 1985; Austin. *Am J Epidemiol*. 1989）。近年、これらの危険因子とは別に、心血管疾患の優れた危険因子として『中心血圧』の上昇が注目されている。中心血圧とは、心臓付近の大動脈起始部の血圧であり、上腕血圧よりも優れた心血管疾患の予測因子である可能性が示唆されている（Roman et al. *Hypertension*. 2007; Wang et al. *J Hypertens*. 2009）。中心血圧の有用性は、以前から知られており、臨床において心疾患患者の心機能評価として用いられていた（Kelly et al. *Eur Heart J*. 1990）。従来、中心血圧の評価は侵襲的なカテーテル法による測定を必要としたため、簡便に評価することができなかった。しかし、近年、推定式を用いた中心血圧の計測法が確立され、非侵襲的に中心血圧の評価が可能になった（Takazawa et al. *J Hypertens*. 2012; Hirata et al. *J Hypertens*. 2013）。この評価法の開発により、中心血圧に関する研究が進展しつつあるが、未だに不明な点が数多くある。

　　一方、肥満者の増加も深刻な社会問題である。1980 年から 2013 年にかけて、全世

界における肥満者数は 8 億 8500 万人から 21 億人と約 2.5 倍にまで増加したことが報告されている（Ng et al. *Lancet*. 2014）。本邦においても食生活の欧米化や運動不足などに起因する肥満者の増加が深刻な社会問題となっている。特に、本邦においては成人男性の約 3 割が肥満であり、男性肥満者の増加が問題となっている（厚生労働省. 2013）。これまでに、肥満は心血管疾患の独立した危険因子であることや（Hubert et al. *Circulation*. 1983）、中心血圧の上昇（Westerbacka et al. *Diabetes*. 1999; Skilton et al. *Diabetes Obes Metab*. 2008）を引き起こすことが明らかにされている。すなわち、肥満者数の増加は、心血管疾患患者の増加と関連している。このことから、肥満者数の減少が心血管疾患の予防に有効であることが示唆される。すでに肥満者における定期的な有酸素性運動や食習慣改善による減量は、中心血圧（Higashino et al. *Blood Press Monit*. 2013）を低下させることが報告されている。しかし、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。

テストステロンは、主に精巣で産生される男性ホルモンであり、加齢（Harman et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; Feldman et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 岩本ら. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2004）や肥満（Muller et al. *Eur J Endocrinol*. 2003; Foresta et al. *Clin Endocrinol*. 2009）により減少することが明らかにされている。テストステロンの機能は、骨格筋や骨の形成、精神的安定性、性機能の亢進・維持など多岐にわたることが報告されているが（Corona et al. *J Sex Med*. 2011）、近年、特にその心血管保護作用が注目されている。Akishita らは、日本人男性を対象とした長期的な追跡調査により、血中テストステロン濃度の低下が心血管疾患の発症リスクを高める可能性を示唆している（Akishita et al. *Atherisclerosis*. 2010）。また、Yaron らは、血中テストステロン濃度の低下した中高齢男性を対象とした外因性テストステロン投与により、上腕血圧が低下することを報告している（Traish et al. *Int J Clin Pract*. 2014）。しかし、内因性テストステロンの濃度変化と心血管疾患危険因子との関係についての縦断的な検討は少なく、これらの関係については十分に明らかになっていない。

これまでに、肥満男性における定期的な有酸素性運動や食習慣改善による減量により、中心血圧が低下することが明らかにされている（Higashino et al. *Blood Press Monit*. 2013）。

しかし、そのメカニズムは明らかにされていない。一方、肥満男性において、血中テストステロン濃度の低下が心血管疾患を発症させる一要因となる可能性が示唆されているが、定期的な有酸素性運動や食習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については不明である。

1-2.　研究の仮説

成人肥満男性における生活習慣改善（食習慣の改善と定期的な有酸素性運動の併用）による減量は、血中テストステロン濃度の増加を引き起こす。さらに、この血中テストステロン濃度の増加は、生活習慣改善にともなう中心血圧低下のメカニズムに関連する。

1-3.　研究の目的

本研究の目的は、以下の 2 点である。

- 成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討すること。
- 成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関連するか否かについて検討すること。

1-4.　用語の定義

肥満者

肥満の定義については、世界保健機構（WHO）が定める肥満の基準（Body mass index: BMI ≧ 30 kg/m^2、過体重: 25 ≦ BMI ＜ 30 kg/m^2）と日本肥満学会が定める肥満の基準（BMI ≧ 25 kg/m^2）は異なる。本研究では、対象者が日本人の成人男性であることから、BMI ≧ 25 kg/m^2 の者を肥満者と定義している。また、BMI による評価だけでは単に骨格筋量が多い者も含んでしまう可能性があるため、本研究では BMI 25 kg/m^2 以上であることに加えて、日本

におけるメタボリックシンドロームの診断基準であるウエスト周囲径 85 cm を上回る者を対象として腹部肥満者を肥満者として定義している。

中心血圧

中心血圧は、大動脈起始部における血圧を表す指標である。この中心血圧を評価する方法として、大動脈にカテーテルを挿入して侵襲的に求める方法、手首の橈骨動脈の血圧波形から周波数解析を用いて非侵襲的に求める方法（SphygmoCore: アットコアメディカル社）および橈骨動脈の血圧波形の収縮後期の屈曲点（SBP2）を用いて非侵襲的に求める方法（HEM-9000AI: オムロンヘルスケア）などがある（Takazawa et al. *J Hypertens*. 2012; Hirata et al. *J Hypertens*. 2013）。SphygmoCore を用いた測定では、橈骨動脈上にセンサーを内蔵したペンタイププローブを手動で押し当て、最良の波形が得られる部位での記録を行う。この方法では、手動でプローブを押し当てるため、測定に習熟した検者が必要となる。一方、HEM-9000AI を用いた測定では、脈波検出用のセンサーユニットを手首に装着すると、適切な橈骨動脈波形が得られるように最適なセンサーの位置と押圧の強さとを自動的に選択する。そのため、測定の客観性が確保され、検者の習熟度が比較的少なくても安定したデータを得られるという特徴がある。本研究では、HEM-9000AI より測定された値を中心血圧として算出した。

動脈スティフネス

動脈スティフネスとは「動脈の硬さ」を意味するが、本研究では動脈スティフネスを脈波伝播速度（PWV: pulse wave velocity）により評価した。PWV は心臓の拍動によって生ずる振動（脈波）が末梢に向かって伝播する速度である（Bramwell JC. *Lancet*. 1922）。本研究では、測定法が簡便である上腕−足首間脈波伝播速度（brachial-ankle PWV: baPWV）を用いた。baPWV は、全身性の脈波伝播速度を表す指標であるが、近年、カテーテル法による大動脈 PWV と強く相関を示すことや（Yamashina et al. *Hypertens Res*. 2003）、中心動脈スティフネス

を表す頸動脈—大腿動脈 PWV（carotid-femoral PWV: cfPWV）と良好な相関が見られること（Sugawara et al. *J Hum Hypertension*. 2005）、cfPWV との互換性の高さが認められること（Tanaka et al. *J Hypertens*. 2009）などが報告され、本邦では cfPWV と並んでゴールドスタンダードとなりつつある。

第 2 章　　文献研究

2-1.　心血管疾患と肥満

　　近年の WHO の調査によると、全世界における死亡原因の上位は、心血管疾患や脳血管疾患といった血管に関する疾患である（WHO. 2013）。2008 年に調査されたデータでは、全世界で約 1730 万人が心血管疾患で亡くなり、2030 年までに心血管疾患による死者が年間 2330 万人にも上ることが予測されている（Mathers and Loncar. *PLoS Med*. 2006）。これまでの多くの先行研究において、心血管疾患や脳血管疾患などの血管疾患の発症を増加させる危険因子の一つとして「肥満」が報告されている（Hubert et al. *Circulation*. 1983; Zhang et al. *Circulation*. 2008）。現在、肥満者数の増加が、我が国だけでなく世界規模で極めて深刻な社会問題となっている。WHO の報告したデータによると、2008 年には肥満者数が約 14 億人に上り、1980 年の肥満者数と比べて約 2 倍にまで増加している（WHO. 2013）。また、我が国においても食習慣の欧米化や運動不足といった生活習慣の変化に伴い肥満者数は増加しており（Figure 2-1）、特に 30～70 歳代の男性肥満者の割合が増加の一途をたどっている。

　　Hubert らは、26 年間の追跡研究により、肥満が心血管疾患の独立した危険因子になりうることを示唆した（Hubert et al. 1983）。同様に、Wilson らは、対象者を標準体重（BMI; 18.5 – 24.9 kg/m^2）、過体重（BMI; 25 – 29.9 kg/m^2）、肥満者（BMI ≧ 30 kg/m^2）の 3 群に分け、44 年間の追跡研究を行ったところ、過体重者および肥満者における心血管疾患の罹患率および死亡率が増加することを明らかにした（Wilson et al. *Arch Intern Med*. 2002）。一方、Ingelsson らは、BMI が 25 kg/m^2 以上の内臓脂肪蓄積型肥満では、心血管疾患の危険因子である頸動脈の内膜中膜複合体の増大や狭窄が増加する危険性が高いことを報告している（Ingelsson et al. *Circulation*. 2007）。さらに、Hu らは、肥満に加え身体活動量の低下が心血管疾患リスクを倍増させる可能性を示唆している。BMI が 30 kg/m^2 以上の肥満者であることに加え、日常的な身体活動量が低い場合には、BMI が 30 kg/m^2 未満で活動的な人に比べて、心疾患発症リスクが 2 倍になることを報告している（Hu et al. *Eur Heart J*. 2004）（Figure 2-2）。これらの報告か

ら、肥満は心血管疾患の発症および心血管疾患による死亡率を増加させる可能性が示唆されている。

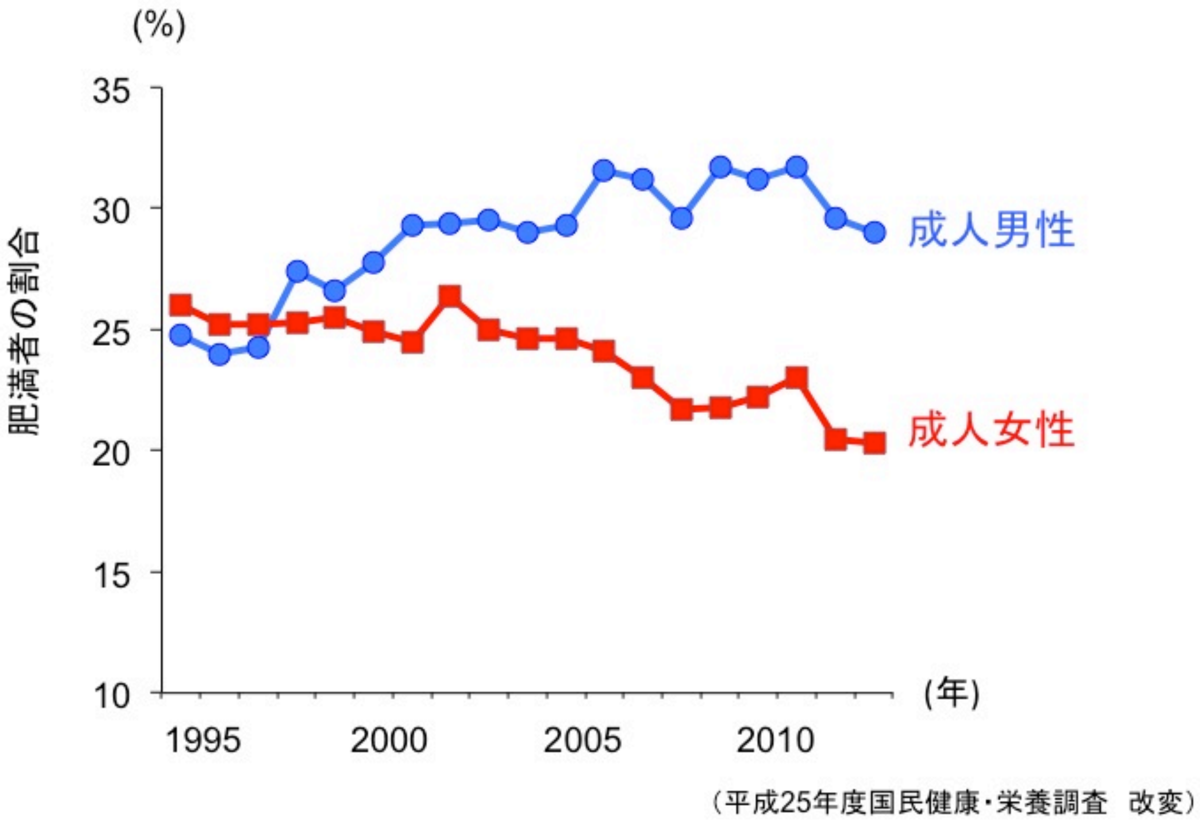


Figure 2-1. 我が国における肥満者の割合

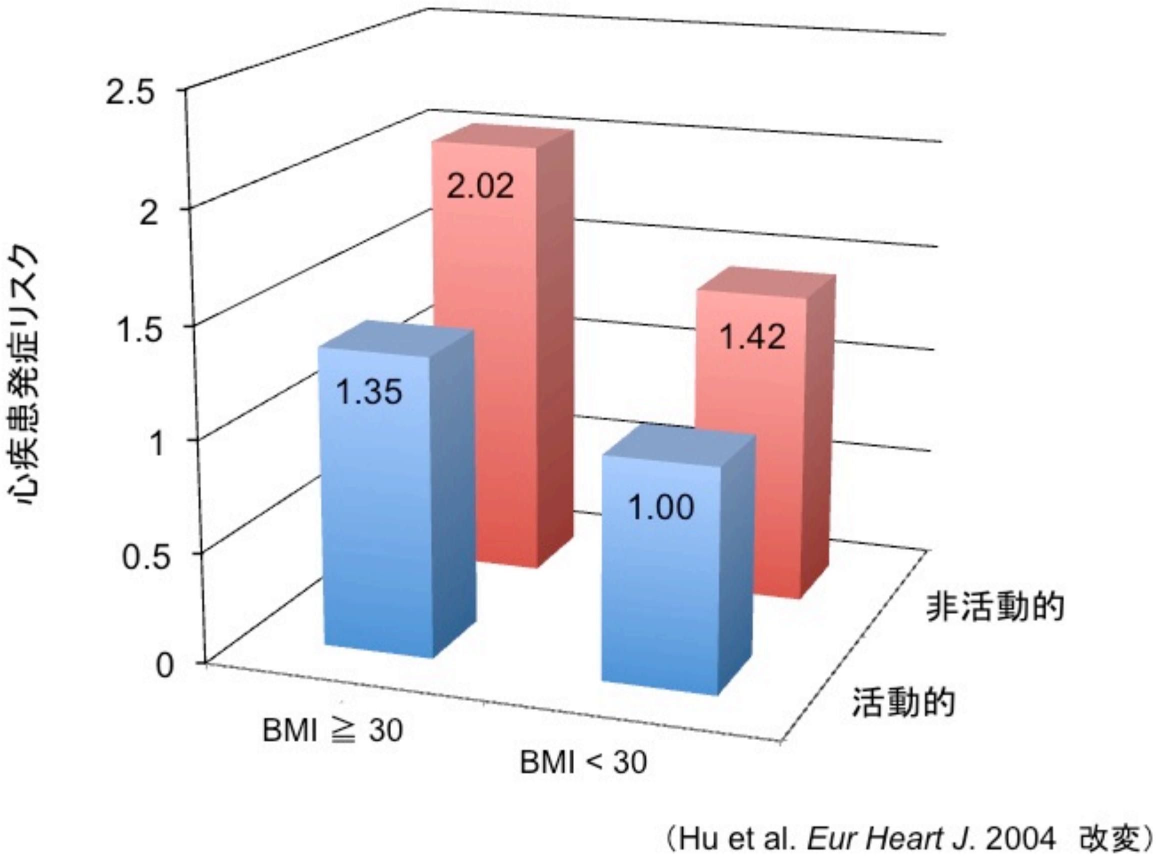


Figure 2-2. 肥満および身体活動と心疾患発症リスクとの関係

2-2.　中心血圧について

2-2-1.　中心血圧とは

一般的に臨床で汎用されている「血圧」は、上腕において測定する「末梢血圧」である。しかし、近年、末梢血圧よりも優れた心血管疾患の予測因子として「中心血圧」が注目されている。一般的に用いられる上腕や手首での血圧は、上腕動脈や橈骨動脈における血圧を測定する。中心血圧は、これらの末梢血圧とは異なり、心臓付近の大動脈の血圧を反映する指標である。

血圧は、心臓からの血液の駆出に伴う順行性の波（駆出圧波）と末梢からの反射によって生じる逆行性の波（反射圧波）により形成される（Figure 2-3-A）。血圧は心臓の 1 回拍出量や反射圧波を形成する末梢における反射点から心臓までの距離、さらに血管壁の硬さなどの性状により決定される。Figure 2-3-B は、若年者の橈骨動脈（末梢）および大動脈（中心）の血圧波形である。Murgo らの報告によると人体における主要な反射点は腹部大動脈の分岐部付近であると推測されているが（Murgo et al. *Circulation*. 1980）、大動脈（中心）では腹部大動脈からの距離が短いため、反射圧波が早期に到達する。そのため、中心血圧では、駆出圧波と反射圧波が重なり合いピークを形成する。一方、橈骨動脈（末梢）では、腹部大動脈からの距離が大動脈よりも長く、反射圧波が駆出圧波よりも遅れて到達することから駆出圧波がピークを形成する。このように、血圧波形は測定部位によりその性質が大きく異なることから、心血管疾患の予測因子としての中心血圧の有用性が注目されている。

心臓に近い大動脈の血圧である中心血圧の上昇は、左心室に対する後負荷の増加に直結することから、末梢血圧よりも中心血圧が心血管疾患リスクの指標として優れているとされる。いくつかの大規模研究において中心血圧は、上腕血圧よりも心血管疾患の発症を予測するための優れた因子であることが示唆されている（Roman et al. 2007; Wang et al. 2009）。また、高血圧症患者を対象にした大規模な臨床研究では、中心血圧の低下にともない心血管疾患の発症率が低下することが報告されている（Poulter et al. 2005; Williams et al. 2006）。この

ことから、心血管疾患リスクの評価において、上腕血圧よりも中心血圧を用いるべきであると考えられる。

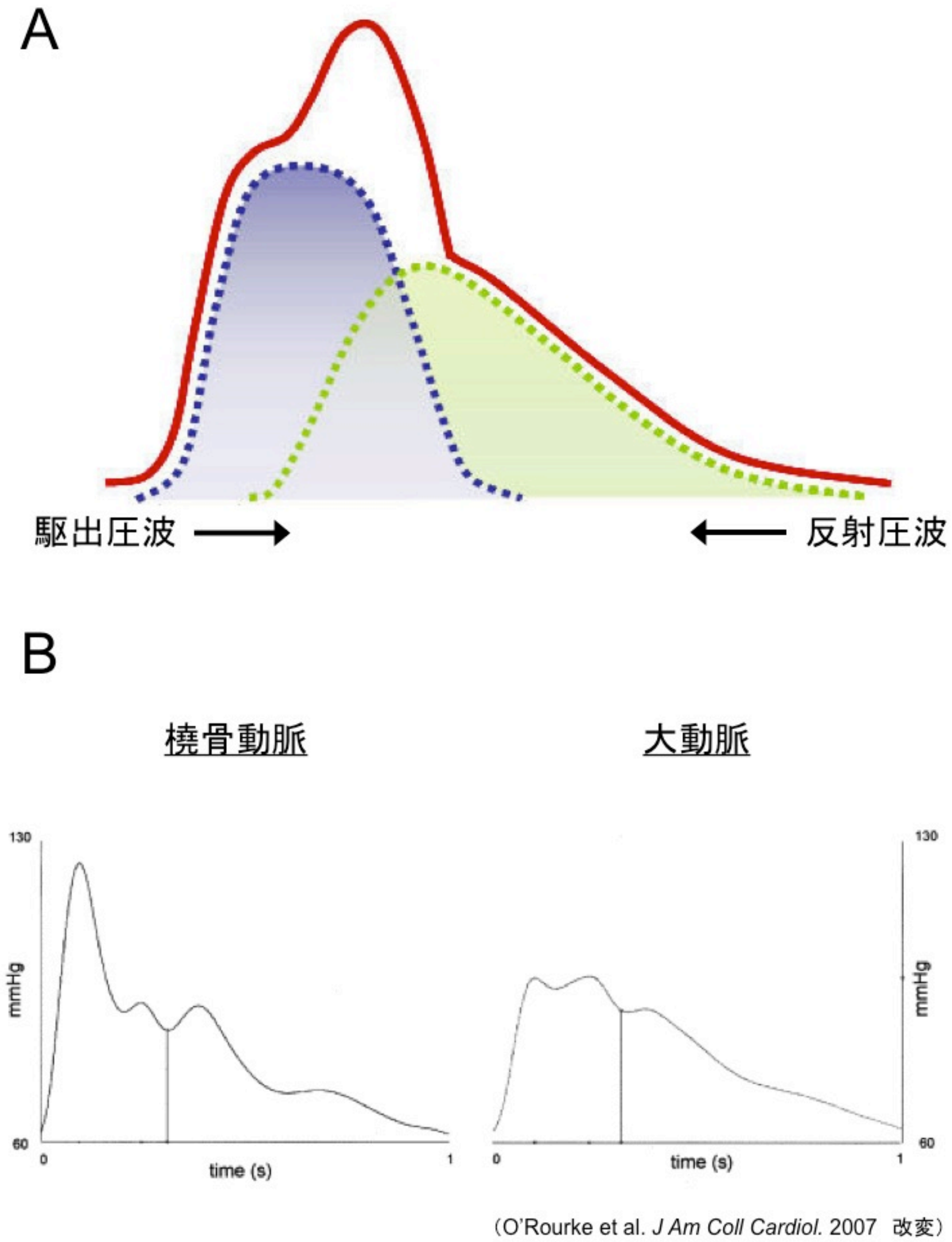
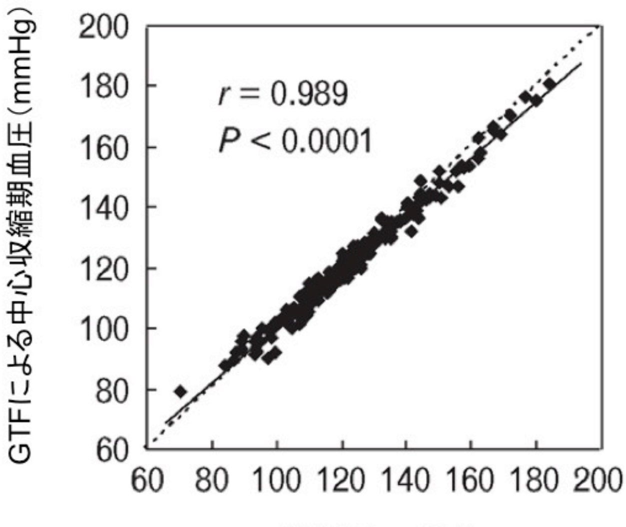


Figure 2-3. 血圧の構成（A）および若年者の血圧波形（B）

2-2-2.　中心血圧の評価

　　　　従来の中心血圧の測定には、カテーテルを用いた侵襲的な方法が必要であった。しかし、近年、中心血圧を評価することができる非侵襲的な測定機器（推定法）が開発された。非侵襲的に中心血圧を評価する方法としては、橈骨動脈において測定した血圧波形を周波数解析（一般伝達関数: GTF）を用いて大動脈圧波形に変換する非観血的中心血圧演算システム（SphygmoCore: アットコアメディカル社）と、橈骨動脈圧波形の収縮後期の屈曲点（SBP2）を用いる方法（HEM-9000AI: オムロンヘルスケア）の 2 種類がある。SphygmoCore を用いた測定では、橈骨動脈上にセンサーを内蔵したペンタイププローブを手動で押し当て、最良の波形が得られる部位での記録を行う。この方法では、手動でプローブを押し当てるため、測定に習熟した検者が必要となる。一方、HEM-9000AI を用いた測定では、脈波検出用のセンサーユニットを手首に装着すると、適切な橈骨動脈波形が得られるように最適なセンサーの位置と押圧の強さとを自動的に選択する。そのため、測定の客観性が確保され、検者の習熟度が比較的少なくても安定したデータを得られるという特徴がある。これまでの研究では、SphygmoCore を用いた中心血圧測定が主流であったが、Hirata らの報告により HEM-9000AI の妥当性が確認されつつある（Hirata et al. *J Hypertens*. 2013）（Figure 2-4）。しかし、中心血圧についての知見は少なく、基準値などは設定されていない。今後の研究および基準値の設定が期待される指標の一つである。



（Hirata et al. *J Hypertens*. 2013 改変）

Figure 2-4. GTF と SBP2 による中心血圧の相関

2-2-3. 中心血圧と肥満

肥満者の中心血圧は、非肥満者に比べて高いことが明らかにされている。この肥満者における中心血圧の上昇は、心血管疾患に罹患しやすい要因の 1 つであると考えられている（Westerbacka et al. *Diabetes*. 1999; Skilton et al. *Diabetes Obes Metab*. 2008）。van Dijk らは、高齢者 216 名を対象とし、Dual-Energy X-ray Absorptiometry（DEXA）を用いた評価法により、皮下脂肪量または内臓脂肪量と中心血圧との関係について検討を行っている。この報告によると、内臓脂肪量と中心血圧の間には、正の相関関係が認められている。このうち中心血圧の上昇に関連するのは、特に内臓脂肪であることが示唆されている（van Dijk et al. *Age Ageing*. 2012）。

肥満者における減量が中心血圧に及ぼす影響については、すでにいくつかの報告がある。Higashino らは、肥満男性を対象とした 12 週間の有酸素性運動トレーニングと食習慣改善の併用により、体重が平均約 12 kg 減少するとともに中心血圧が低下することを報告している（Higashino et al. *Blood Press Monit*. 2013）。また、Kawamoto らは、中高齢の肥満男性および肥満女性を対象とした 12 週間の運動トレーニングによる減量で、中心血圧が低下することを報告している。さらに、中心血圧の低下と体重の減少には有意な正の相関関係があることを明らかにしている（Kawamoto et al. *Hypertens Res*. 2014）。これらの先行研究から、肥満者における減量は、中心血圧を低下させる可能性が示唆されている。しかし、肥満者において、食習慣改善や定期的な有酸素性運動がそれぞれ中心血圧に与える影響や、減量により中心血圧が低下するメカニズムについては、一切明らかにされていない。

2-2-4.　中心血圧と運動

1)　有酸素性運動

有酸素性運動トレーニングと血圧との関係を検討した先行研究では、定期的な有酸素性運動トレーニングにより、上腕血圧は収縮期血圧が約 7 mmHg、拡張期血圧が約 5 mmHg 低下することが報告されている（Fagard et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; Fagard. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; Cornelissen et al. *Hypertension*. 2005）。 一方、運動が中心血圧に及ぼす影響について検討した研究は少ない。Sharman らは、高齢の多血球症の患者を対象とした最大心拍数の 50 %強度の一過性有酸素性運動後に中心血圧は変化しないことを報告している（Sharman et al. *Hypertension*. 2009）。しかし、Holland らは、健康な中年男性を対象とした最大下強度での有酸素性運動により中心血圧は増加したことを報告している（Holland et al. *Am J Hypertens*. 2008）。また、Tanaka らは健常者を対象とした最大心拍数の 80 %強度の自転車エルゴメータを用いた運動では中心血圧が変化しないことを報告している。一方、30 % 1RM 強度でのハンドグリップ運動では中心血圧が上昇することも報告している（Tanaka et al. *Sci Rep*. 2014）。これらの研究において、異なる結果が得られた理由としては、運動継続時間の違いや中心血圧を測定するタイミングの違いなどが考えられる。

定期的な有酸素性運動トレーニングと中心血圧との関連に関しては、定期的な有酸素性運動トレーニングは、中心血圧を変化させない可能性が示唆されている。Sugawara らおよび Casey らは、いずれも閉経後中高齢女性における 8 週間あるいは、18 週間の有酸素性運動トレーニング後に中心血圧が変化しないことを報告している（Sugawara et al. *Am J Hypertens*. 2012; Casey et al. *Eur J Appl Physiol*. 2007）。しかし、これらの先行研究における対象者は、いずれも非肥満者である。このことから、現段階では有酸素性運動は中心血圧を変化させない可能性が示唆されている。しかし、肥満者における有酸素性運動が中心血圧に与える影響についての報告はなく、不明である。有酸素性運動トレーニングが、中心血圧に与える影響に関する検討は極めて少なく、結論を出すには、知見が不十分であるため、今後更なる研究が必要である。

2) レジスタンス運動

American College of Sports Medicine（ACSM）や American Heart Association は、1 週間に 2 回から 3 回のレジスタンストレーニングは、筋力や骨密度の維持・増加に有効であるだけでなく、血糖値や血中コレステロールを減少させるのに有効であることを示している（ACSM. 1998; Williams et al. *Circulation*. 2007）。また、レジスタンス運動の継続は、心血管の保護に有効であることが示唆されている（Figueroa. *J Hum Hypertens*. 2013）。先行研究において、一過性のレジスタンス運動は、動脈スティフネスを増大させるが、中心血圧は増加させない可能性が示唆されている（Yoon et al. *Korean Circ J*. 2010）。また、高血圧症を有する高齢者を対象とした 20 週間の長期的な高強度レジスタンストレーニング後に､中心血圧は有意に低下することが明らかにされている（Taaffe et al. *J Hum Hypertens*. 2007）。また、閉経後肥満女性を対象とした 12 週間の低強度レジスタンストレーニングによって中心血圧が有意に低下すること（Figueroa. *J Hum Hypertens*. 2013）や、若年肥満者を対象とした 12 週間の高強度レジスタンストレーニングによって、動脈スティフネスは変化しないが中心血圧は低下することが報告されている（Croymans et al. *J Hum Hypertens*. 2013）。これらの結果から、レジスタンストレーニングは、肥満者の中心血圧を低下させるのに有効な手段であると考えられる。さらに、Heffernan らは、健康な成人男性における 6 週間のレジスタンストレーニング後に、動脈スティフネスは変化しなかったが、中心血圧は低下したことを報告している（Heffernan et al. *Atherosclerosis*. 2009）。これらの先行研究から、長期的なレジスタンストレーニングは、動脈スティフネスの変化とは独立して中心血圧を低下させる作用を有する可能性がある。

2-2-5. 中心血圧と食習慣

高血圧症の予防や改善において、食習慣の改善が重要であることが、これまでの先行研究から明らかにされている。特に、食塩の摂取量の増加は、血圧の上昇を招く一方、食塩の摂取量の制限により血圧を低下させることが可能である（Levenson et al. *Arteriosclerosis*. 1985; Elliott et al. *BMJ*. 1996）。しかし、これまでの報告は、血圧を上腕において評価した検討であり、食事が中心血圧に及ぼす影響についての報告は少ない。1898 名の女性を対象とした横断的検討において、フラボノイド（植物色素の総称）の一種であるアントシアニンを多く摂取している者は、そうでない者に比べ中心血圧と動脈スティフネスが低いことが報告されている（Jennings et al. *Am J Clin Nutr*. 2012）。また、Sugawara らは閉経後中高齢女性を対象に、8 週間の有酸素性運動トレーニングとともにクルクミン（ターメリックに含まれるポリフェノールの一種であり、日本名はウコン）を摂取することで、中心血圧が低下することを明らかにしている（Sugawara et al. *Am J Hypertens*. 2012）。一方、ラットを用いた動物実験では、継続的な高脂肪食摂取が中心血圧を増加させることも報告されている（Erdos et al. *Hypertens Res*. 2009; Erdos et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011）。さらに、特定の食品や栄養素以外にも、食事内容が食後の中心血圧に及ぼす影響についても検討がなされている。健康な高齢者において、朝食（1300 kJ）を摂取し、飲水をする群と朝食は摂取せず、飲水のみをする群の 2 群を用いて、食後 2 時間後の中心血圧を比較すると、朝食を摂取した群の方が食後の中心血圧が低値を示すことが報告されている（Ahuja et al. *Am J Clin Nutr*. 2009）。このように、食事の内容や栄養素が中心血圧に及ぼす影響については報告があるものの、食生活と中心血圧に関する研究は不十分である。

2-2-6.　中心血圧と動脈スティフネス

血圧は、心臓からの血液の駆出に伴う順行性の駆出圧波と末梢からの反射によって生じる逆行性の反射圧波により形成される。末梢血圧は、反射波の影響を受けにくいが、中心血圧は駆出圧波と反射圧波が重なり合うことによりピーク値が決定する。このことから、反射圧波は、中心血圧に大きな影響を及ぼすと考えられる。この反射圧波に影響を及ぼす因子として動脈スティフネスが挙げられる。加齢（Mitchell et al. *Hypertension*. 2004; Tomiyama et al. *Atherosclerosis*. 2003）や肥満（Danias et al. *Am J Cardiol*. 2003; Wildman et al. *Hypertension*. 2003）により動脈スティフネスは増大する。動脈スティフネスが増大すると反射圧波が中心動脈へ到達する時間が短縮される（Nichols and O'Rourke. *McDonald's blood flow in arteries*. 1998）。反射圧波が中心動脈に到達する時間が短縮されると、心収縮期に反射圧波が到達するようになる。このタイミングで反射圧波が到達することにより、中心動脈において駆出圧波と反射圧波が重なり合い、中心における収縮期血圧が上昇することになる。(Figure 2-5)。

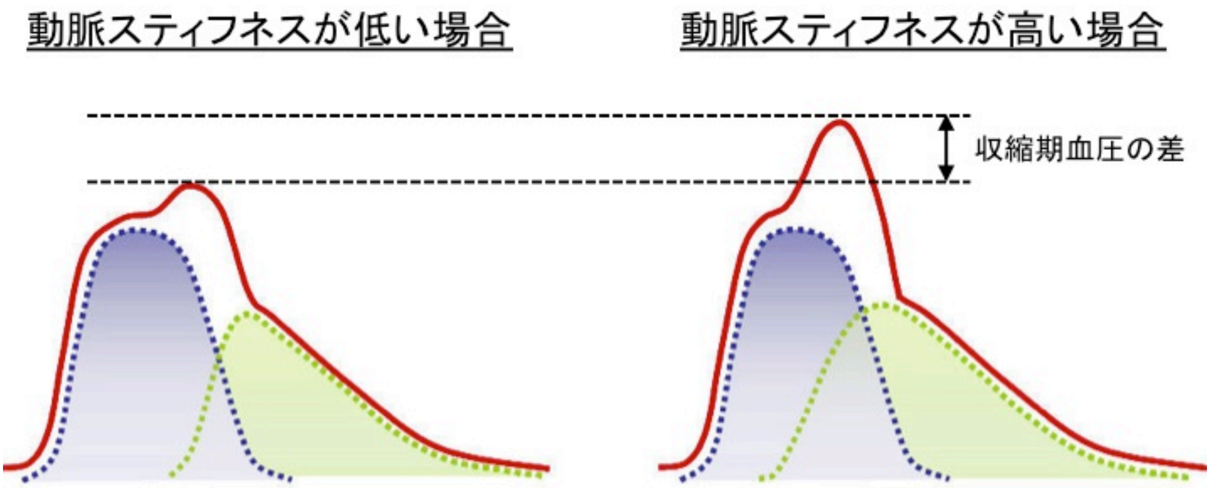


Figure 2-5. 中心血圧と動脈スティフネスの関係

2-3. テストステロンについて

2-3-1. テストステロンとは

男性ホルモンの一種であるテストステロンは、その血中濃度の約 95 %が精巣から分泌され、残り約 5 %が副腎から分泌される。この精巣におけるテストステロンの生合成には、性ホルモン合成に関連するいくつかのホルモンが関連することが明らかにされている。その経路は、間脳視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone: GnRH あるいは（luteinizing hormone releasing hormone: LH-RH）が脳下垂体に作用し、性腺刺激ホルモン（gonadotropin）である黄体化ホルモン（luteinizing hormone: LH）および卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone: FSH）の分泌を促進する。さらに、LH が精巣のライディッヒ細胞（Leydig cell）に作用することでテストステロンは合成されることが明らかにされている。一方、精巣以外の末梢組織でもテストステロンが産生されることが明らかにされており、近年では脳組織（Mukai et al. *Neuroendocrinology*. 2006; Okamoto et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012）や、骨格筋（Aizawa et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007）でも微量のテストステロンが合成され、局所での働きを有することが報告されている。この合成経路に関しては、副腎から産生される DHEA（dehydroepiandrosterone）という性ホルモンの前駆体が、17β-HSD（17β-hydroxysteroid dehydrogenase）や 3β-HSD（3β-hydroxysteroid dehydrogenase）などのテストステロン合成酵素の働きを介してテストステロンに代謝されることにより合成されると考えられている。また、テストステロンは 5α-reductase によって、デヒドロテストステロンに、aromatase によって女性ホルモンであるエストラジオールに変換される（Figure 2-6）。

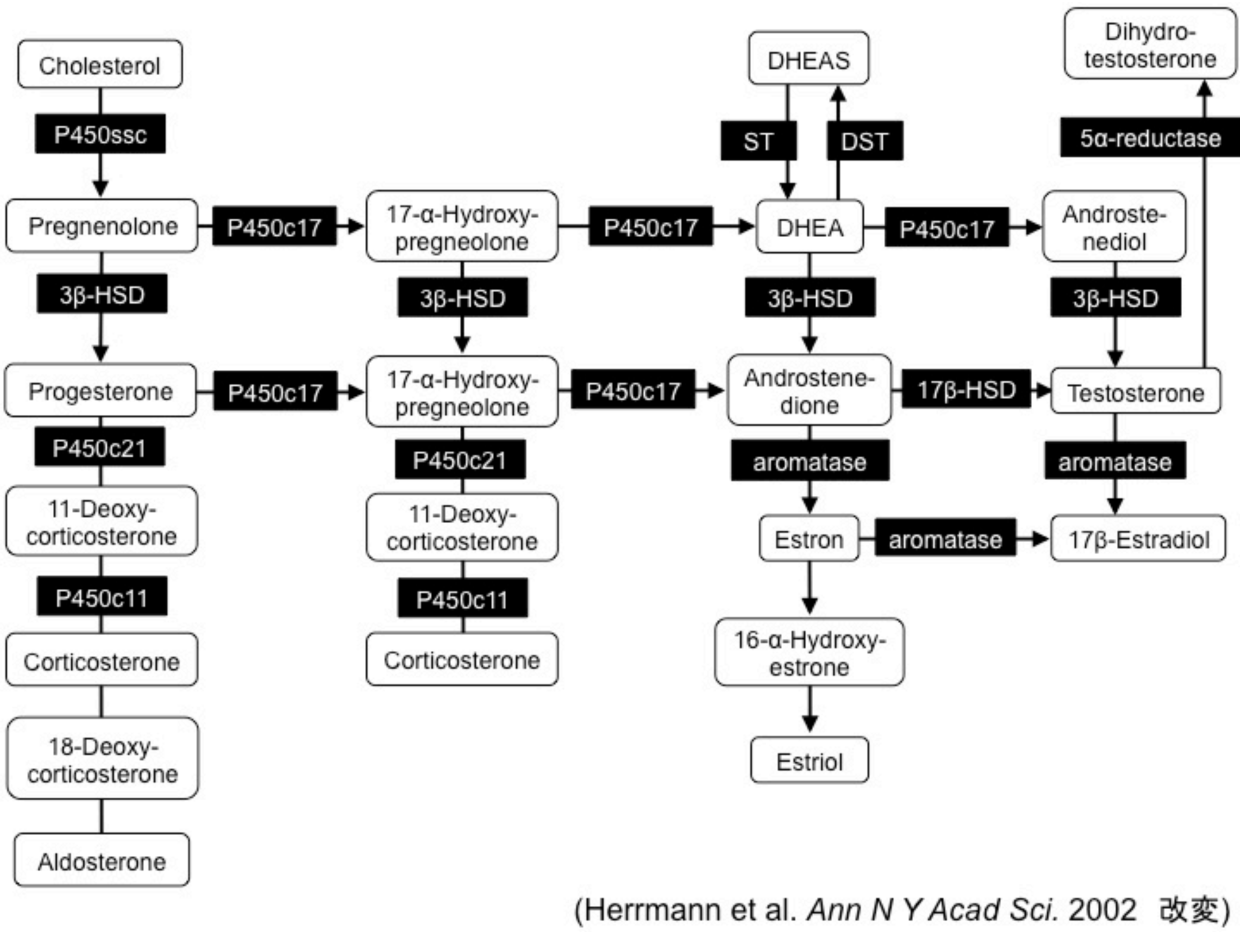


Figure 2-6. 性ステロイドホルモンの合成経路

略語: 3-β-HSD, 3-β-hydroxysteroid dehydrogenase; 17-β-HSD, 17-β- hydroxysteroid dehydrogenase; DHEA, dehydroepiandrosterone; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; DST, dehydroepiandrosterone sulfotransferase; P450c11, 11-β-hydroxylase; P450c17, 17-α-hydroxylase/17,20-lyase; P450c21, 21-α-hydroxylase; P450scc, side-chain cleavage enzyme; ST, sulfatase.

2-3-2. テストステロンの評価

血中において、テストステロンは 3 つの形態で存在することが明らかにされている。遊離型テストステロン（free testosterone: FT）は、血中におけるテストステロンの中で最も活性が高く、全体の約 1～2%占める。アルブミンと結合しているテストステロンは、全体の 25～65%を占める。残りの 35～75%のテストステロンは性ホルモン結合グロブリン（sex hormone binding globulin: SHBG）と結合している。アルブミンに結合するテストステロンは、容易にアルブミンから解離するため、FT とともに生物活性の高いバイオアベイラブルテストステロン（bioavailable testosterone: BT）と呼ばれる（Figure 2-7）。これまで、血中テストステロン濃度の評価対象として重要となるのは、活性型の FT であると考えられてきた。しかし、近年、血中 FT 濃度の測定精度や再現性の低さが問題視されており（Halmenschlager et al. *Int Urol Nephrol.* 2012）、SHBG 結合型を含む総テストステロン（total testosterone: TT）もしくは BT を評価することが推奨されるようになっている。

テストステロン測定において、最も検出力が良いとされている方法が放射免疫測定法（Radioimmunoassay: RIA）である。しかし、RIA 法は、標識物質に放射性同位元素を用いて濃度を評価することから、安全性や簡便性に問題があった。近年、RIA 法の代替法として、光学発光免疫測定法（Chemiluminescent immunoassay: CLIA）が用いられるようになってきている。この CLIA 法は原理的には RIA 法と同様であり、標識物質に放射性同位元素ではなく化学発光性化合物を用いていることから、RIA 法よりも安全性や簡便性が良いと考えられている。また、市販のキットを用いて測定を行う酵素免疫測定法（Enzyme immunoassay: EIA）も数多く用いられるようになってきている。

テストステロンには季節変動や日内変動がある。テストステロンが最も高くなる時期は、1 年の中でも秋であり、24 時間の周期において、テストステロンは、睡眠時の血中濃度が最も高値であり、覚醒時の血中濃度より高いことが明らかにされている（Cooke et al. *Clin Endocrinol*. 1993）。起床から時間が経つにつれて低下していくことから、午前 7 時から 11 時までの採血が推奨されている（Nieschlag et al. *Aging male.* 2005）。

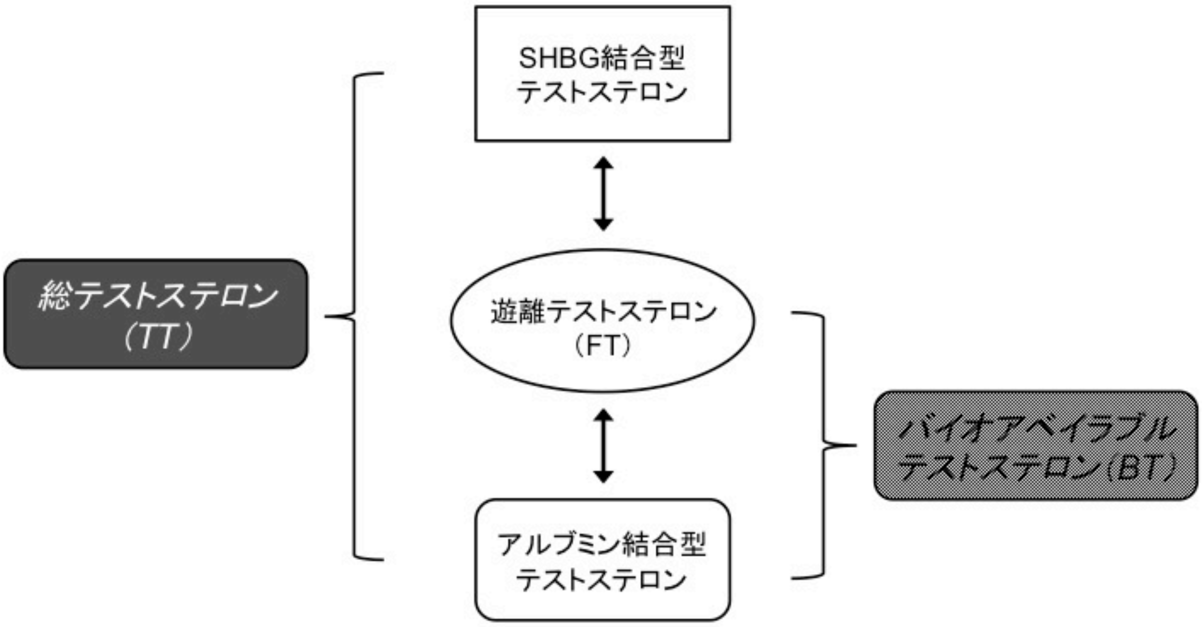


Figure 2-7. テストステロンの存在様式

2-3-3.　テストステロンと肥満

　　近年、我が国だけでなく世界規模で肥満者の増加が社会問題となっているが、肥満により男性の血中テストステロン濃度が低下することが報告されている（Muligan et al. *Int J Clin Pract*. 2006; Travison et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007）。Haffner らや Svartberg らは、血中テストステロン濃度と肥満度との関連について、BMI よりもウエスト周囲径との関連が強いことを示しており、血中テストステロン濃度の低下には内臓脂肪が大きく影響する可能性が示されている（Haffner et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993; Svartberg et al. *Eur J Epidemiol*. 2004）。内臓脂肪の蓄積により、慢性炎症やインスリン抵抗性、高レプチン血症、血中エストラジオール濃度の増加などが引き起こされるが、これらは肥満者における血中テストステロン濃度の低下に関連する可能性が示唆されている。慢性炎症やインスリン抵抗性による高インスリン血症、高レプチン血症、血中エストラジオール濃度の増加は、視床下部や脳下垂体における性腺刺激ホルモン放出ホルモンや性腺刺激ホルモンの産生が抑制し、血中テストステロン濃度の低下を引き起こすと考えられている（Jones. *Pract Diab Int.* 2007）。また、高インスリン血症や高レプチン血症は、精巣のライディッヒ細胞でのテストステロン産生を低下させる可能性も示唆されている（Pitteloud et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; Isidori et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999）。この肥満に伴う血中テストステロン濃度の低下は、年齢に関わらず全ての年代で認められることが報告されている（Traish et al. *FEBS J*. 2009; Traish et al. *J Androl*. 2009; Corona et al. *Int J Androl*. 2009）。

　　血中テストステロン濃度は肥満により低下するが、近年、テストステロンは抗肥満作用を有する可能性が示唆されている。先行研究において、血中テストステロン濃度は、LDL（low density lipoprotein）コレステロールや HDL（high density lipoprotein）コレステロール、中性脂肪などと有意な関連を有すること（Haffner et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993）、血中テストステロン濃度と血中インスリン濃度および血糖値が負の相関関係を示すこと（Haffner et al. *Metabolism*. 1994）、テストステロンなどのアンドロゲン投与により骨格筋での糖取り込みが促進すること（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008）、さらに骨格筋

におけるアンドロゲン濃度と血糖値に関連があること（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011）などが報告されていることから、テストステロンは脂質や糖質の代謝において重要な役割を果たしていることが示唆されている。

肥満男性における減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については、これまでにいくつかの検討がなされているが、一致した見解は得られていない。Kraemer らは、若年肥満男性を対象とした 12 週間の有酸素性運動トレーニングと食習慣改善の併用による減量により、血中テストステロン濃度が変化しなかったことを報告している（Kraemer et al. *Med Sci Sports Exerc*. 1999）。同様に、Khoo らは、糖尿病を有する中年肥満男性における食習慣の改善による減量により、血中テストステロン濃度は変化しないことを報告している（Khoo et al. *J Sex Med*. 2011）。一方、Kaukua らは肥満男性における食習慣の改善による減量後に、血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Kaukua et al. *Obes Res*. 2003）。このように、運動や食習慣改善などの生活習慣改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については一致した見解は得られていない。これらの先行研究では、対象者の年齢や肥満度、減量の程度などが異なることから、一致した見解が得られていない可能性が考えられる。

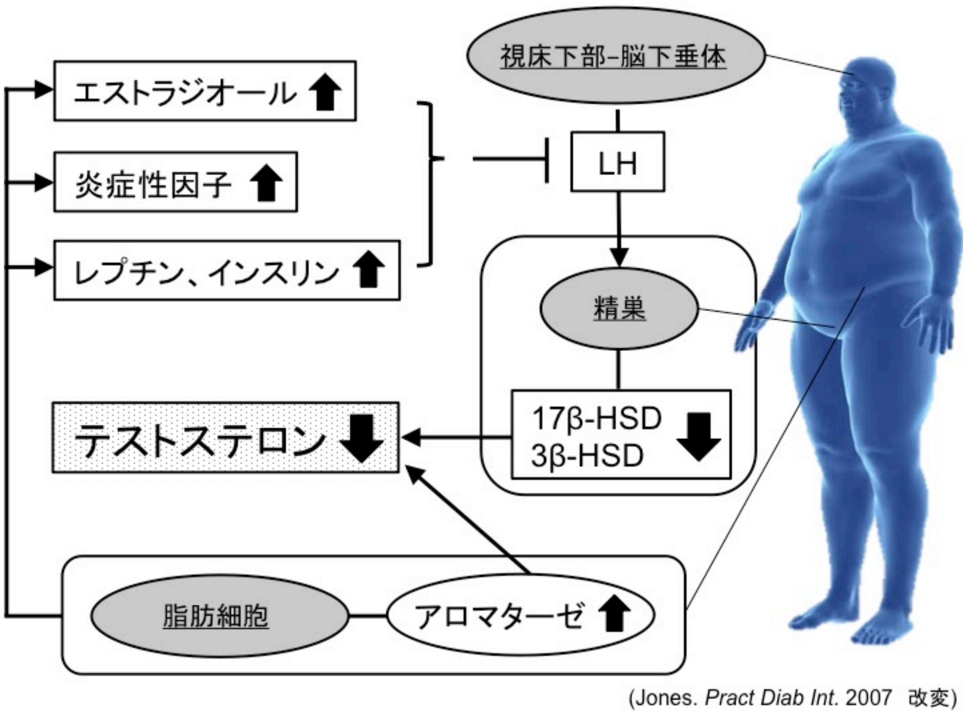


Figure 2-8. 肥満によるテストステロンの低下について

2-3-4.　テストステロンと運動

1)　有酸素性運動

　　一過性の有酸素性運動後に血中テストステロン濃度は、増加することがいくつかの先行研究から明らかにされている。特に、若年男性や中年男性における中等強度（50〜90 % $\dot{V}O_2$peak）での有酸素性運動後に血中テストステロン濃度が増加することが明らかにされている（Boudou et al. *Diabetes Metab*. 2000; Hackney et al. *J Sports Sci*. 1995; Stokes et al. *Eur J Appl Physiol*. 2013; Sato et al. *Exp Physiol.* 2015.）。このような有酸素性運動が血中テストステロン濃度を増加させる作用は、運動強度依存的であることも明らかにされている（Zmuda et al. *Metabolism*. 1996）。また、モデル動物を用いた検討では、一過性のトレッドミル運動により骨格筋中のアンドロゲン合成酵素の遺伝子およびタンパクの発現が増加すること、さらにこれらの発現増加に伴い骨格筋中のテストステロン濃度が増加することが報告されている（Aizawa et al. *J Appl Physiol.* 2008; Aizawa et al. *Steroids*. 2010）。

　　一方、長期的な有酸素性運動が血中テストステロン濃度に及ぼす影響についてもいくつかの検討がなされている。有酸素性運動トレーニングを 3〜5 年継続している男性や 10 年以上継続している男性における血中テストステロン濃度は、運動習慣のない男性に比べて低いということが報告されている（Gulledge et al. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996; Hackney et al. *Eur J Appl Physiol*. 2003）。有酸素性運動トレーニングを用いた介入研究では、若年男性における 5 週間の有酸素性運動トレーニング後に、血中テストステロン濃度は増加したという報告（Grandys et al. *J Physiol Pharmacol*. 2008）がある。一方で、12 週間の有酸素性運動トレーニングを実施しても血中テストステロン濃度は、変化しないという報告（Hiruntrakul et al. *Cent Eur J Public Health*. 2010）もあり、一致した見解は得られていない。しかし、このように異なる結果が生じる原因には、対象者の身体特性が異なることや、負荷するトレーニング強度の違いが影響している可能性がある。Wolkowitz らによると、血中テストステロン濃度は、精神的な影響を大きく受ける（Wolkowitz et al. *World J Biol Psychiatry*. 2001）ため、有酸素性運動トレーニングに関する検討では、対象・強度・精神的要因を考慮

し、統一する必要があると考えられる。

しかし、高齢者や肥満者における有酸素性運動トレーニングが血中テストステロン濃度に及ぼす影響に関する知見は少ない。Bonnefoy らは、高齢男性を対象とした研究において $\dot{V}O_2$peak と血中テストステロン濃度には、関連がないとしている（Bonnefoy et al. *Age Ageing*. 1998）。また、2 型糖尿病を有する肥満男性における 8 週間の有酸素性運動トレーニングは、血中テストステロン濃度を変化させないことが報告されている（Baillot et al. *Horm Metab Res*. 2012）。一方、モデル動物を用いた検討では、有酸素性運動トレーニングにより血中テストステロン濃度が増加する可能性が示唆されている。Kimura らは、肥満・糖尿病モデル（OLETF ラット）において、回転輪を用いた 12 週間の自由運動により血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Kimura et al. *Life Sci*. 2006）。同様に Sato らも、肥満モデル動物における 6 週間のトレッドミル走により血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011）。このように、ヒトとモデル動物において異なる結果が得られる理由として、運動の頻度が関連する可能性が考えられる。Billot らの検討では、1 回あたり 45 分間の運動を週 2 回の頻度で行っている。これに対し、Sato らの検討では、1 回あたり 60 分のトレッドミル走を週 5 回の頻度で行っている。この運動頻度の違いが、血中テストステロン濃度に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

2) レジスタンス運動

一過性のレジスタンス運動がテストステロンに与える影響については、多くの研究報告がある。男性におけるレジスタンス運動後に、血中テストステロン濃度は増加することが多くの報告より明らかにされている（Hickson et al. *J Appl Physiol*. 1994; Häkkinen et al. *Int J Sports Med*. 1995; Tremblay et al. *J Appl Physiol*. 2004; Stokes et al. *Eur J Appl Physiol*. 2013）。

長期間のレジスタンストレーニングについても多くの報告があるが、その内容は一致していない。Häkkinen らはウェイトリフターを対象とした 2 年間のレジスタンストレーニングにより、血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Häkkinen et al. *J Appl*

Physiol. 1988)。同様に、高齢男性を対象とした 10 週間のレジスタンストレーニング介入後に、血中テストステロン濃度の増加が認められていることから（Kraemer et al. *J Appl Physiol*. 1999)、長期間のレジスタンストレーニングは安静時の血中テストステロン濃度を増加させる可能性が考えられる。しかし、レジスタンストレーニングを行っても血中テストステロン濃度は変化しないという報告もある（Hickson et al. *J Appl Physiol*. 1994; Hakkinen et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000)。また、レジスタンストレーニング開始 4 週間後では介入前に比べて血中テストステロン濃度は増加するが、6 週間後では有意な変化がなくなることなども報告されており、一致した見解は得られていない。その理由としては、トレーニング強度やトレーニング期間、対象者の年齢、測定時の精神的状態の違いなどがあるかもしれない。しかし、その機序は、不明である。さらに、対象者自身のそれまでのトレーニング経験の有無なども影響している可能性がある。

これまでに、高齢者や肥満者に対するレジスタンストレーニングについての報告は少ない。2005 年に Akishita らは、認知症を有する中高齢女性に対する 12 週間の低強度レジスタンストレーニングが、血中テストステロン濃度、血中エストラジオール濃度、血中 DHEAS 濃度を増加させることを報告した（Akishita et al. *J Am Geriatr Soc*. 2005)。また、Sato らは高齢男性を対象とした 12 週間のレジスタンストレーニングにより、骨格筋中のアンドロゲン合成酵素のタンパク発現が増加し、血中および骨格筋中のテストステロン濃度が増加すること報告した（Sato et al. *FASEB J*. 2014)。肥満者を対象にした研究としては、2013 年の Roberts らの報告のみである。この研究では、若年肥満男性における 12 週間のレジスタンストレーニングは、血中テストステロン濃度を増加させないことを示した（Roberts et al. *Metabolism*. 2013)。レジスタンストレーニングは、安全面の配慮が大変難しいため、倫理的な側面からも肥満者や高齢者における研究が進んでいない可能性が考えられる。

2-3-5.　テストステロンと食習慣

血中テストステロン濃度に影響を与える栄養素の一つに亜鉛がある。亜鉛は日常的な食品にも含まれており、特に牡蠣や豚肉に多く含まれることが知られている。先行研究において、毛髪における亜鉛濃度が高い男性ほど血中テストステロン濃度が高値であり、亜鉛の摂取がテストステロンの維持に重要であることが示唆されている（Chang et al. *Biol Trace Elem Res*. 2011）。また、Oi らは、ニンニクを摂取することにより、テストステロンが増加することを報告されている（Oi et al. *J Nutr*. 2001）。ニンニクに含まれるアリシンという成分は、ビタミン B1 と結合してアリチアミンを形成する。この物質は、テストステロンの産生を促すことが明らかにされている。しかし、Hammami らは、モデル動物に対して生のニンニクを 1 ヶ月間与えることにより、テストステロン濃度が低下することを報告している（Hammami et al. *Asian J Androl*. 2008）。この理由として、ニンニクに含まれるアリシンは非常に不安定な物質であるため、調理法や同時に摂取するものなどに影響を受ける可能性も考えられる。これら以外にも、近年のモデル動物における実験により、山芋に含まれるジオスゲニンや含硫アミノ酸から合成されるタウリンが血中の男性ホルモン濃度を増加させることが報告されている（Sato et al. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014; Yang et al. *Amino Acids*. 2015）。また、アルコールの摂取がテストステロン濃度に影響を与えることも示唆されている。多くの先行研究で慢性的なアルコール摂取および急性的なアルコール摂取は、精巣でのテストステロンの合成を抑制することが報告されている（Mendelson et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977; Mendelson et al. *Clin Exp Res*. 1978; Frias et al. *Alcohol*. 2002）。ラットを用いた動物実験において、アルコール摂取により、テストステロン濃度が有意に低下することが明らかにされている（Etelälahti et al. *Alcohol*. 2011）。これらの報告から、アルコール摂取はテストステロン濃度を低下させると考えられる。このように、日常の食生活がテストステロン濃度に影響を及ぼす可能性については様々な報告がある。

これまでに、肥満者において、食事による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については一致した見解が得られていない。Niskanen らは、食習慣の改善による減量後

に肥満男性の血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Niskanen et al. *Diabetes Obes Metab*. 2004)。また、Schulte らは、12 週間の食事制限（800 kcal/day）により血中テストステロン濃度は増加し、そのメカニズムには精巣におけるテストステロン産生の増加や女性ホルモンであるエストラジオールへの代謝の低下が関連する可能性を示唆している（Schulte et al. *Horm Metab Res*. 2014)。一方、Khoo らは食習慣の改善による減量後に肥満男性の血中テストステロン濃度は増加しないことを示している（Khoo et al. *J Sex Med*. 2011)。このように肥満者における食習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に与える影響について一致した見解が得られていない。

2-3-6.　テストステロンと心血管疾患

従来、テストステロンは、心血管機能に悪影響を及ぼすと考えられていた。実際に、閉経前の女性に比べ同年代の男性では心血管疾患の発症率が高いことや（Kannel et al. *Ann Intern Med*. 1976）、女性よりも男性において心血管疾患の罹患率が約 3 倍も高いという報告がなされている（Wingard et al. *Am J Epidemiol.* 1983）。また、アスリートやボディビルダーにおいて、ステロイド剤を使用している者は、心筋梗塞を発症するリスクが増加することや突然死の割合が増加することも明らかにされている（Bagatell et al. *N Eng J Med.* 1996; Dickerman et al. *Eur Heart J.* 1996）。これらの研究から、テストステロンは心血管機能に対して悪影響を及ぼすと考えられていた。

しかし、近年、テストステロンが心血管保護作用を有する可能性が数多く報告されている。Akishita らは男性を対象とした長期的な追跡研究において、血中テストステロン濃度が低い人では、その後の心血管疾患による死亡率が上昇することを報告している（Akishita et al. *Atherosclerosis.* 2010）。また、Coronary Drug Project Research Group は、前立腺がん治療を目的としたテストステロン抑制療法により、心血管疾患が原因で死亡するケースが増加することや心筋梗塞の発症率が 16 %増加することを報告し（Coronary Drug Project Research Group. *JAMA*. 1973）、Tsai らは、テストステロンの主な産生部位である精巣を除去すると、その後 10 年間における心血管疾患による死亡率が 2 倍上昇することを報告している（Tsai et al. *J Natl Cancer Inst.* 2007）。さらに、Rosano らは冠動脈疾患患者の血中テストステロン濃度と健常者の血中テストステロン濃度を比較し、冠動脈疾患患者において血中テストステロン濃度が有意に低下していることを報告している（Rosano et al. *Circulation.* 1999）。一方、いくつかの先行研究において、血中テストステロン濃度は心血管保護作用をもつ HDL コレステロールとの間に正の相関関係有すること、LDL コレステロールや中性脂肪など動脈硬化リスクを高める物質との間には負の相関関係を有することが報告されている（Mendoza et al. *Metabolism.* 1981; Dai et al. *Am J Cardiol.* 1984; Simon et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; Haffner et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993）。これらの先行研究から、テストステロンは

心血管保護作用を有する可能性が示唆されている。

テストステロンの生理的作用の一つに血管拡張作用がある。特に、血管内皮細胞や血管平滑筋へテストステロンが作用することにより血管拡張が生じることが認められている。テストステロンが内皮細胞膜上に存在するアンドロゲンレセプターに結合することにより、強力な血管拡張作用を有する一酸化窒素の合成を促し、血管拡張作用を示す血管内皮依存的な反応経路が確認されている（Costarella et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; Yu et al. *Endocrinology*. 2010）。また、テストステロンが血管内皮細胞の核内に存在するアンドロゲンレセプターに直接結合し、血管拡張を引き起こす反応経路（Cai et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011）も報告されている。さらに、テストステロンが平滑筋細胞内へのカルシウムイオンの流入を抑制した結果、血管拡張作用を示すことが報告されている（Yildiz et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005; Hall et al. *Endocrinology*. 2006; Cairrão et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008）。これらの報告から、テストステロンは血管拡張作用を有しており、このことは心血管保護作用に関連すると考えられる。

これらの研究報告から、血中テストステロン濃度の低下は、心血管疾患の発症リスクを高める可能性が示唆され、男性において血中テストステロン濃度の低下を防ぐことは心血管疾患などの循環器疾患を防ぐ上で、非常に重要であると考えられる。

第 3 章　本研究の構成、方法、限界

3-1. 本研究の構成

これまでに標準体重の男性に比べて肥満の男性では、心血管疾患罹患リスクとなる中心血圧が上昇し、血中テストステロン濃度が低下していることが報告されている。また、肥満男性における生活習慣改善は中心血圧の低下を引き起こすことも明らかにされている。しかし、肥満男性における生活習慣の改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響は、不明である。さらに、生活習慣改善による中心血圧の低下にテストステロン濃度の変化が関連するかについても不明である。

本博士論文では、「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討すること」および「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧の低下に血中テストステロン濃度の変化が関連するか否かについて検討すること」を目的とした。また、本博士論文の仮説は「成人肥満男性における生活習慣改善（食習慣改善と定期的な有酸素性運動の併用）は、血中テストステロン濃度の増加を引き起こす。この血中テストステロン濃度の増加は、中心血圧を低下させるメカニズムに関連する」であり、この仮説を検証するために以下の 3 つの検討課題を設定した。

【検討課題 1】

「成人男性における肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

これまでに欧米人を対象とした先行研究において、成人男性における肥満度の増加は中心血圧の上昇や血中テストステロン濃度の低下に関連することが報告されている。しかし、それらの報告における人種や肥満の程度などの特徴は様々であり、一様でない。本検討では、日本人成人男性における肥満度の増加が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討した。

【検討課題 2】

「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

検討課題 1 において、成人男性における肥満度の増加は中心血圧の上昇および血中テストステロン濃度の低下をもたらす可能性が示された。しかし、成人肥満男性における生活習慣改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響は不明である。さらに、肥満男性における生活習慣改善により中心血圧が低下するメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関連するかについては不明である。

そこで、検討課題 2 では、日本人成人肥満男性を対象とし、12 週間の生活習慣改善プログラム（食習慣改善および定期的な有酸素性運動）を実施した。12 週間の介入前後において中心血圧および血中テストステロン濃度を評価し、それらの変化や関連について検討した。

【検討課題 3】

「成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

検討課題 2 において、12 週間の生活習慣改善により中心血圧は低下することを確認し、血中テストステロン濃度は増加することを明らかにした。さらに肥満男性における生活習慣改善が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関与する可能性を示した。また、生活習慣改善の方法として用いた食習慣改善と定期的な有酸素性運動のうち、血中テストステロン濃度の増加には定期的な有酸素性運動（身体活動量の増加）が重要である可能性が示された。しかし、成人肥満男性における定期的な有酸素性運動単独の効果が中心血圧と血中テストステロン濃度に及ぼす影響については不明である。さらに、定期的な有酸素性運動により、血中テストステロン濃度が増加するメカニズムについても不

明である。

そこで、検討課題 3 では、日本人成人肥満男性を対象とし、12 週間の定期的な有酸素性運動を実施した。12 週間の介入前後において中心血圧および血中テストステロン濃度を評価し、それらの変化や関連性について検討した。さらに、肥満モデル動物を用いて有酸素性運動トレーニングにより血中テストステロン濃度が増加するメカニズムについて、組織レベルで検討した。

3-2.　本研究で用いた方法

・身長、体重、BMI、腹囲の測定

身長は 0.1 cm 単位、体重は 0.1 kg 単位で計測を行った。BMI は、体重を身長の二乗で除して算出した値（kg/m^2）である。腹囲は非伸縮性メジャーを用いて、0.1 cm 単位で測定した。ただし、腹囲は臍位とし、対象者の前方および側方から水平であることを確認した上で、立位呼息時に 2 度測定し、その平均値を採用した。

・中心血圧の測定

室温を 24–26 °Cの一定温度に保った静かな暗室において、中心収縮期血圧を測定した。20 分以上の安静を保った後、中心血圧測定装置（HEM-9000AI, オムロンコーリン社製）を用いて、右上腕に血圧測定用のカフを巻き、左腕の橈骨動脈に 40 チャンネルのマイクロセンサーを当て、トノメトリ法により脈波を記録した。測定は、座位にて、橈骨動脈から中心収縮期血圧を 2 回測定し、その平均値をデータとして採用した。

・上腕血圧、心拍数、脈波伝播速度の測定

室温を 24–26 °Cの一定温度に維持した静かな暗室において、動脈スティフネスを測定した。仰臥位で 20 分以上安静を保った後、血圧脈波検査装置（form PWV / ABI, 日本コーリン社製）を用いて、baPWV を 2 回測定し、その平均値をデータとして採用した。両手首・

両足首にオシロメトリックセンサーを内蔵したカフを巻き、2 地点における測定部位間の距離を脈波が通過する時間差を除した値を baPWV とした。同時に上腕血圧と心拍数を評価した。

・血液生化学データの測定

　　対象者には、測定 24 時間前から激しい運動を避けるように指示し、12 時間以上の絶食状態にて熟練した看護師が、肘正中皮静脈から採血を行った。採血後、血液は 4 °C、3000 rpm で 15 分間遠心し、血清または血漿に分離した。血清および血漿サンプルは、分析まで–80 °C で保存した。総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、空腹時インスリン濃度は血清サンプルを用いて測定し、空腹時血糖値は血漿サンプルを用いて測定した。また、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR（homeostasis model assessment insulin resistance）は、空腹時血糖値と血中インスリン濃度の値を用いて以下の公式を用いて算出した。

HOMA-IR = 空腹時血糖値（mg/dl）× 血中インスリン濃度（μU/ml）/ 405

・最大酸素摂取量の測定

　　全身持久力の指標として最大酸素摂取量（$\dot{V}O_2max$）を、自転車エルゴメーター（828E, Monark 社製）を用いて測定した。運動中の呼気ガスは、呼気ガス分析器（Aero monitor AE300, ミナト医科学社製）を用いて測定した。測定は、医師の監視下で行い、試験中は心電図と心拍数を常に観察し（DS-215, フクダ電子社製）、対象者に危険が及ばないように努めた。運動負荷試験は、30 W で 2 分間のウォーミングアップ後、1 分おきに 15 W ずつ負荷を上げていく多段階負荷試験を用いて、オールアウトの基準を満たすまで継続した。試験中のペダル回転数は、電子メトロノームを用いて 60 rpm を保つようにし、1 分おきに RPE（ratings of perceived exertion）を確認した。オールアウトの基準は、①酸素摂取量のレベリングオフ（一段階前の負荷と比べた場合の酸素摂取量の上昇が 150 ml / min 以下）、②呼吸交換比が 1.10

以上、③運動時の心拍数が予測最大心拍数（220 − 暦年齢）の 90 %以上の 3 つのうち 2 つ以上を満たしていることを条件とした（Sasai et al. 2009）。ただし、負荷試験中における不整脈の出現や負荷に対して回転数が追いつかないなどの理由で、上記を満たさずに負荷試験を終了した場合、RPE が初めて 15 を記録した時点での負荷、および体重、年齢、体脂肪率から推定する計算式を用いて個人の $\dot{V}O_2max$ を算出した（大蔵ら. 1999）。

・歩数の測定

歩数は、1 軸加速時計（Lifecoder: LC, スズケン社製）を基に算出した。各対象者には LC を教室開始期間前から教室終了時まで装着するように指示した。教室開始前におけるデータの平均値を介入前の値とし、教室期間中の平均値を介入後の値とした。ただし、LC を装着した日から 3 日間のデータおよび､1 日の装着時間が 10 時間以下のデータは除外した。

・摂取エネルギー量の測定

本研究における総摂取エネルギー量は、介入開始前と介入 10 週目において、3 日間（平日 2 日 + 休日 1 日）の食事記録を基に算出した。総摂取エネルギー量には、五訂増補日本食品成分表（食品成分研究会. 2005）を用い、エネルギー摂取量の分析は熟練した管理栄養士が担当した。

・ウエスタンブロッティング

タンパク質抽出バッファアー［10 mM Tris-HCl, 1 %（v/v）NP-40, 0.1 %（v/v）sodium deoxycholate, 0.1 %（w/v）SDS, 0.15 M NaCl, 1 mM EDTA2Na・2H_2O］中に各組織サンプルを加え、ホモジナイザー（ヒスコトロン NS-360D; マイクロテック・ニチオン）を用いて各組織を粉砕した。その後、サンプル溶液をエッペンチューブに移し、遠心分離（4 °C、15000 回転、30 分間）を行った。遠心分離後の上清を採取し、分析まで−80°Cで保存した。サンプルのタンパク濃度は､BCA 法により測定した｡泳動用サンプルは､タンパク質濃度が 1.0 µg/µL

となるように調整し（25 % NuPAGE LDS sample buffer, 0.1 M DTT）、98 °Cで 5 分間加熱した後、SDS-PAGE を行った。SDS-PAGE は、5-20 %グラジェントゲル（長寿ゲル; オリエンタルインスツルメンツ）を用いて、各サンプルを 5-10 μg ずつウェルに流し、電気泳動を行った（100 V で 15 分間、その後 120 V で 90 分間）。SDS-PAGE 終了後、15 V の定電圧で 60 分間のセミドライブロッティングを行い（WSE-4040; アトー）、ゲルから PVDF メンブレン（PVDF transfer membrane; PALL）へのタンパク質の転写を行った。その後、5 %（w/v）スキムミルク、1 %ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートを含む PBS（−）（PBST）中で 60 分間振盪することにより、ブロッキングを行った。PBST で 15 分間の洗浄を 3 回行った後、メンブレンを一次抗体液に浸し、4 ℃で一晩反応させた。その後、PBST で 15 分間の洗浄を 3 回行い、二次抗体反応を行った。二次抗体反応後、PBST で 15 分間の洗浄を 3 回行い、ECL-Prime（GE ヘルスケア）により発光させ、ウエスタンブロットイメージングシステム（C-DiGit; LI-COR 社）を用いてメンブレンの撮影およびバンドの計測を行った。

3-3.　本研究の限界

本研究の最大の限界として、コントロール群の欠如が挙げられる。検討課題 2 および検討課題 3 では、成人肥満男性を対象として生活習慣改善もしくは定期的な有酸素性運動を実施しているが、どちらの検討においてもコントロール群を設けていない。研究を遂行するうえで、コントロール群の欠如は大きな限界点となり得る。しかし、肥満は心血管疾患の独立した危険因子であり、その病態は早急に改善すべきものであると考えられるため、本研究では、肥満という病態を早急に改善するという倫理的な側面を最優先した。そのため、本研究の検討課題 2 および検討課題 3 では敢えてコントロール群を設けずに介入研究を実施した。

第 4 章　　検討課題 1

「成人男性における肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

4-1.　成人男性おける肥満度が中心血圧に及ぼす影響

4-1-1.　目的

これまでに、欧米人を対象とした先行研究にて、成人男性における肥満度の増加は中心血圧の上昇に関連することが報告されている（Westerbacka et al. *Diabetes*. 1999; Skilton et al. *Diabetes Obes Metab*. 2008）。しかし、それらの報告における人種や年齢、性別、肥満の程度などは様々であり、一様でない。本検討では、日本人成人男性において、肥満度の増加が中心血圧に及ぼす影響について検討した。

4-1-2.　方法

対象者

本検討では、日本人成人男性 77 名を対象とした。測定当日に服薬および喫煙をした者、血中テストステロン濃度に影響を及ぼす可能性のある服薬治療などを行っている者、データに欠損のある者を対象から除外した。対象者のうち、9 名は降圧剤、脂質改善薬、高血糖改善薬のいずれか 1 つ以上の薬剤を服用していた。さらに、対象者のうち、5 名は喫煙習慣のある者であった。服薬治療中であり、かつ喫煙習慣を有している者は、全体のうち、1 名であった。研究を開始するにあたり、すべての参加者に対し、研究の目的、測定内容を十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学に帰属する倫理委員会の承認を得た上で実施した。

測定項目および測定方法

身長、体重、ウエスト周囲径を測定し、室温を 24‒26 ℃の一定温度に保った静かな暗室において 20 分以上の安静を保った後、動脈スティフネスの指標である baPWV および中心血圧の指標である中心収縮期血圧を測定した。その後、肘正中皮静脈採血を行い、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪を測定した。

統計処理

Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の確認を行った後、Pearson の積率相関係数もしくは Spearman の順位相関係数を用いて各因子間の関連性を検討した。統計処理した各測定データ値は、平均値 ± 標準誤差で示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。

4-1-3.　結果

対象者の身体的特性を Table 4-1 に示す。対象者のうち、BMI が 25 kg/m^2 以上の肥満者は 29 名であった。Figure 4-1 に、中心血圧と肥満に関連する指標の関係を示す。本研究は、肥満に関連する指標として BMI およびウエスト周囲径を評価した。これらの指標と中心血圧の関連について検討したところ、中心血圧と BMI（r = 0.345, P < 0.01）（Figure 4-1-A）、中心血圧とウエスト周囲径（r = 0.279, P < 0.05）（Figure 4-1-B）の間にそれぞれ有意な関連性が認められた。また、中心血圧と動脈スティフネスの指標である baPWV の間にも有意な正の相関関係が認められた（r = 0.439, P < 0.01）。さらに、中心血圧と BMI（β = 0.313, P < 0.05）、中心血圧とウエスト周囲径（β = 0.275, P < 0.05）、中心血圧と baPWV（β = 0.330, P < 0.05）の関連は、年齢で補正後も有意な関連が認められた。

Table 4-1. 対象者の身体的特性

	n = 77		
年齢 (歳)	60	±	1
身長 (cm)	169	±	1
体重 (kg)	69	±	1
BMI (kg/m^2)	24.1	±	0.4
ウエスト周囲径 (cm)	86	±	1
総コレステロール (mg/dL)	206	±	4
HDL コレステロール (mg/dL)	63	±	2
LDL コレステロール (mg/dL)	123	±	4
中性脂肪 (mg/dL)	103	±	7
血糖 (mg/dL)	105	±	3
上腕収縮期血圧 (mmHg)	132	±	2
上腕拡張期血圧 (mmHg)	83	±	1
上腕平均血圧 (mmHg)	102	±	2
心拍数 (拍/分)	61	±	1
baPWV (cm/sec)	1439	±	28
中心収縮期血圧 (mmHg)	119	±	2

平均 ± 標準誤差

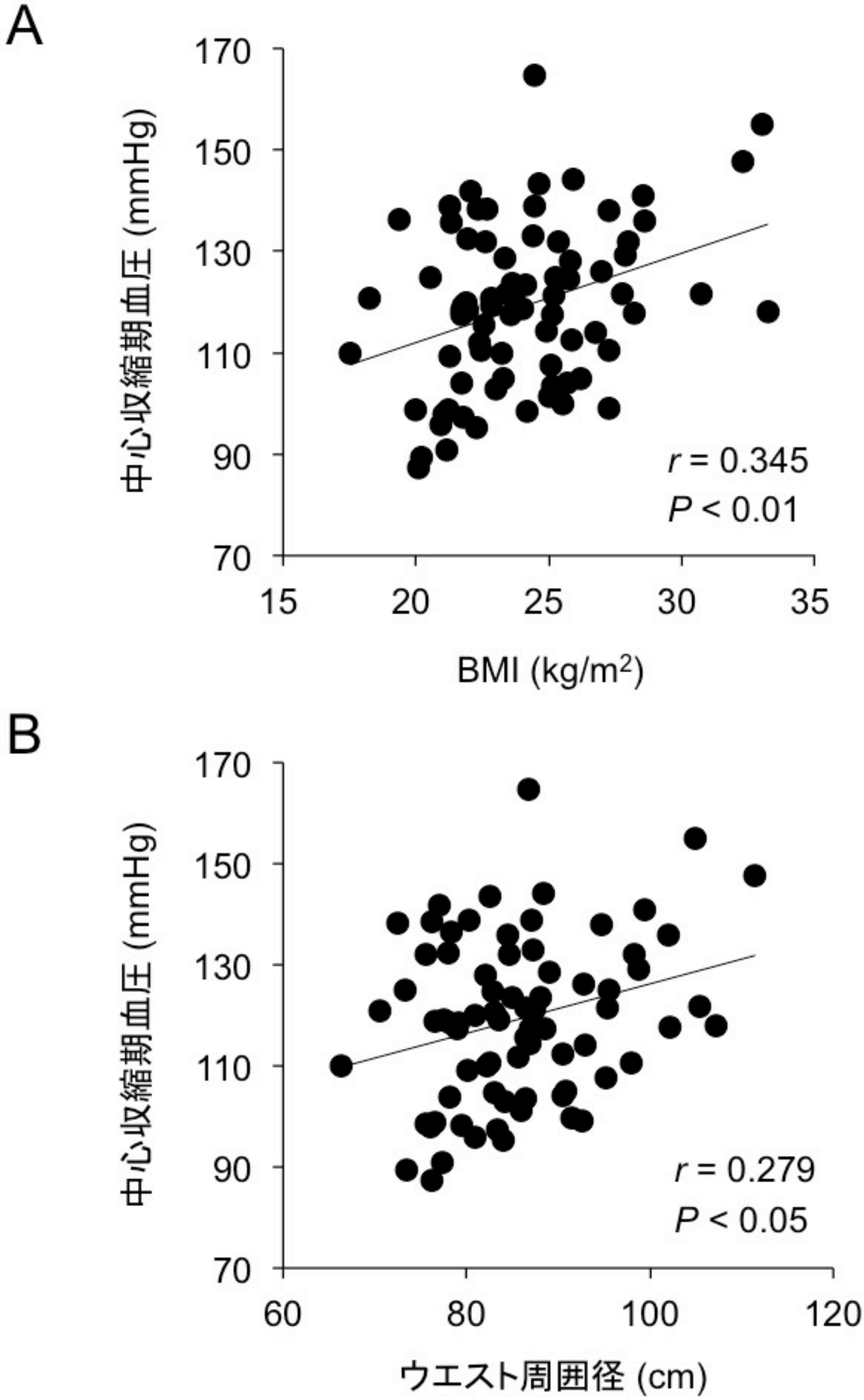


Figure 4-1. 中心血圧と (A) BMI および (B) ウエスト周囲径との関連

4-1-4.　考察

本検討では、「成人男性における肥満度が中心血圧に及ぼす影響」を横断的に検討した。その結果、成人男性の中心血圧は、肥満指標である BMI およびウエスト周囲径と有意な正の関係性を示した。これらの結果は、欧米人を対象とした先行研究と一致する結果であり、日本人成人男性においても肥満度の増加により中心血圧が上昇する可能性が示された。

先行研究において中心血圧の上昇には、皮下脂肪よりも内臓脂肪が関連する可能性が示唆されている。van Dijk らは、高齢者 216 名を対象とし、dual-energy X-ray absorptiometry（DEXA）を用いた評価法により、皮下脂肪量または内臓脂肪量と中心血圧との関係について検討を行っている。この報告によると、内臓脂肪量と中心血圧の間には、正の相関関係が認められており、中心血圧の上昇に関連するのは、脂肪の中でも、特に内臓脂肪が関連していることを示唆した（van Dijk et al. *Age Ageing*. 2012）。本検討においても、中心血圧は内臓脂肪の簡易的評価法であるウエスト周囲径（Examination Committee of Criteria for Obesity Disease in Japan. *Circ J*. 2002）と正の相関関係を認めており、内臓脂肪の蓄積が中心血圧の上昇に関連している可能性が考えられる。

中心血圧に影響を及ぼす因子として、動脈スティフネスの増大が挙げられる。これまでに、肥満は動脈スティフネスを増大させることが明らかにされており（Danias et al. *Am J Cardiol*. 2003; Wildman et al. *Hypertension*. 2003）、肥満者における動脈スティフネスの増大は中心血圧の上昇を引き起こしている可能性が考えられる（O'Rourke et al. *J Am Coll Cardiol*. 2007）。実際に本研究において、中心血圧と動脈スティフネスの指標である baPWV の間には、有意な正の相関関係が認められている。このことから、肥満の進行による動脈スティフネスの増大が中心血圧の上昇に関連していると考えられる。

本検討では、成人男性において、肥満が中心血圧に及ぼす影響について検討を行った。その結果、中心血圧は肥満指標の BMI やウエスト周囲径と有意な正の相関関係を示した。このことから、成人男性において、肥満は中心血圧を上昇させる可能性が示唆された。

4-2.　成人男性おける肥満度が血中テストステロン濃度に及ぼす影響

4-2-1.　目的

これまでに、欧米人を対象とした先行研究にて、成人肥満男性では血中テストステロン濃度が低下していることが報告されている（Muligan et al. *Int J Clin Pract*. 2006; Travison et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007）。しかし、それらの報告における人種や年齢、肥満の程度などは様々である。本検討では、日本人成人男性において、肥満度の増加が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討した。

4-2-2.　方法

対象者

血中テストステロン濃度には日内変動が存在し、測定時間による影響が大きい。このことから本検討では、採血が推奨されている午前 7 時から 11 時まで（Nieschlag et al. *Aging male*. 2005）に採血を実施した検討課題 4-1 の対象者のうち、成人男性 53 名を対象とした。研究を開始するにあたり、すべての参加者に対し、研究の目的、測定内容を十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学に帰属する倫理委員会の承認を得た上で実施した。

測定項目および測定方法

測定項目は、4-1 と同様である。本検討では、これに加えて肘正中皮静脈から採血した血液サンプルを用いて、血中総テストステロン濃度を測定した。総テストステロン濃度の測定には、CLIA 法を用いた。

統計処理

Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の確認を行った後、Pearson の積率相関係数もしくは Spearman の順位相関係数を用いて各因子間の関連性を検討した。統計処理した各測定データ値は、平均値 ± 標準誤差で示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。

4-2-3.　結果

対象者の身体的特性を Table 4-2 に示す。対象者のうち、BMI が 25 kg/m^2 以上の肥満者は 25 名であった。Figure 4-2 に、血中テストステロン濃度と肥満に関連する指標についての関連性を検討した結果を示す。本検討では、肥満に関連する指標として体重、BMI、ウエスト周囲径と血中テストステロン濃度との関連性を検討した。その結果、血中テストステロン濃度と体重（$r = -0.411, P < 0.01$）、BMI（$r = -0.433, P < 0.01$）（Figure 4-2-A）、ウエスト周囲径（$r = -0.514, P < 0.01$）（Figure 4-2-B）に有意な関連性が認められた。さらに、血中テストステロン濃度と体重（$\beta = -0.440, P < 0.01$）、BMI（$\beta = -0.492, P < 0.01$）、ウエスト周囲径（$\beta = -0.554, P < 0.01$）は、年齢で補正後も有意な関連が認められた。

Table 4-2. 対象者の身体的特性

	n = 53		
年齢 (歳)	57	±	2
身長 (cm)	169	±	1
体重 (kg)	71	±	2
BMI (kg/m^2)	24.6	±	0.4
ウエスト周囲径 (cm)	87	±	1
総コレステロール (mg/dL)	201	±	5
HDL コレステロール (mg/dL)	59	±	2
LDL コレステロール (mg/dL)	123	±	5
中性脂肪 (mg/dL)	107	±	9
血糖 (mg/dL)	103	±	3
テストステロン (nmol/L)	19.0	±	0.9
上腕収縮期血圧 (mmHg)	131	±	2
上腕拡張期血圧 (mmHg)	82	±	1
上腕平均血圧 (mmHg)	101	±	2
心拍数 (拍/分)	61	±	1

平均 ± 標準誤差

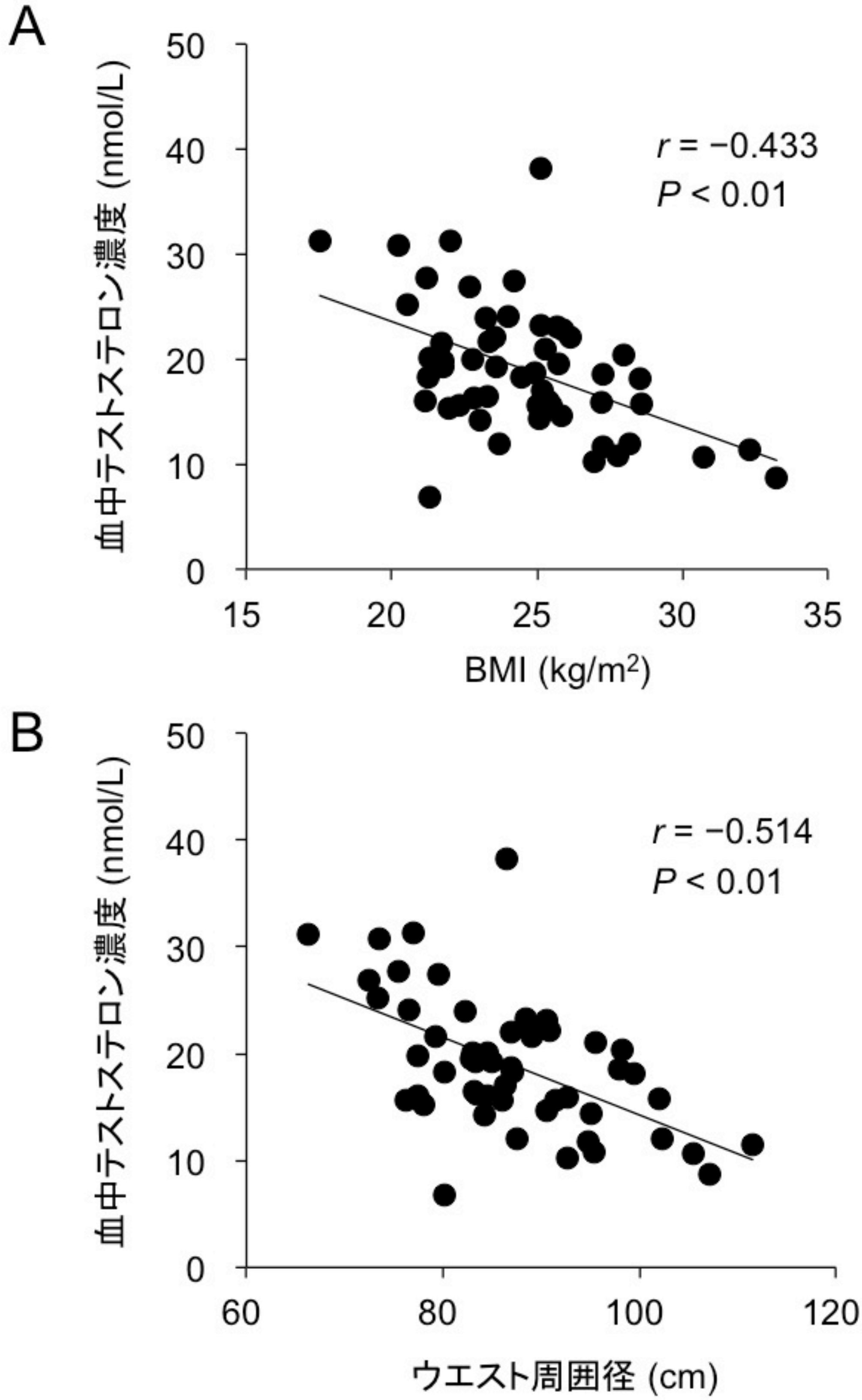


Figure 4-2. 血中テストステロン濃度と (A) BMI および (B) ウエスト周囲径との関連

4-2-4.　考察

本検討では、「成人男性において、肥満が血中テストステロン濃度に及ぼす影響」を横断的に検討した。その結果、成人男性の血中テストステロン濃度は、体重、BMI およびウエスト周囲径と有意な負の関係性を示した。これらの結果は、欧米人を対象とした先行研究と一致する結果であり、日本人成人男性においても肥満により血中テストステロン濃度が低下する可能性が示された。

先行研究において、血中テストステロン濃度は肥満指標の中でも特にウエスト周囲径と関連が強いことが示唆されており（Haffner et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993; Svartberg et al. *Eur J Epidemiol*. 2004）、本検討においてもウエスト周囲径との有意な関連が認められた。ウエスト周囲径は、内臓脂肪量と相関することから、簡易的な内臓脂肪型肥満を示す指標とされている（Examination Committee of Criteria for Obesity Disease in Japan. *Circ J*. 2002）。すなわち、本検討は、内臓脂肪の蓄積にともない、血中テストステロン濃度は低下する可能性を示唆した。

肥満により、血中テストステロン濃度が低下する要因として、内臓脂肪の蓄積により、脂肪組織から産生される炎症性物質増大による慢性炎症やインスリン抵抗性、高レプチン血症などが挙げられる。慢性炎症やインスリン抵抗性による高インスリン血症、高レプチン血症の状態では、視床下部や脳下垂体における性腺刺激ホルモン放出ホルモンや性腺刺激ホルモンの産生が抑制され、血中テストステロン濃度の低下を引き起こすと考えられている（Jones. *Pract Diab Int.* 2007）。また、高インスリン血症や高レプチン血症は、精巣でのテストステロン産生を低下させる可能性も示唆されている（Pitteloud et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; Isidori et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999）。本検討において、血中の炎症性因子やインスリン、レプチンなどの濃度は測定していないため、血中テストステロン濃度とこれらの因子との関連を評価することはできない。しかし、簡易的な内臓脂肪量の評価法であるウエスト周囲径と血中テストステロン濃度との有意な関連が認められていることから、これらの因子が血中テストステロン濃度の低下に関連している可能性が推察される。

本検討では、成人男性において、肥満が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討を行った。その結果、血中テストステロン濃度は肥満指標の BMI やウエスト周囲径と有意な負の相関関係を示した。このことから、成人男性において、肥満は血中テストステロン濃度を低下させる可能性が示唆された。

4-3.　検討課題 1 のまとめ

検討課題 1 では、「成人男性における肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」について検討した。4-1 において、成人男性における肥満度が中心血圧に及ぼす影響について検討を行った。その結果、中心血圧は肥満指標の BMI やウエスト周囲径と有意な正の相関関係を示した。このことから、成人男性において、肥満度の増加は中心血圧を上昇させる可能性が示唆された。

4-2 では、成人男性における肥満度が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討を行った。その結果、血中テストステロン濃度は肥満指標の BMI やウエスト周囲径と有意な負の相関関係を示した。このことから、成人男性において、肥満度の増加は血中テストステロン濃度を低下させる可能性が示唆された。

第 5 章　　検討課題 2

「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

5-1.　成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

5-1-1.　目的

検討課題 1 において、成人男性における肥満度の増加は、中心血圧の上昇および血中テストステロン濃度の低下をもたらすことが示された。しかし、成人肥満男性における生活習慣改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響は不明である。さらに、生活習慣改善による中心血圧低下のメカニズムにテストステロン濃度の増加が関連するかについても不明である。そこで、本検討では、成人肥満男性を対象に 12 週間の生活習慣改善プログラム（定期的な有酸素性運動および食習慣改善）を実施し、生活習慣改善が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討することを目的とした。

5-1-2.　方法

対象者

本検討では、成人肥満男性 37 名を対象とした。測定当日に服薬および喫煙をした者、血中テストステロン濃度に影響を及ぼす可能性のある服薬治療などを行っている者、測定日前日に激しい運動を行っている者、測定データに欠損のある者を対象者から除外した。対象者のうち、16 名は降圧剤、脂質改善薬、高血糖改善薬のいずれか 1 つ以上の薬剤を服用していた。さらに、対象者のうち、5 名は喫煙習慣のある者であった。服薬治療中であり、かつ喫煙習慣を有している者は、全体のうち、3 名であった。ただし、服薬治療中の者は、生活習慣改善介入前後における服薬の条件を変更しないものとした。研究を開始するにあた

り、すべての参加者に対し、研究の目的、運動トレーニングの内容、食習慣改善の内容、測定の内容について十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学に帰属する倫理委員会の承認を得た上で実施した。

生活習慣改善プログラム

・食習慣の改善方法

対象者は筑波大学にて行われた食習慣改善指導教室に参加した。教室は、1 回 90 分間、週 1 回の集団食事指導および個別指導を 12 週間行った。対象者には、1 食あたり 560 kcal、すなわち 1 日あたり 1680 kcal 程度となるように食事指導を行った。ただし、本研究における食事指導法は、四群点数法（香川. 2002）を用いることによりエネルギー量の制限だけではなく、栄養バランスの良い食事を摂取するように指導した（Figure 5-1）。食事内容は、第 1 群（牛乳・乳製品 / 卵）から 1 点（80 kcal）、第 2 群（魚介類 / 肉類 / 豆・豆製品）から 2 点（160 kcal）、第 3 群（野菜 / 芋類 / きのこ・海藻 / 果物）から 1 点（80 kcal）、第 4 群（穀物 / 砂糖 / 油脂 / その他嗜好品）から 3 点（240 kcal）の範囲内で対象者自身が食品を選んで摂取するように指導した。教室中は毎食の食事内容を記録してもらい、必要に応じて個別の食事指導を行った（Miyaki et al. *Angiology*. 2009）。

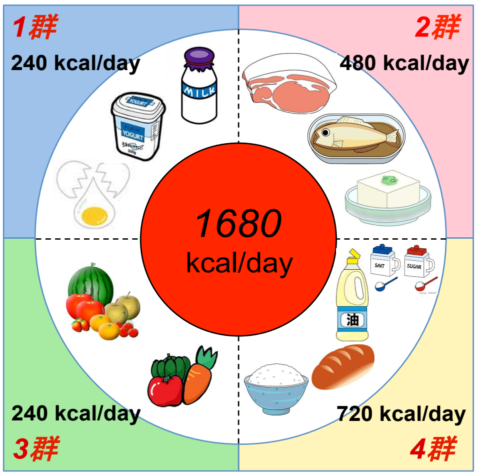


Figure 5-1. 4 群点数法について

・定期的な有酸素性運動

対象者は、筑波大学にて行われた運動教室に 12 週間参加し、監視下にて運動トレーニングを行った。運動教室は、1 回 90 分、週 3 回の頻度で行った。運動内容は、ウォーミングアップを 10–15 分間のストレッチにより行い、その後、メインエクササイズとして 40–60

分間のジョギングやウォーキングによる有酸素性運動を行った。運動教室終了時には、クールダウンとして 20–30 分間の自重負荷による筋力トレーニングおよびストレッチを実施した。教室において実施する運動強度は、Borg スケールによる RPE の 12–14 あたりを保つように指導した（Miyaki et al. *Am J Cardiol*. 2009）。また、対象者には、自宅においても運動教室と同様の有酸素性運動を実施するように指導した。

測定項目および測定方法

身長、体重、ウエスト周囲径を測定し、室温を 24–26 °Cの一定温度に保った静かな暗室において 20 分以上の安静を保った後、動脈スティフネスの指標である baPWV および中心血圧の指標である中心収縮期血圧を測定した。その後、肘正中皮静脈から採血を行い、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪を測定した。血中総テストステロン濃度については、RIA 法により評価した。

統計処理

Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の確認を行った後、介入前後の比較に関して、 対応のある t 検定もしくは Wilcoxon の符号順位検定を用いて検討を行った。各因子の関連性については、Pearson の積率相関係数もしくは Spearman の順位相関係数を用いて検討を行った。また、偏相関分析を用いて、年齢、服薬、喫煙習慣の影響を除外した。統計処理した各測定データ値は、平均値 ± 標準誤差で示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。

5-1-3.　結果

12 週間の生活習慣改善介入前後の対象者の身体的特性および血行動態の変化を Table 5-1、Table 5-2 に示す。また、対象者の体重および BMI の介入前後における変化を Figure 5-2 に示す。12 週間の生活習慣改善により、身体活動量の指標である歩数は有意に増加し、総摂取エネルギー量は有意に減少した（Table 5-1）。このことから、本検討における生活習慣

改善介入は、適切に実施されたことが示唆される。これに伴い、介入後において体重およびBMIは有意に低下した（Figure 5-2）。また、ウエスト周囲径、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪、血糖、インスリン、HOMA-IRは全て有意に低下し、HDLコレステロールおよび最高酸素摂取量は有意に増加した。Table 5-2には、介入前後における血行動態の変化を示す。上腕収縮期血圧、上腕拡張期血圧、上腕平均血圧、心拍数、動脈スティフネスの指標であるbaPWVは全て有意に低下した。中心血圧は、先行研究と同様に、12週間の生活習慣改善により中心血圧の指標である中心収縮期血圧は有意に低下した（Figure 5-3）。一方、血中テストステロン濃度は12週間の生活習慣改善により有意に増加した（Figure 5-4）。12週間の生活習慣改善前後における中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率には有意な相関関係が認められた（$r = -0.396$, $P < 0.05$）（Figure 5-5）。さらに、これらの関係性については、年齢、服薬の有無、喫煙習慣の有無などの因子とは独立した有意な関連が認められた（$\beta = -0.448$, $P < 0.01$）。また、中心血圧とbaPWVの変化率には有意な関係性が認められた（$r = 0.379$, $P < 0.05$）。一方、血中テストステロン濃度とbaPWV（$r = -0.374$, $P < 0.01$）、体重（$r = -0.418$, $P < 0.01$）、BMI（$r = -0.418$, $P < 0.01$）、ウエスト周囲径（$r = -0.432$, $P < 0.01$）、歩数（$r = 0.420$, $P < 0.01$）の変化率には有意な関係性が認められた。

Table 5-1. 生活習慣改善による身体的特性の変化

	介入前			介入後		
年齢 (歳)	49	±	3		-	
身長 (cm)	171	±	2		-	
ウエスト周囲径 (cm)	100	±	1	87	±	1**
総コレステロール (mg/dL)	201	±	6	174	±	5**
HDL コレステロール (mg/dL)	51	±	2	53	±	2*
LDL コレステロール (mg/dL)	121	±	5	101	±	4**
中性脂肪 (mg/dL)	164	±	20	79	±	9**
血糖 (mg/dL)	94	±	2	87	±	1**
インスリン (μU/ml)	9.1	±	1.0	4.7	±	0.6**
HOMA-IR (IU)	2.1	±	0.3	1.0	±	0.1**
最高酸素摂取量 (ml/min/kg)	28.6	±	1.0	35.3	±	1.0**
歩数 (steps/day)	7771	±	425	11298	±	469**
摂取エネルギー量 (kcal/day)	2105	±	80	1449	±	39**

平均 ± 標準誤差. VS. 介入前 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

Table 5-2. 生活習慣改善による血行動態の変化

	介入前			介入後		
上腕収縮期血圧（mmHg）	133	±	2	116	±	1**
上腕拡張期血圧（mmHg）	85	±	2	74	±	1**
上腕平均血圧（mmHg）	102	±	2	89	±	1**
心拍数（拍/分）	65	±	2	56	±	1**
baPWV（cm/sec）	1306	±	27	1200	±	21**

平均 ± 標準誤差. VS. 介入前 ** $P < 0.01$

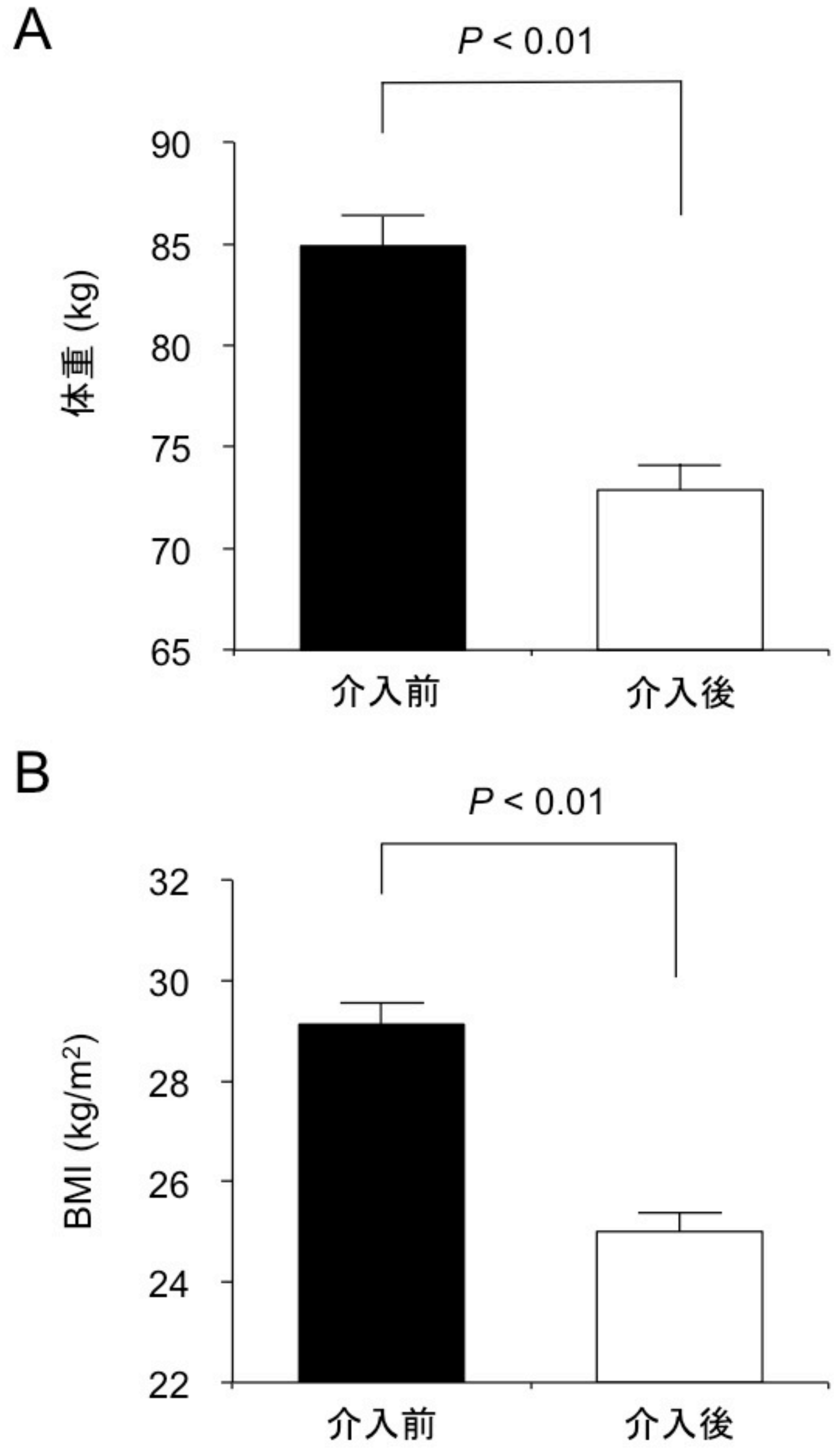


Figure 5-2. 生活習慣改善による (A) 体重および (B) BMI の変化

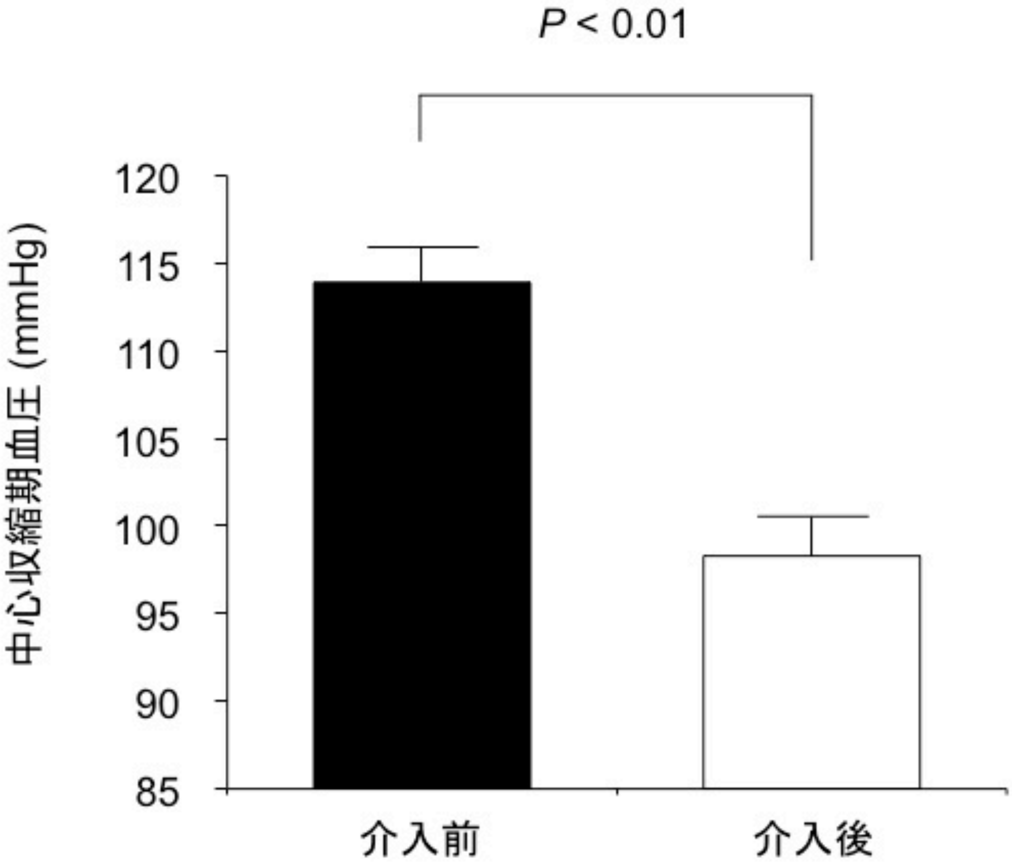


Figure 5-3. 生活習慣改善による中心血圧の変化

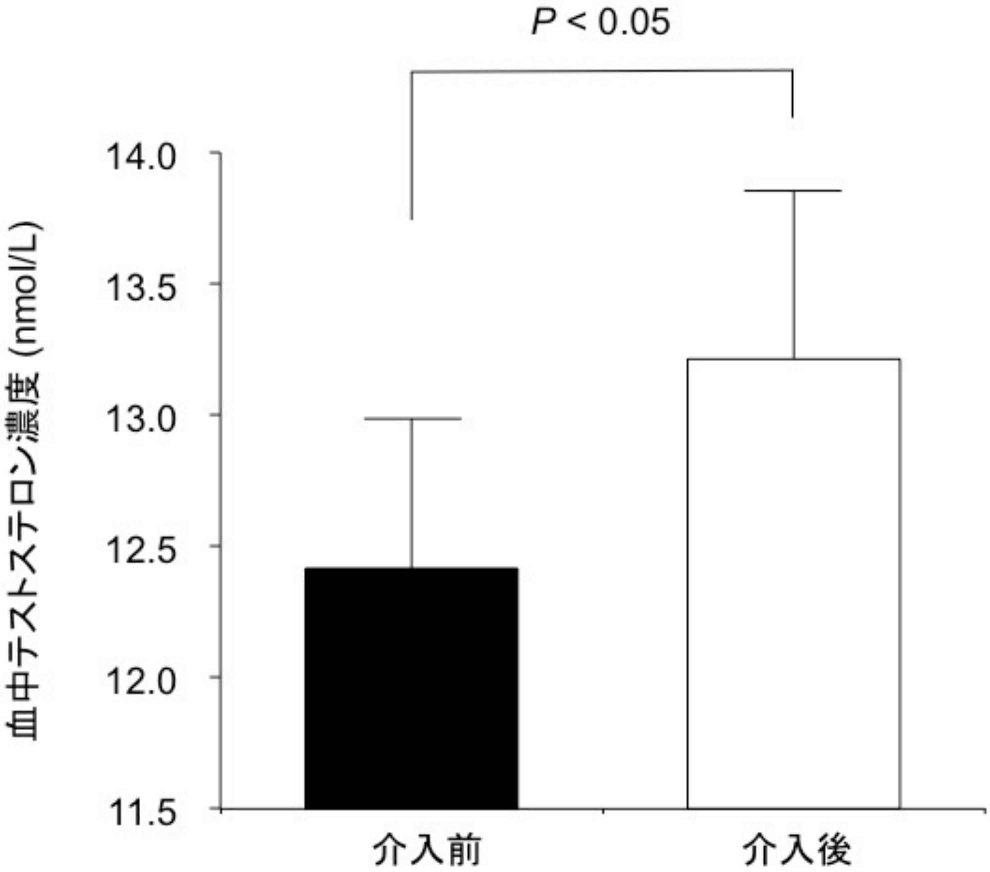


Figure 5-4. 生活習慣改善による血中テストステロン濃度の変化

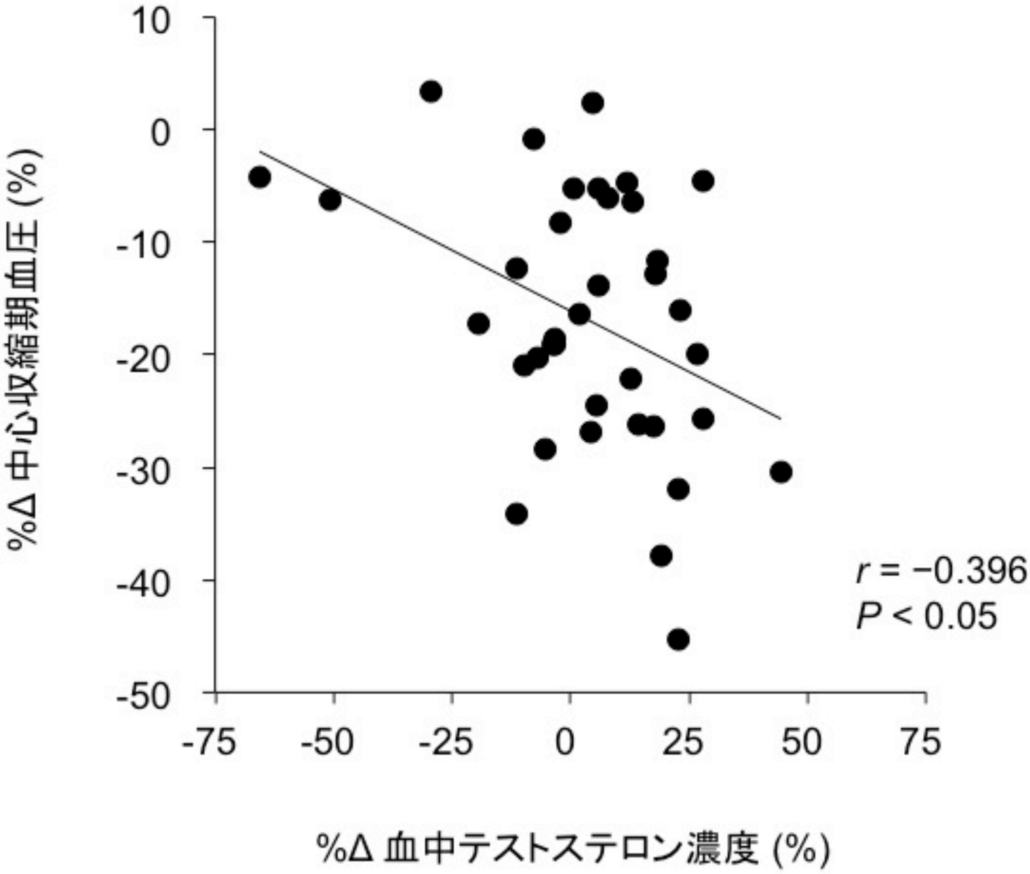


Figure 5-5. 中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率

5-1-4.　考察

本検討では、「成人肥満男性における生活習慣改善が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」について検討した。その結果、12 週間の生活習慣改善後に、体重、BMI は顕著に減少した。また、生活習慣改善後に中心血圧は有意に低下し、血中テストステロン濃度は有意に増加した。さらに、中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率には有意な負の相関関係が認められた。これらの結果から、肥満男性において、生活習慣改善による中心血圧の低下には血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。

これまでの研究で、テストステロンは、降圧作用、血管拡張作用、抗炎症作用、糖代謝および脂質代謝の調節に関与し、心血管保護作用などの作用を有することが示唆されている（Traish et al. *Int J Clin Pract*. 2014; Webb et al. *Circulation*. 1999; Malkin et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; Simon et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997）。実際に、Traish らは、血中テストステロン濃度の低下した男性を対象とした検討にて、正常な生体において産生し得る生理学的濃度範囲内の外因性テストステロン投与により上腕血圧が低下することに加えて、総コレステロールや LDL コレステロールなどの血中脂質レベルが低下することを報告している（Traish et al. *Int J Clin Pract*. 2014）。本検討は、12 週間の生活習慣改善により血中テストステロン濃度は増加することを明らかにした上で、生活習慣改善による中心血圧の低下と血中テストステロン濃度の増加の間には、有意な相関関係を認めた。これらのことから、本検討において、中心血圧が低下したメカニズムの一部に血中テストステロン濃度の増加が関連している可能性が考えられる。

一方で中心血圧が低下するメカニズムには、動脈スティフネスの低下が関連している可能性がある。血圧は血液が心臓から駆出される際に生じる順行性の駆出圧波と、それが末梢において反射し、駆出圧波と逆行する反射圧波によって構成される。動脈スティフネスの増大は、反射圧波の増大や中心動脈への到達の早期化を介し、中心血圧の上昇を引き起こす（O’Rourke et al. *J Am Coll Cardiol*. 2007）。実際に、先行研究において、血管拡張薬を投与することにより、動脈スティフネスが低下し、その結果として、中心血圧が低下することが

明らかにされている（Takazawa et al. *Hypertens Res*. 2007）。このように、先行研究において、動脈スティフネスの低下が中心血圧を低下させる可能性が示唆されている。本検討においても、生活習慣改善後に肥満男性の中心血圧および動脈スティフネスは有意に低下することを明らかにした。さらに、これらの変化には、有意な関連が認められた。このことから、生活習慣改善による中心血圧の低下には、動脈スティフネスの低下が関連している可能性が示唆される。

先行研究において、テストステロンの作用の一つに血管拡張作用がある可能性が示唆されている。特に、培養細胞を用いた検討において、テストステロンが血管拡張を引き起こす機序として 2 つの経路が示唆されており、1 つは、強力な血管拡張作用を有する NO を合成し血管を拡張する経路（Costarella et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; Yu et al. *Endocrinology*. 2010）であり、もう 1 つは、血管平滑筋へのカルシウムイオンの流入を制限することで血管を弛緩させる経路である（Yildiz et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005; Hall et al. *Endocrinology*. 2006; Cairrão et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008）。また、ヒトを対象とした臨床研究においてもテストステロンは血管拡張作用を有する可能性が報告されている。Yaron らは、血中テストステロン濃度が基準値よりも低い男性を対象としてテストステロンを投与したところ、テストステロン投与の 48 時間後に動脈スティフネスの指標である PWV が低下することを報告している（Yaron et al. *Eur J Endocrinol*. *2009*）。また、Webb らも冠動脈疾患患者において、テストステロンを投与すると、狭窄していた血管が拡張し血流量が増加することを報告している（Webb et al. *Circulation*. 1999）。本検討においても 12 週間の生活習慣改善により血中テストステロン濃度は有意に増加し、動脈スティフネスの指標である baPWV は有意に低下した。さらに、血中テストステロン濃度の増加と baPWV の変化には、有意な関連が認められた。このことから、本検討において、動脈スティフネスの低下には、血管拡張作用を有する血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。

これまでに、減量が肥満男性の血中テストステロン濃度に及ぼす影響について、いくつかの検討がなされているが、一致した見解は得られていない。Kraemer らは、若年肥満

男性を対象とした 12 週間の有酸素性運動トレーニングと食習慣改善の併用による減量により、血中テストステロン濃度が変化しなかったことを報告している（Kraemer et al. *Med Sci Sports Exerc*. 1999）。同様に、Khoo らは、糖尿病を有する中年肥満男性における食習慣の改善による減量により、血中テストステロン濃度は変化しないことを報告している（Khoo et al. *J Sex Med*. 2011）。一方、Kaukua らは肥満男性における食習慣の改善による減量後に、血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Kaukua et al. *Obes Res.* 2003）。このように、運動や食習慣改善などの生活習慣改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については一致した見解は得られていない。本検討において、肥満男性における 12 週間の生活習慣改善により、血中テストステロン濃度は、有意に増加した。さらに、この血中テストステロン濃度の増加は、体重、BMI およびウエスト周囲径の減少と有意な相関関係が認められた。ウエスト周囲径は、内臓脂肪型肥満や腹部肥満を反映した指標であり、先行研究においても内臓脂肪の蓄積が血中テストステロン濃度の低下を引き起こす可能性が報告されている（Haffner et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993; Svartberg et al. *Eur J Epidemiol*. 2004）。Khoo らは、食習慣改善にともなう減量では、血中テストステロン濃度が増加しないことを報告しているが（Khoo et al. 2011）、この検討における対象者の介入後における平均体重は 103kg で、ウエスト周囲径が平均 113 cm であることから、対象者は介入後にも肥満を解消することができていない。すなわち、このように肥満の解消が不十分であったことがテストステロンを変化させるための減量として不十分であった可能性が考えられる。このことから、本検討において、生活習慣改善による肥満の改善、特に内臓脂肪の低下が血中テストステロン濃度の増加に影響した可能性が考えられる。

また、減量による血中テストステロン濃度の増加には、インスリンが影響を与える可能性も考えられる。Pasquali らは、肥満男性において、血中インスリン濃度の低下が血中テストステロン濃度を増加させる可能性を示唆している（Pasquali et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995）。肥満者では、インスリン抵抗性により血中インスリン濃度が増加し、高インスリン血症になりやすい。一方、肥満者において有酸素性運動トレーニングや食習慣の改善

を行うことにより高インスリン血症の状態は改善することが明らかにされている（Guelfi et al. *Metabolism*. 2013; Straznicky et al. *Diabetes Obes Metab*. 2012）。本検討では、肥満男性における 12 週間の生活習慣改善（食習慣改善と定期的な有酸素性運動の併用）により、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は改善し、血中インスリン濃度は低下した。このように、本研究における肥満者の血中テストステロン濃度の増加には、高インスリン血症状態の改善も影響している可能性が考えられる。

本検討において、成人肥満男性における 12 週間の生活習慣改善により、中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加した。さらに、生活習慣改善による中心血圧の低下と血中テストステロン濃度の増加には、有意な相関関係が認められた。これらのことから、肥満男性において、生活習慣改善による中心血圧の低下には血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。

5-2.　生活習慣改善が成人肥満男性の血中テストステロン濃度に及ぼす影響：「エネルギー摂取量の低下」と「身体活動量の増加」の影響の大きさに関する検討

5-2-1.　目的

5-1 において、成人肥満男性における生活習慣改善（食習慣改善と定期的な有酸素性運動）により、血中テストステロン濃度が増加することが示された。しかし、5-1 では、食習慣改善と定期的な有酸素性運動を併用している。そのため、血中テストステロン濃度の増加は、食習慣改善による「エネルギー摂取量の低下」と定期的な有酸素性運動による「身体活動量の増加」のどちらの影響を強く受けているかは不明である。そこで、本検討では、肥満男性において、生活習慣改善（食習慣改善と定期的な有酸素性運動の併用）による血中テストステロン濃度の増加に、エネルギー摂取量の低下と身体活動量の増加のどちらが強く影響するかについて検討することを目的とした。

5-2-2.　方法

対象者

本検討では、成人肥満男性 41 名を対象とした。測定当日に服薬および喫煙をした者、血中テストステロン濃度に影響を及ぼす可能性のある服薬治療を行っている者、測定日前日に激しい運動を行っている者、測定データに欠損のある者（中心血圧および動脈スティフネスのデータ欠損者は対象に含む）を対象者から除外した。研究を開始するにあたり、すべての参加者に対し、研究の目的、運動トレーニングの内容、食習慣改善の内容、測定の内容について十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学に帰属する倫理委員会の承認を得た上で実施した。

生活習慣改善プログラム

生活習慣改善プログラムに関しては、5-1 と同様の方法（食習慣改善と定期的な有酸素性運動の併用）を用いた。

測定項目および測定方法

最初に身長、体重、ウエスト周囲径を測定した。その後、静脈血から血液サンプルを採取した。血液生化学データの分析については、5-1 と同様の方法を用いた。

解析方法

本検討では、血中テストステロン濃度に対する食習慣改善による「エネルギー摂取量の低下」と定期的な有酸素性運動による「身体活動量の増加」の影響を検討するため、介入前後におけるエネルギー摂取量および歩数の変化量の中央値で対象者をそれぞれ 2 群に分け比較検討した（Figure 5-6）。

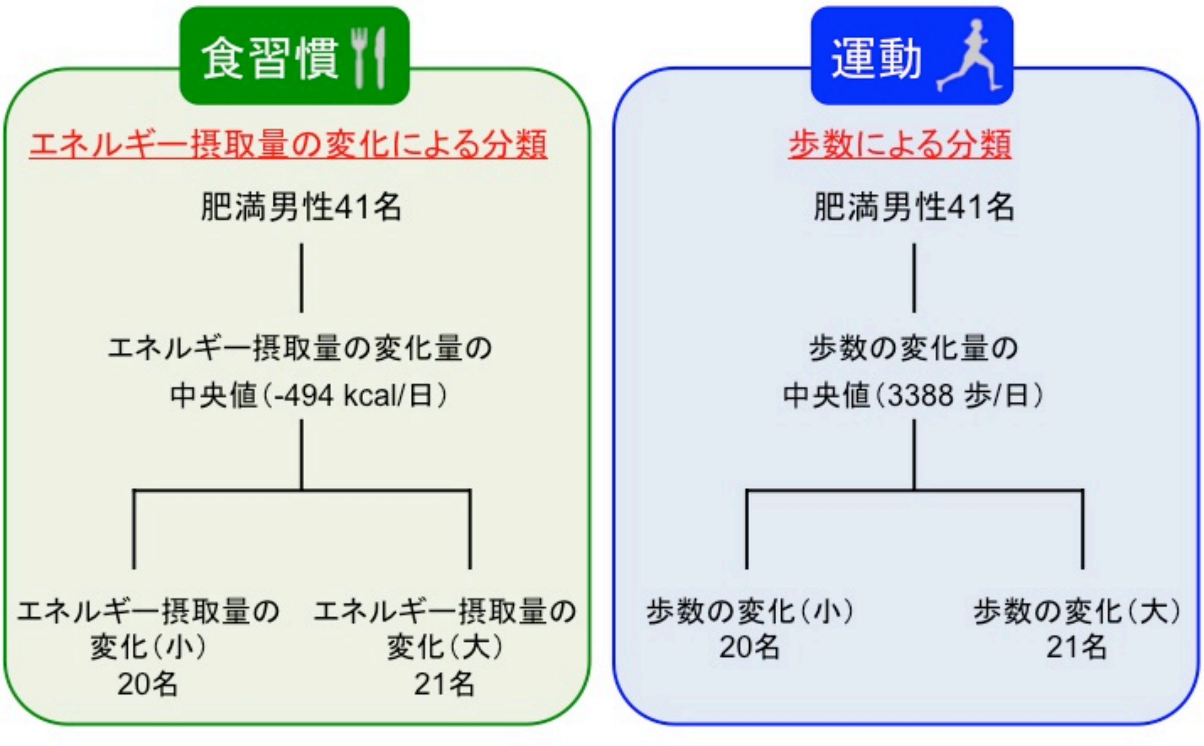


Figure 5-6. 対象者の群分けについて

統計処理

Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の確認を行った後、介入前のデータに関しては、対応のない t 検定もしくは Wilcoxon の順位和検定を用いて検討を行った。また、介入による効果を検討するため、繰り返しのある二元配置分散分析を用いた。主効果または交互作用が有意であった場合、その後の検定に Bonferroni 法を用いた。統計処理した各測定データ値は、平均値 ± 標準誤差で示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。

5-2-3.　結果

・全体の結果

対象者の身体的特性の変化を Table 5-3 に示す。12 週間の生活習慣改善により、歩数は有意に増加し、総摂取エネルギー量は有意に減少した。これに伴い、介入により体重および BMI は有意に低下した。また、ウエスト周囲径、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、血糖、インスリン、HOMA-IR は全て有意に低下し、HDL コレステロールおよび最高酸素摂取量は有意に増加した。上腕収縮期血圧、上腕拡張期血圧、上腕平均血圧、心拍数は全て有意に低下した。血中テストステロン濃度は 12 週間の生活習慣改善により有意に増加した（Figure 5-7）。

・エネルギー摂取量の中央値による群分け

対象者 41 名をエネルギー摂取量の変化量の中央値である−494 kcal/日で、エネルギー摂取量の変化が大きい群と小さい群の 2 群に分類した。両群の対象者の身体的特性の変化を Table 5-4 に示す。各群において、介入前の各指標の値に有意差は認められなかった。12 週間の生活習慣改善により、両群において歩数は有意に増加し、摂取エネルギー量は有意に減少した。これに伴い、両群において体重、BMI およびウエスト周囲径は有意に低下し、HDL コレステロール以外の血液生化学データ、血行動態、最高酸素摂取量は有意に改善した。HDL コレステロールは、エネルギー摂取量の変化の大きかった群でのみ有意に増加した。しかし、

これらのデータに関して両群間に交互作用は認められなかった。また、血中テストステロン濃度についても、交互作用は認められなかった（Figure 5-8）。

・歩数の中央値による群分け

対象者 41 名を歩数の変化量の中央値である 3388 歩/日で、歩数の増加量が大きい群と小さい群の 2 群に分類した。両群の対象者の身体的特性の変化を Table 5-5 に示す。各群において、介入前の各指標の値に有意差は認められなかった。12 週間の生活習慣改善により、両群において歩数および総摂取エネルギー量は有意に低下した。これに伴い、両群において体重、BMI およびウエスト周囲径は有意に低下し、HDL コレステロール以外の血液生化学データ、血行動態などが有意に改善した。しかし、これらのデータに関して両群間に交互作用は認められなかった。血中テストステロン濃度については、交互作用が認められ、歩数の増加量が大きかった群においてのみ血中濃度の有意な増加が認められた（Figure 5-9）。

Table 5-3. 介入による身体的特性の変化（全体）

	介入前			介入後		
年齢 (歳)	49	±	2		-	
身長 (cm)	171	±	1		-	
体重 (kg)	85	±	2	73	±	2**
BMI (kg/m^2)	29.1	±	0.6	25.0	±	0.6**
ウエスト周囲径 (cm)	99	±	1	87	±	2**
上腕収縮期血圧 (mmHg)	136	±	4	119	±	3**
上腕拡張期血圧 (mmHg)	87	±	3	76	±	2**
上腕平均血圧 (mmHg)	105	±	3	91	±	2**
心拍数 (拍/分)	65	±	2	56	±	2**
総コレステロール (mg/dL)	203	±	10	177	±	7**
HDL コレステロール (mg/dL)	50	±	3	53	±	3*
LDL コレステロール (mg/dL)	122	±	7	103	±	6**
中性脂肪 (mg/dL)	172	±	30	90	±	23**
血糖 (mg/dL)	96	±	4	88	±	2**
インスリン (μU/ml)	10.3	±	2.0	6.1	±	2.3**
HOMA-IR (IU)	2.5	±	0.6	1.4	±	0.6**
最高酸素摂取量 (ml/min/kg)	28.9	±	1.5	35.9	±	1.8**
歩数 (歩/日)	7334	±	611	11076	±	723**
総摂取エネルギー量 (kcal/日)	2094	±	123	1435	±	57**

平均 ± 標準誤差. VS. 介入前 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

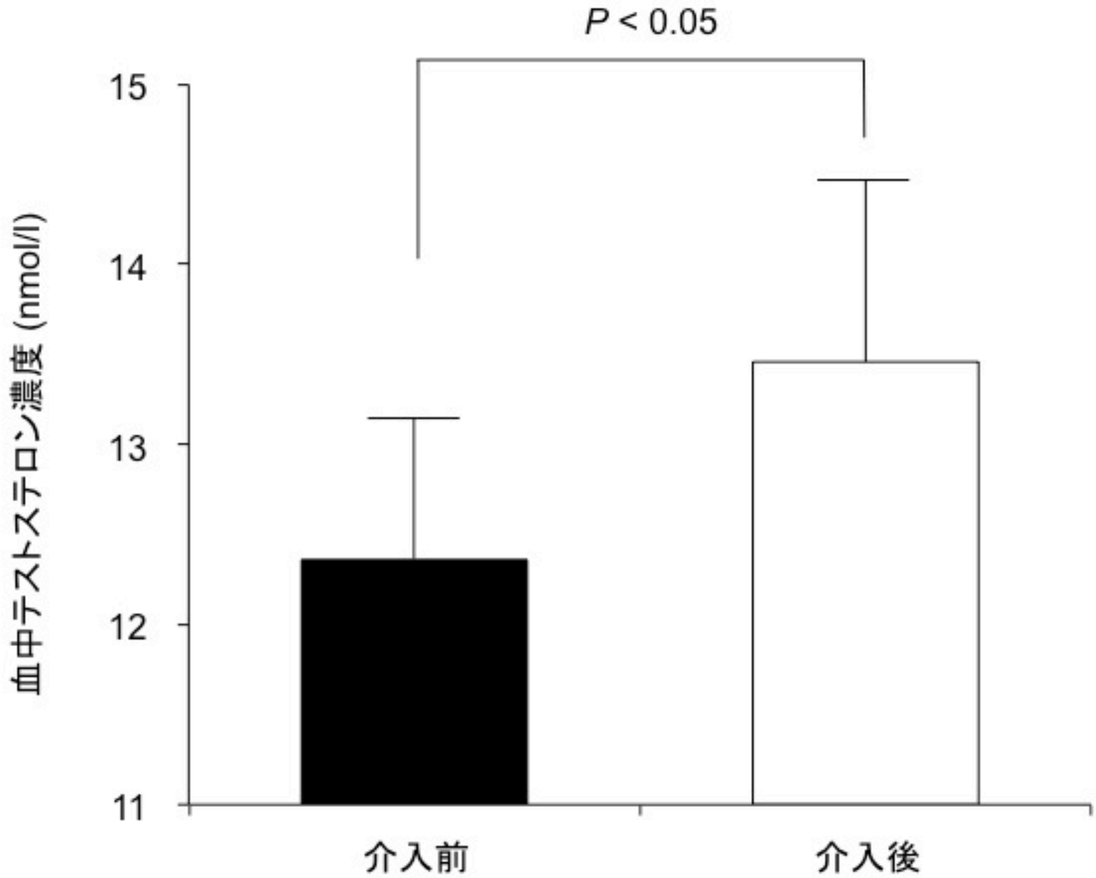


Figure 5-7. 血中テストステロン濃度の変化（全体）

Table 5-4. 介入による身体的特性の変化（エネルギー摂取量の変化による群分け）

	エネルギー摂取量の変化（小）		エネルギー摂取量の変化 (大）	
	介入前	介入後	介入前	介入後
年齢 (歳)	50 ± 2	-	47 ± 2	-
身長 (cm)	172 ± 1	-	170 ± 1	-
体重 (kg)	84 ± 2	72 ± 1**	86 ± 2	73 ± 2**
BMI (kg/m^2)	29.0 ± 0.4	24.9 ± 0.4**	29.3 ± 0.7	24.9 ± 0.6**
ウエスト周囲径 (cm)	99 ± 1	86 ± 1**	100 ± 2	88 ± 2**
上腕収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 4	119 ± 2**	140 ± 3	119 ± 3**
上腕拡張期血圧 (mmHg)	87 ± 3	77 ± 2**	86 ± 2	74 ±3 **
上腕平均血圧 (mmHg)	104 ± 3	92 ± 2**	105 ± 2	90 ± 2**
心拍数 (拍/分)	63 ± 2	55 ± 2**	67 ± 2	58 ± 2**
総コレステロール (mg/dL)	208 ± 10	179 ± 7**	197 ± 7	174 ± 6**
HDL コレステロール (mg/dL)	50 ± 2	51 ± 2	50 ± 3	55 ± 3*
LDL コレステロール (mg/dL)	128 ± 7	106 ± 5*	116 ± 6	99 ± 5**
中性脂肪 (mg/dL)	169 ± 29	87 ± 16**	175 ± 24	91 ± 24**
血糖 (mg/dL)	99 ± 4	88 ± 2**	93 ± 2	88 ± 2**
インスリン (μU/ml)	9.3 ± 1.0	4.8 ± 0.9**	11.2 ± 2.4	7.4 ± 2.8*
HOMA-IR (IU)	2.3 ± 0.3	1.1 ± 0.2**	2.8 ± 0.7	1.8 ± 0.8*
最高酸素摂取量 (ml/min/kg)	29 ± 1	37 ± 1**	28 ± 2	35 ± 2**
歩数 (歩/日)	7156 ± 553	11163 ± 665**	7521 ± 537	10986 ± 625**

平均 ± 標準誤差. VS. 介入前 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

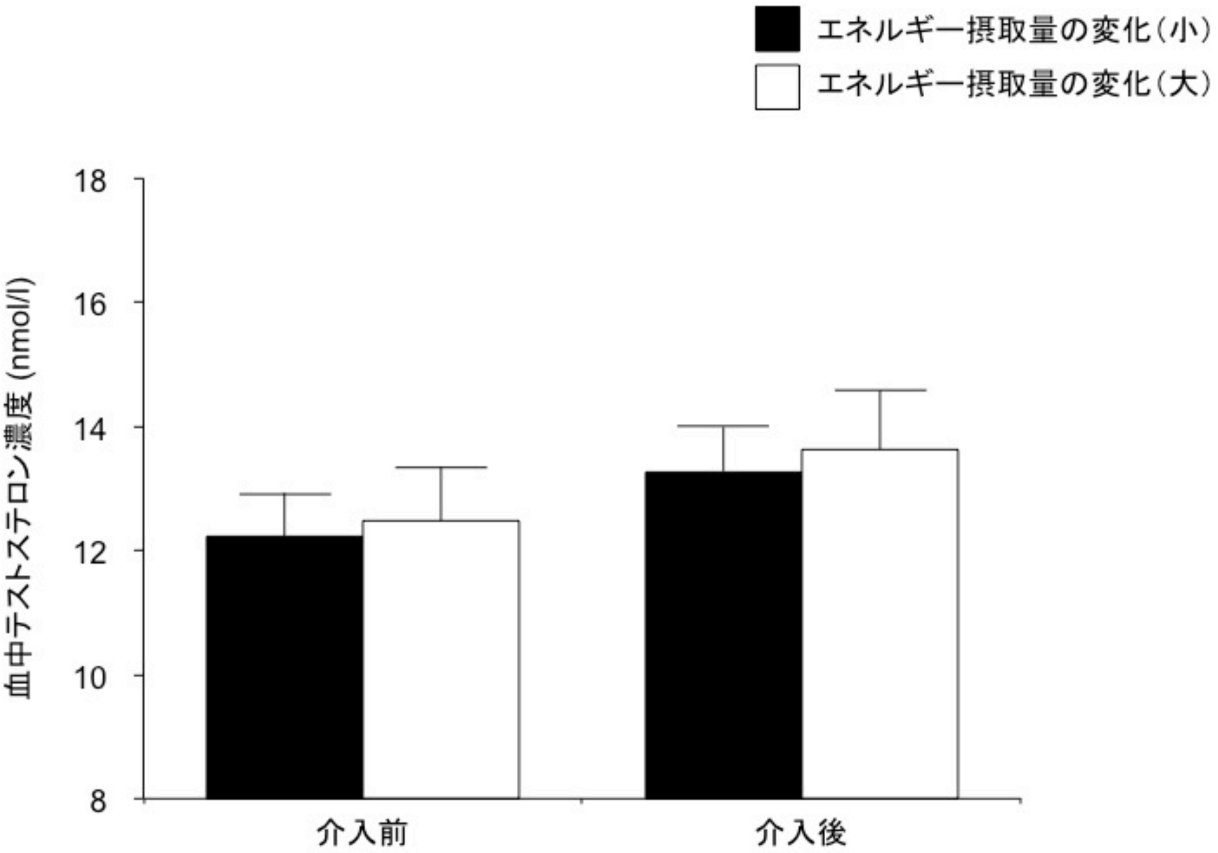


Figure 5-8. 血中テストステロン濃度の変化（エネルギー摂取量による群分け）

Table 5-5.　介入による身体的特性の変化（歩数による群分け）

	歩数の変化（小）		歩数の変化（大）	
	介入前	介入後	介入前	介入後
年齢 (歳)	50 ± 2	-	47 ± 2	-
身長 (cm)	169 ± 1	-	172 ± 1	-
体重 (kg)	83 ± 2	71 ± 2**	87 ± 2	74 ± 2**
BMI (kg/m^2)	28.9 ± 1	24.9 ± 0.5**	29.4 ± 0.7	25.0 ± 0.5**
ウエスト周囲径 (cm)	100 ± 2	88 ± 2**	99 ± 1	86 ± 1**
上腕収縮期血圧 (mmHg)	141 ± 4	120 ± 2**	132 ± 4	118 ± 3**
上腕拡張期血圧 (mmHg)	89 ± 3	76 ± 2**	84 ± 2	76 ± 2 **
上腕平均血圧 (mmHg)	108 ± 3	91 ± 2**	101 ± 3	91 ± 2**
心拍数 (拍/分)	65 ± 2	55 ± 2**	65 ± 2	57 ± 2**
総コレステロール (mg/dL)	201 ± 8	173 ± 7**	204 ± 9	181 ± 6**
HDL コレステロール (mg/dL)	51 ± 2	54 ± 2	49 ± 3	52 ± 3
LDL コレステロール (mg/dL)	121 ± 5	101 ± 6**	123 ± 7	105 ± 4*
中性脂肪 (mg/dL)	163 ± 20	69 ± 6**	181 ± 32	111 ± 28*
血糖 (mg/dL)	96 ± 3	89 ± 2**	96 ± 3	87 ± 2**
インスリン (μU/ml)	9.5 ± 1.7	4.5 ± 0.4**	11.0 ± 1.9	7.7 ± 2.9**
HOMA-IR (IU)	2.3 ± 0.4	1.0 ± 0.1**	2.8 ± 0.6	1.9 ± 0.8**
最高酸素摂取量 (ml/min/kg)	30 ± 1	35 ± 1**	28 ± 1	37 ± 2**
エネルギー摂取量 (kcal/日)	2060 ± 95	1470 ± 56**	2126 ± 119	1400 ± 41**

平均 ± 標準誤差.　VS. 介入前 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

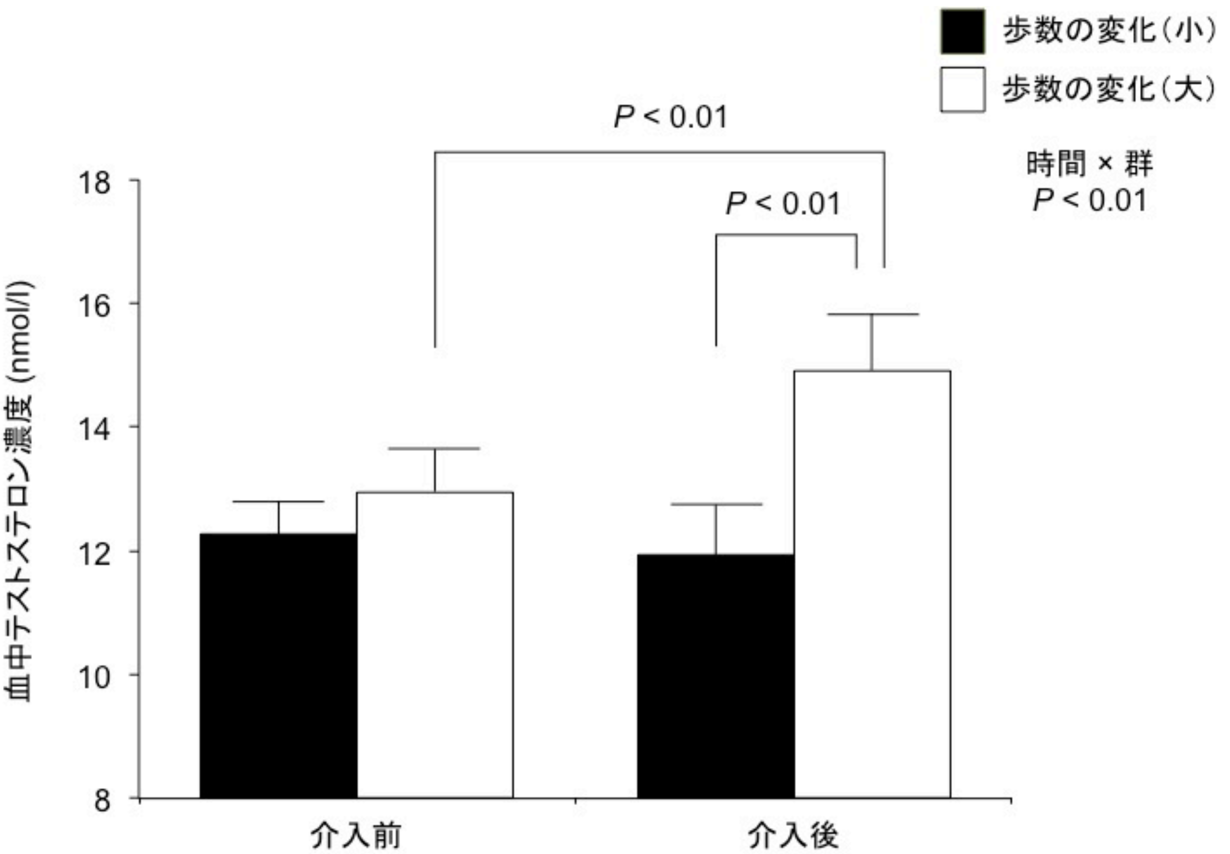


Figure 5-9. 血中テストステロン濃度の変化（歩数による群分け）

5-2-4　考察

本検討では、肥満男性における生活習慣改善（食習慣改善と定期的な有酸素性運動の併用）による血中テストステロン濃度の増加に、エネルギー摂取量の低下と身体活動量の増加のどちらが強く影響するかについて検討した。対象者をエネルギー摂取量の変化量および歩数の変化量の中央値で 2 群に分類し分析した結果、エネルギー摂取量による分類では、血中テストステロン濃度の変化に交互作用は認められなかった。一方、歩数による分類では、血中テストステロン濃度は歩数の増加量が大きい群でのみ有意に増加した。このことから、本検討で対象とした肥満男性において、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には、栄養バランスのとれたエネルギー摂取量の制限に加えて、歩数の増加による身体活動量の増加が重要である可能性が示唆された。

歩数の中央値による群分けでは、両群において体重の減少に有意差は認められなかった。しかし、歩数の増加量が大きかった群でのみ、血中テストステロン濃度の増加が認められた。先行研究において、Kaukua らは、肥満男性におけるカロリー制限（very low calorie diet：VLCD）による減量（約−21 kg）により、血中テストステロン濃度が増加することを（Kaukua et al. *Obes Res.* 2003）、Facchiano らは、脂肪吸引手術による減量（BMI：44 → 35 kg/m^2）で血中テストステロン濃度が増加することをそれぞれ報告している（Facchiano et al. *Obes Surg*. 2013）。これらの先行研究から、血中テストステロン濃度の増加には、大幅な減量が必要であると考えられる。一方、本検討における体重の減少は、両群とも約 12 kg 程度と先行研究に比べ少なかったが、歩数の増加量が大きい群において血中テストステロン濃度の増加が認められた。この理由として歩数の増加による身体活動量の大幅な増加が関連していると考えられる。本検討の結果により、VLCD や脂肪吸引手術のような方法を用いた大幅な減量を行わなくても、身体活動量の増加を伴う適度な減量により血中テストステロン濃度は増加する可能性が示唆された。

先行研究において、有酸素性運動トレーニングは血中テストステロン濃度を増加させる可能性が示唆されている。Grandys らは、健康な若年男性に対する 4 回/週、5 週間の有

酸素性運動トレーニングにより、血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Grandys et al. *J Physiol Pharmacol*. 2008）。また、肥満モデル動物を用いた検討では、Sato らが 5 回/週、6 週間の有酸素性運動トレーニングで血中テストステロン濃度が増加することを明らかにしている（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011）。一方、Hiruntrakul らは若年男性を対象とした 1 回/週、12 週間の有酸素性運動トレーニングで血中テストステロン濃度は変化しないことを報告している（Hiruntrakul et al. *Cent Eur J Public Health*. 2010）。また、Baillot らは、糖尿病患者を対象とした 2 回/週、8 週間の有酸素性運動トレーニングでも血中テストステロン濃度は変化しないことを報告している（Baillot et al. *Horm Metab Res*. 2012）。これらの先行研究から、血中テストステロン濃度の増加には、4 回/週程度の有酸素性運動が必要である可能性が考えられる。本検討では、3 回/週での監視下の有酸素性運動以外に、最低 1 日は同様の運動をするように指導している。これらのことから、栄養バランスのとれたエネルギー摂取量の制限に加えて、定期的な有酸素性運動による身体活動量の増加が、血中テストステロン濃度の増加に関連する可能性が考えられる。

本検討のエネルギー摂取量の変化による分類において、エネルギー摂取量の制限が大きかった群でのみ、血中 HDL コレステロール濃度が有意に増加した。先行研究において、有酸素性運動トレーニングにより血中 HDL コレステロール濃度が増加することが明らかにされている（Kodama et al. *Arch Intern Med.* 2007）。さらに、運動による血中 HDL コレステロールの増加には、1 回あたりの運動時間が重要である可能性が示されている（Kodama et al. *Arch Intern Med.* 2007）。このことから、歩数の増加による身体活動量の増加や、1 回あたりの運動継続時間の違いが血中 HDL コレステロール濃度に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかし、本検討において、エネルギー摂取量の変化が大きかった群と小さかった群における歩数の変化に有意差は認められなかった。また、各個人が 1 回あたりにどのくらい運動を継続したかについては本検討では評価していない。一方で、先行研究において魚油などの不飽和脂肪酸に含まれる docosahexaenoic acid（DHA）の摂取が、血中 HDL コレステロール濃度を上昇させることが報告されている（Morin et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015）。DHA

は、抗動脈硬化作用を有することから（Nestel et al. *Am J Clin Nutr*. 2002）、本検討の食事指導の中で、魚類の摂取を勧めている。このことから、本検討において、エネルギー摂取量が大きい群と小さい群で不飽和脂肪酸などの HDL コレステロールに影響を及ぼす食品の摂取量が異なる可能性がある。しかし、本検討では、各栄養素の摂取量に関するデータを評価していない。そのため、1 回あたりの運動時間や不飽和脂肪酸についての仮説を検証するためには今後の検討が必要であると考えられる。

本検討では、生活習慣改善介入後にエネルギー摂取量および歩数の変化量の中央値で対象者をそれぞれ 2 群に分類し、エネルギー摂取量の低下と身体活動量の増加のどちらが血中テストステロン濃度の増加に強く影響するかについて検討した。その結果、歩数による分類において、歩数の増加量が大きい群でのみ血中テストステロン濃度の有意な増加が認められた。このことから、本検討で対象とした肥満男性において、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には、栄養バランスのとれたエネルギー摂取量の低下に加えて、歩数の増加による身体活動量の増加が強く影響する可能性が示唆された。

5-3. 検討課題 2 のまとめ

検討課題 2 では、「成人肥満男性における生活習慣改善が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」について検討した。5-1 において、肥満男性における 12 週間の生活習慣改善により、中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加することが示された。さらに、生活習慣改善による中心血圧の低下と血中テストステロン濃度の増加には、有意な相関関係が認められた。このことから、肥満男性において、生活習慣改善による中心血圧の低下には血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。

一方、5-2 では、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加に、エネルギー摂取量の低下と身体活動量の増加のどちらが強く影響するかについて検討した。生活習慣改善介入後にエネルギー摂取量および歩数の変化量の中央値で対象者をそれぞれ 2 群に分類し、エネルギー摂取量の低下と身体活動量の増加のどちらが血中テストステロン濃度の増加に強く影響するかについて検討した。その結果、エネルギー摂取量による分類では、介入によりずれも血中テストステロン濃度は変化しなかったが、歩数による分類においては、歩数の増加量が大きい群でのみ血中テストステロン濃度の有意な増加が認められた。これらのことから、本検討で対象とした肥満男性において、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には、栄養バランスの取れたエネルギー摂取量の低下に加え、歩数の増加による身体活動量の増加が強く影響する可能性が示唆された。

第 6 章　　検討課題 3

「成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

6-1.　成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響

6-1-1.　目的

　　　　検討課題 2 において、成人男性における生活習慣改善により中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加することが示された。また、この血中テストステロン濃度の増加には、定期的な有酸素性運動に伴う身体活動量の増加が重要である可能性が示唆された。しかし、成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響については不明である。そこで、本検討では、成人肥満男性において、12 週間の定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討することを目的とした。

6-1-2.　方法

対象者

　　　　本検討では、成人肥満男性 19 名を対象とした。当日の服薬および喫煙のある者、血中テストステロン濃度に影響を及ぼす可能性のある服薬治療を行っている者、測定日前日に激しい運動を行っているもの、測定データに欠損のある者を対象者から除外した。対象者のうち、3 名は降圧剤、脂質改善薬のいずれかの薬剤を服用していた。さらに、対象者のうち、4 名は喫煙習慣のある者であった。ただし、服薬治療中の者は、生活習慣改善介入前後における服薬の条件を変更しないものとした。研究を開始するにあたり、すべての参加者に対し、研究の目的、運動トレーニングの内容、測定の内容について十分に説明し、書面にて

研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学に帰属する倫理委員会の承認を得た上で実施した。

介入方法

・定期的な有酸素性運動

対象者は、筑波大学にて行われた運動教室に 12 週間参加し、監視下にて運動トレーニングを行った。運動教室は、1 回 90 分、週 1-3 回の頻度で行った。運動内容は、ウォーミングアップを 10–15 分間のストレッチにより行い、その後、メインエクササイズとして 40–60 分間のジョギングやウォーキングによる有酸素性運動を行った。運動教室終了時には、クールダウンとして 20–30 分間の自重負荷による筋力トレーニングおよびストレッチを実施した。教室において実施する運動強度は、Borg スケールによる RPE の 12–14 あたりを保つように指導した（Miyaki et al. *Am J Cardiol*. 2009）。また、対象者には、自宅においても運動教室と同様の有酸素性運動を実施するように指導した。

測定項目および測定方法

身長、体重、ウエスト周囲径を測定し、室温を 24–26 °Cの一定温度に保った静かな暗室において 20 分以上の安静を保った後、動脈スティフネスの指標である baPWV および中心血圧の指標である中心収縮期血圧を測定した。その後、肘正中皮静脈から採血を行い、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪を測定した。血中総テストステロン濃度の測定は、CLIA 法を用いた。

統計処理

Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の確認を行った後、介入前後の比較に関しては、対応のある t 検定もしくは Wilcoxon の符号順位検定を用いて検討を行った。また、各因子の関連性については、Pearson の積率相関係数もしくは Spearman の順位相関係数を用いて検討

を行った。統計処理した各測定データ値は、平均値 ± 標準誤差で示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。

6-1-3.　結果

　　対象者の身体的特性および血行動態の変化を Table 6-1 に示す。介入前における対象者の平均の BMI は 28.5 kg/m^2 であり、ウエスト周囲径は 99 cm である。12 週間の有酸素性運動トレーニングにより、歩数は有意に増加した（Table 6-1）。このことから、本検討における定期的な有酸素性運動は、適切に実施されたことが示唆される。これに伴い、介入後において体重、BMI およびウエスト周囲径は有意に低下した（Table 6-1）。インスリンおよび HOMA-IR は、有意に低下したが、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、血糖、最高酸素摂取量には有意な改善が認められなかった。Table 6-2 には、介入前後における血行動態の変化を示す。介入後、心拍数および baPWV は有意に低下したが、上腕収縮期血圧、上腕拡張期血圧、上腕平均血圧には、有意な変化は認められなかった。12 週間の定期的な有酸素性運動により、中心血圧は有意に低下した（Figure 6-1）。一方、血中テストステロン濃度は有意に増加した（Figure 6-2）。介入による中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率には有意な相関関係が認められた（$r = -0.494, P < 0.05$）（Figure 6-3）。さらに、介入による中心血圧と baPWV の変化率には有意な相関関係が認められた（$r = 0.557, P < 0.05$）。また、血中テストステロン濃度とウエスト周囲径（$r = -0.465, P < 0.05$）の変化率にも有意な相関関係が認められた。

Table 6-1. 定期的な有酸素性運動による身体的特性の変化

	介入前			介入後		
年齢 (歳)	47	±	2		-	
身長 (cm)	174	±	1		-	
体重 (kg)	86	±	4	85	±	4*
BMI (kg/m^2)	28.5	±	0.9	28.0	±	0.9*
ウエスト周囲径 (cm)	99	±	3	96	±	3**
総コレステロール (mg/dL)	196	±	8	192	±	7
HDL コレステロール (mg/dL)	55	±	3	54	±	3
LDL コレステロール (mg/dL)	122	±	9	118	±	8
中性脂肪 (mg/dL)	117	±	17	119	±	22
血糖 (mg/dL)	93	±	3	91	±	2
インスリン (μU/ml)	10.6	±	1.8	8.6	±	1.2*
HOMA-IR (IU)	2.5	±	0.4	1.9	±	0.3*
最高酸素摂取量 (ml/min/kg)	33.9	±	1.0	33.5	±	0.4
歩数 (steps/day)	7637	±	712	10552	±	717**

平均 ± 標準誤差. VS. 介入前 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

Table 6-2. 定期的な有酸素性運動による血行動態の変化

	介入前			介入後		
上腕収縮期血圧（mmHg）	133	±	4	129	±	3
上腕拡張期血圧（mmHg）	86	±	2	83	±	2
上腕平均血圧（mmHg）	103	±	3	99	±	2
心拍数（拍/分）	62	±	2	59	±	2**
baPWV（cm/sec）	1267	±	40	1239	±	34*

平均 ± 標準誤差.　VS. 介入前 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

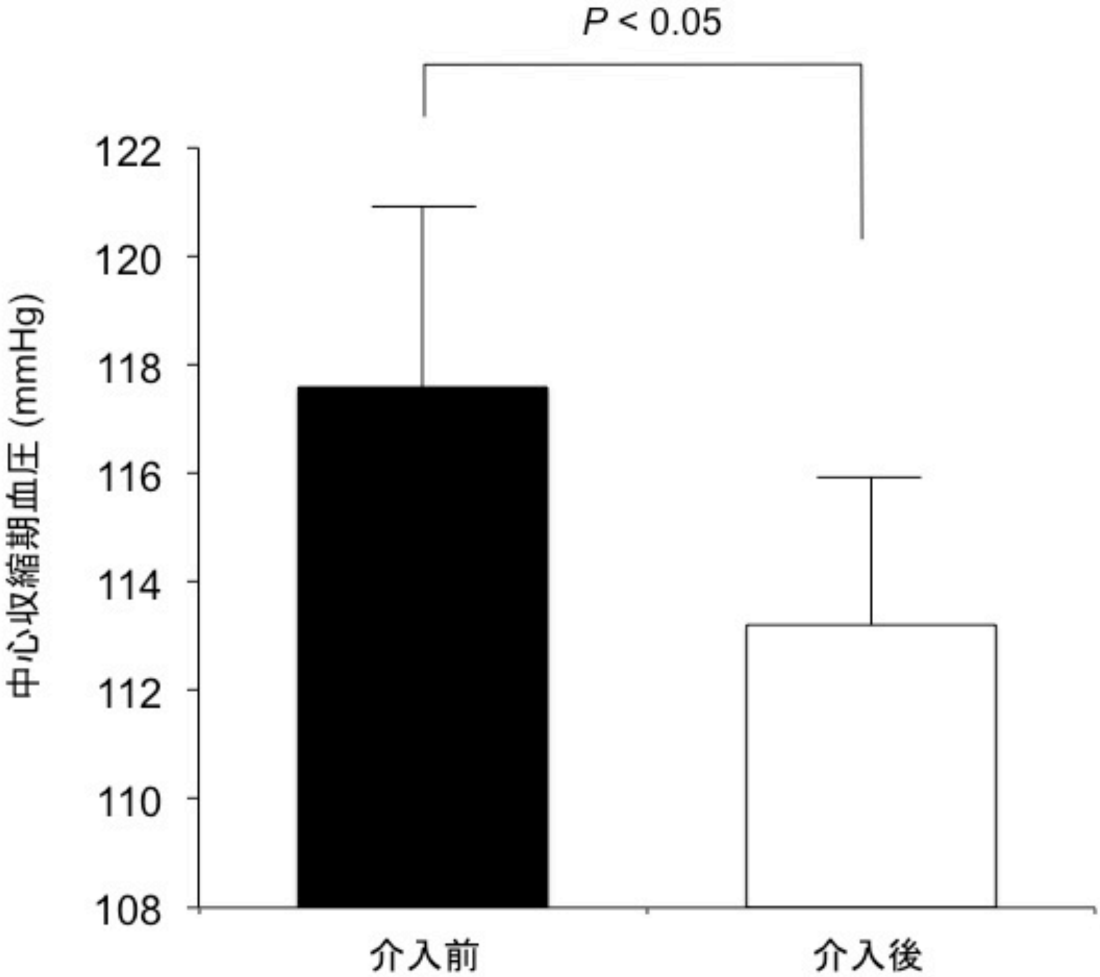


Figure 6-1. 定期的な有酸素性運動による中心血圧の変化

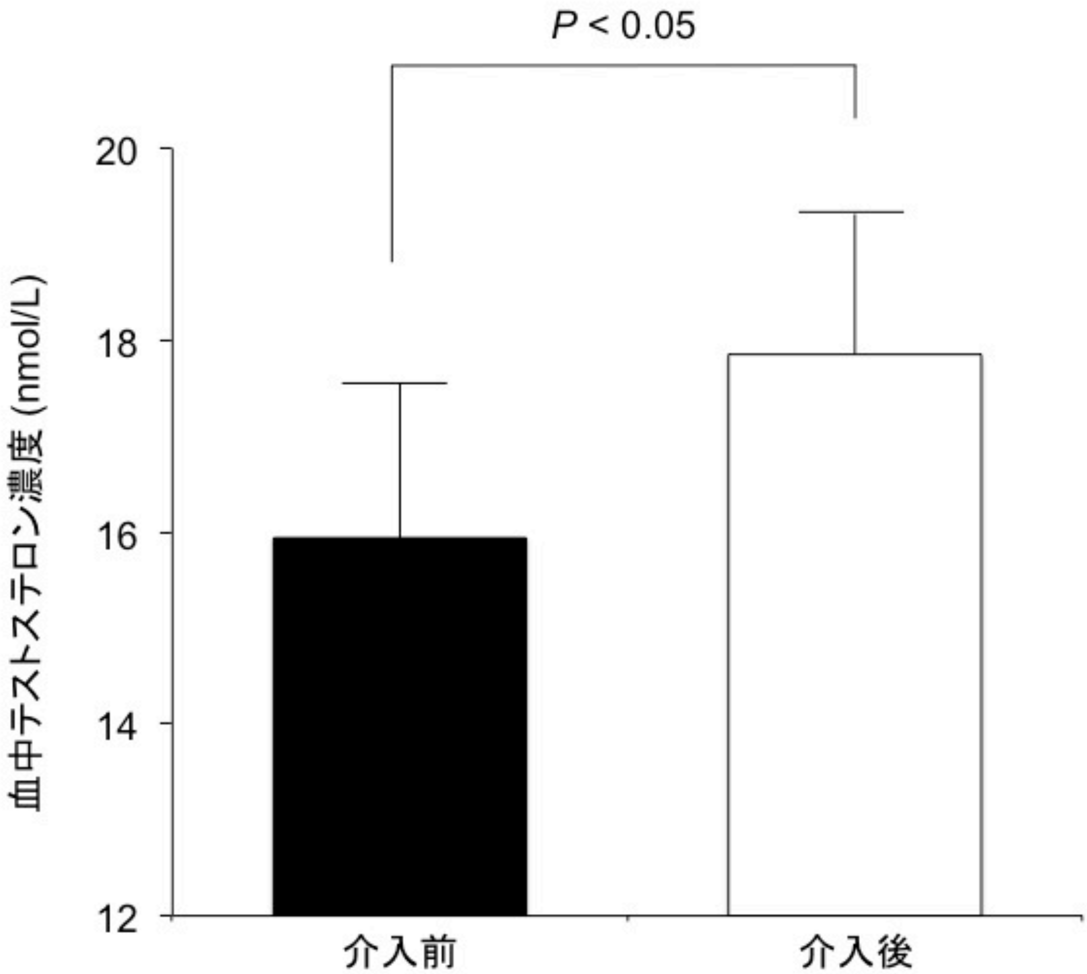


Figure 6-2. 定期的な有酸素性運動による血中テストステロン濃度の変化

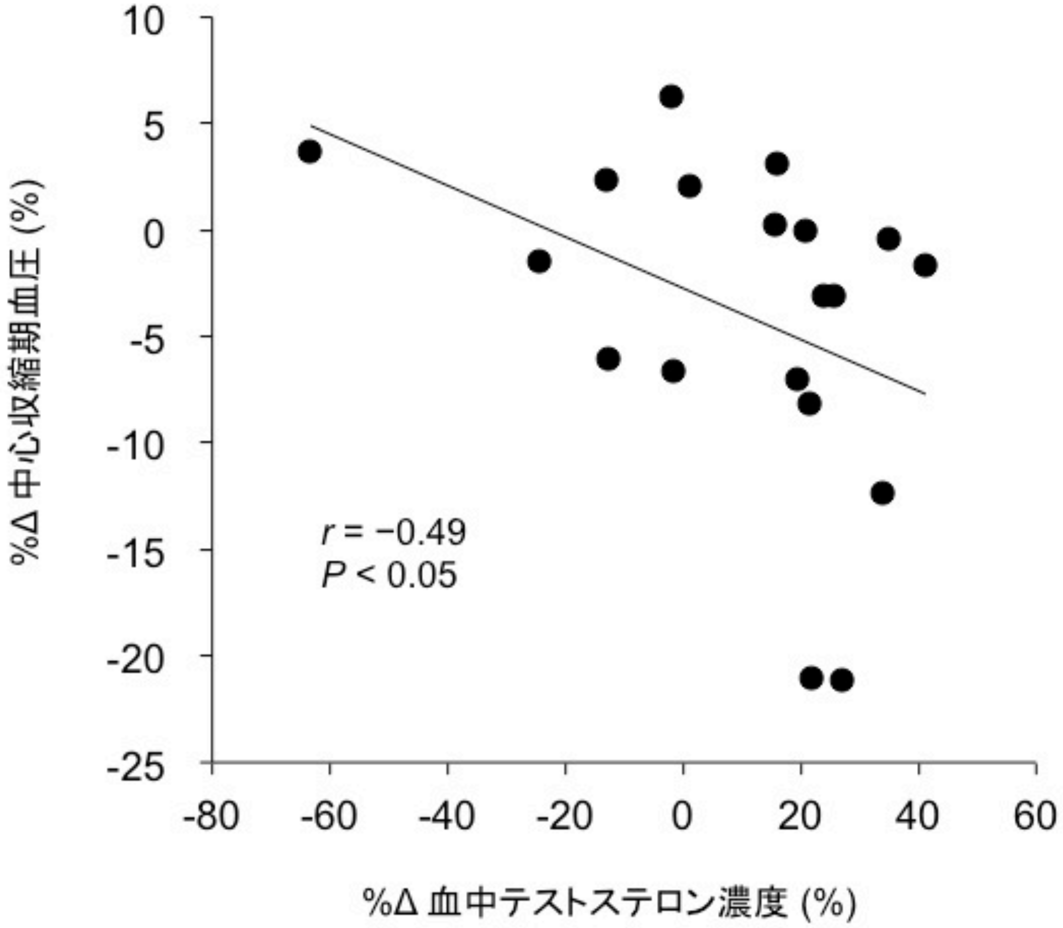


Figure 6-3. 中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率

6-1-4.　考察

本検討では、「成人肥満男性において、12 週間の定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」について検討した。その結果、12 週間の定期的な有酸素性運動により、体重、BMI およびウエスト周囲径は有意に減少した。また、定期的な有酸素性運動により中心血圧は有意に低下し、血中テストステロン濃度は有意に増加した。さらに、中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率には有意な負の相関関係が認められた。これらの結果から、肥満男性において、12 週間の定期的な有酸素性運動により、中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加する可能性が示唆された。

先行研究において、身体活動量の増加や有酸素性運動トレーニングは、血中テストステロン濃度の増加に関連する可能性が示唆されている。しかし、これまでに一致した見解は得られていない。Muller らは、400 名の中高齢男性において、日常の身体活動量が多いほど血中テストステロン濃度は高値を示すことを報告している（Muller et al. *Eur J Endocrinol*. 2003）。また、Grandys らは、健康な若年男性に対する 4 回/週、5 週間の有酸素性運動トレーニングにより、血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Grandys et al. *J Physiol Pharmacol*. 2008）。これらの先行研究の結果から、有酸素性運動トレーニングによる身体活動量の増加は、血中テストステロン濃度を増加させる可能性が考えられる。しかし、Hiruntrakul らは若年男性を対象とした 1 回/週、12 週間の有酸素性運動トレーニングで血中テストステロン濃度が変化しないことを（Hiruntrakul et al. *Cent Eur J Public Health*. 2010）、Baillot らは、糖尿病患者を対象とした 2 回/週、8 週間の有酸素性運動トレーニングで血中テストステロン濃度が変化しないことを報告している（Baillot et al. *Horm Metab Res*. 2012）。これらの先行研究の結果が一致しない可能性として、運動頻度が関連する可能性がある。週に 1 回もしくは 2 回程度の運動では、十分な運動量を確保することができず、血中テストステロン濃度の増加に繋がらない可能性が考えられる。本検討においては、3 回/週程度の運動に加え、自宅においても参加者個人で運動をするように指導しており、このことが血中テストステロン濃度の増加に関連したと考えられる。

実験動物を用いた先行研究において、長期的な有酸素性運動トレーニングは血中テストステロン濃度を増加させる可能性が報告されている。Kimura らは、肥満モデルラットを用いた回転輪による 12 週間の自由運動により血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Kimura et al. *Life Sci*. 2006）。また、Sato らも、肥満モデル動物における 6 週間のトレッドミル走により血中テストステロン濃度が増加することを報告している（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011）。さらに、Sato らは、骨格筋における性ホルモン合成酵素の発現についても検討を行っており、有酸素性運動トレーニングにより骨格筋中の性ホルモン合成酵素の発現量が増加することを明らかにしている（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011）。これらの報告から、長期的な有酸素性運動トレーニングによる血中テストステロン濃度の増加には、性ホルモン合成酵素の発現量の増加が関連する可能性が考えられる。

先行研究において、男性における内臓脂肪の蓄積は、血中テストステロン濃度の低下を引き起こす可能性が示唆されている。（Haffner et al. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993; Svartberg et al. *Eur J Epidemiol*. 2004）。ウエスト周囲径は、内臓脂肪の蓄積を反映するが、本検討において、介入後にウエスト周囲径が有意に低下した。さらに、血中テストステロン濃度とウエスト周囲径の変化率には有意な関連が認められた。このことから、定期的な有酸素性運動による血中テストステロン濃度の増加には、ウエスト周囲径の減少に伴う内臓脂肪の低下が関連する可能性が考えられる。

これまでの研究で、テストステロンは、降圧作用、血管拡張作用、抗炎症作用、糖代謝および脂質代謝の調節に関与し、心血管保護作用を有することが示唆されている（Traish et al. *Int J Clin Pract*. 2014; Webb et al. *Circulation*. 1999; Malkin et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; Simon et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997）。実際に、Traish らは、血中テストステロン濃度の低下した男性を対象とした検討において、正常な生体において産生しうる生理学的濃度範囲内の外因性テストステロン投与により上腕血圧が低下することを報告している（Traish et al. *Int J Clin Pract*. 2014）。本検討においても、12 週間の定期的な有酸素性運動により血中テストステロン濃度は増加し、定期的な有酸素性運動による中心血圧の低下と有意な相関関

係が認められた。このことから、本検討において、中心血圧が低下したメカニズムの一部に血中テストステロン濃度の増加が関連している可能性が考えられる。

本検討において、12 週間の定期的な有酸素性運動により中心血圧が低下したメカニズムには、動脈スティフネスの低下も関連している可能性が考えられる。中心血圧は動脈スティフネスの影響を強く受けることが明らかにされており、先行研究において、血管拡張薬により動脈スティフネスが低下すると、その結果として、中心血圧が低下することが報告されている（Takazawa et al. *Hypertens Res*. 2007）。一方、Miyaki らは肥満男性における 12 週間の有酸素性運動トレーニングにより動脈スティフネスが低下することを報告している（Miyaki et al. *Am J Cardiol*. 2009）。本検討においても 12 週間の定期的な有酸素性運動により動脈スティフネスの指標である baPWV が有意に低下した。さらに、中心血圧と baPWV の変化には有意な相関関係が認められた。このことから、定期的な有酸素性運動による動脈スティフネスの低下が中心血圧の低下を生じた可能性が示唆される。

本検討において、成人肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動により、中心血圧は低下し血中テストステロン濃度は増加した。さらに、定期的な有酸素性運動による中心血圧の低下と血中テストステロン濃度の増加には、有意な相関関係が認められた。これらのことから、成人肥満男性において、定期的な有酸素性運動による中心血圧の低下には血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。

6-2. 肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングが血中・組織中のテストステロン濃度およびテストステロン合成・代謝酵素に及ぼす影響

6-2-1. 目的

検討課題 2 および検討課題 3 の 1 つ目において、肥満男性における血中テストステロン濃度の増加には、身体活動量の増加が重要である可能性が示唆された。しかし、定期的な有酸素性運動による身体活動量の増加が、血中テストステロン濃度を増加させるメカニズムは不明である。そこで、本検討では、肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングが、血中・組織中のテストステロン濃度およびテストステロン合成酵素、代謝酵素に及ぼす影響について検討することを目的とした。

6-2-2. 方法

モデル動物

動物は、16 匹のオス OLETF（Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty）ラットを用いた。先行研究において、OLETF ラットは、生後 25 週齢前後で糖尿病を発症するとされている肥満・糖尿病モデルラットである（Kawano et al. *Diabetes*. 1992）。なお、本研究は、筑波大学に帰属する動物実験委員会の承認を得た上で実施した。

実験プロトコル

5 週齢で OLETF ラットを購入し（日本 SLC）、12 週齢まで通常飼育を行った。その後、ランダムに有酸素性運動トレーニング群（n = 8）とコントロール群（n = 8）に分け、20 週齢まで飼育した。12 週齢から 8 週間実施した有酸素性運動トレーニングはトレッドミル（KN-7: 夏目製作所）を用いて行った。3 日間の慣らし運動後（10-15 m/min）、60 分間の有酸素性運動を週に 5 日の頻度で実施した（25 m/min）（Sato et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011）。運動期間終了後、麻酔下にて体重を計測し開腹した（最後の運動から 48 時間以上の

休息時間を設けている)。開腹後、心臓から採血を行い、各臓器を摘出した。摘出した各臓器は、臓器重量の測定後、速やかに液体窒素で凍結し、−80 ℃で保存した。動物は、筑波大学動物実験取扱規定に準じた飼育管理を施し、自由摂食、自由飲水とした。飼育室は室温 24 ℃、相対湿度 50 %、光周期を明期 12 時間（8:00〜20:00）とした。

血中テストステロン濃度

血液は 4 ℃、3000 rpm で 15 分間の遠心分離を行い、血清を採取した。血清サンプルは分析まで−80 ℃で保存した。血中総テストステロン濃度は、市販の EIA キット（R&D）を用いてにて測定した。

精巣・脂肪テストステロン濃度

市販の EIA キット（R&D）を用いて、精巣における組織中テストステロン濃度を測定した。精巣から抽出したタンパクを希釈液で 40 倍に希釈し分析を行った。分析後の値をタンパク濃度で補正し、精巣中テストステロン濃度を算出した。

ウエスタンブロッティング

各組織から抽出したタンパクを用いてウエスタンブロッティングを行った。精巣における 17β-HSD は、一次抗体にマウスモノクローナル抗体（Abnova）（1:1000）およびマウス β-actin（Santa Cruz）（1:1000）、二次抗体はそれぞれ抗マウス抗体（Santa Cruz）（1:10000）および抗マウス抗体（GE Healthcare）（1:4000）を用いて検討した。また、脂肪における P450 aromatase は、一次抗体にマウスモノクローナル抗体（Serotec）（1:1000）およびマウス α-tubulin（Cell Signaling）（1:1000）、二次抗体はそれぞれ抗マウス抗体（Santa Cruz）（1:4000）および抗マウス抗体（GE Healthcare）（1:4000）を用いて検討した。各タンパクの発現量は、ウエスタンブロットイメージングシステム（C-DiGit; LI-COR 社）を用いてバンドの撮影および計測を行った。

統計処理

Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の確認を行った後、対応のない t 検定もしくはマン・ホイットニー検定を用いて検討を行った。各因子の関連性については、ピアソンの積率相関係数もしくはスピアマンの順位相関係数を用いて検討を行った。統計処理した各測定データ値は、平均値 ± 標準誤差で示し、統計学的有意水準は 5 %未満とした。

6-2-3. 結果

運動群およびコントロール群の摂食量の変化を Figure 6-4-A に、体重の変化を Figure 6-4-B に示す。5 週齢から 12 週齢までの摂食量および体重に有意な群間差は認められないが、13 週齢以降は運動群が有意に低値を示した。Table 7-1 には、両群の各組織重量を示す。心臓、腓腹筋、ヒラメ筋の重量は運動群で有意に高値を示した。一方、脂肪の重量は運動群で有意に低値を示した。血中テストステロン濃度は運動群で有意に高値を示した（Figure 6-5）。また、Figure 6-6 には精巣テストステロン濃度を、Figure 6-7 には精巣における 17β-HSD の発現量を示す。精巣において、運動群のテストステロン濃度はコントロール群に比べて有意に高値であり、テストステロンの合成酵素である 17β-HSD の発現量も運動群で有意に高値を示した。一方、脂肪における P450 aromatase の発現量は、コントロール群に比べて運動群で有意に低値を示した（Figure 6-8）。血中テストステロン濃度と精巣における組織中テストステロン濃度には有意な相関関係が認められ（$r = 0.511, P < 0.05$）、精巣における組織中テストステロン濃度と 17β-HSD の発現量には有意な相関関係が認められた（$r = 0.567, P < 0.05$）。

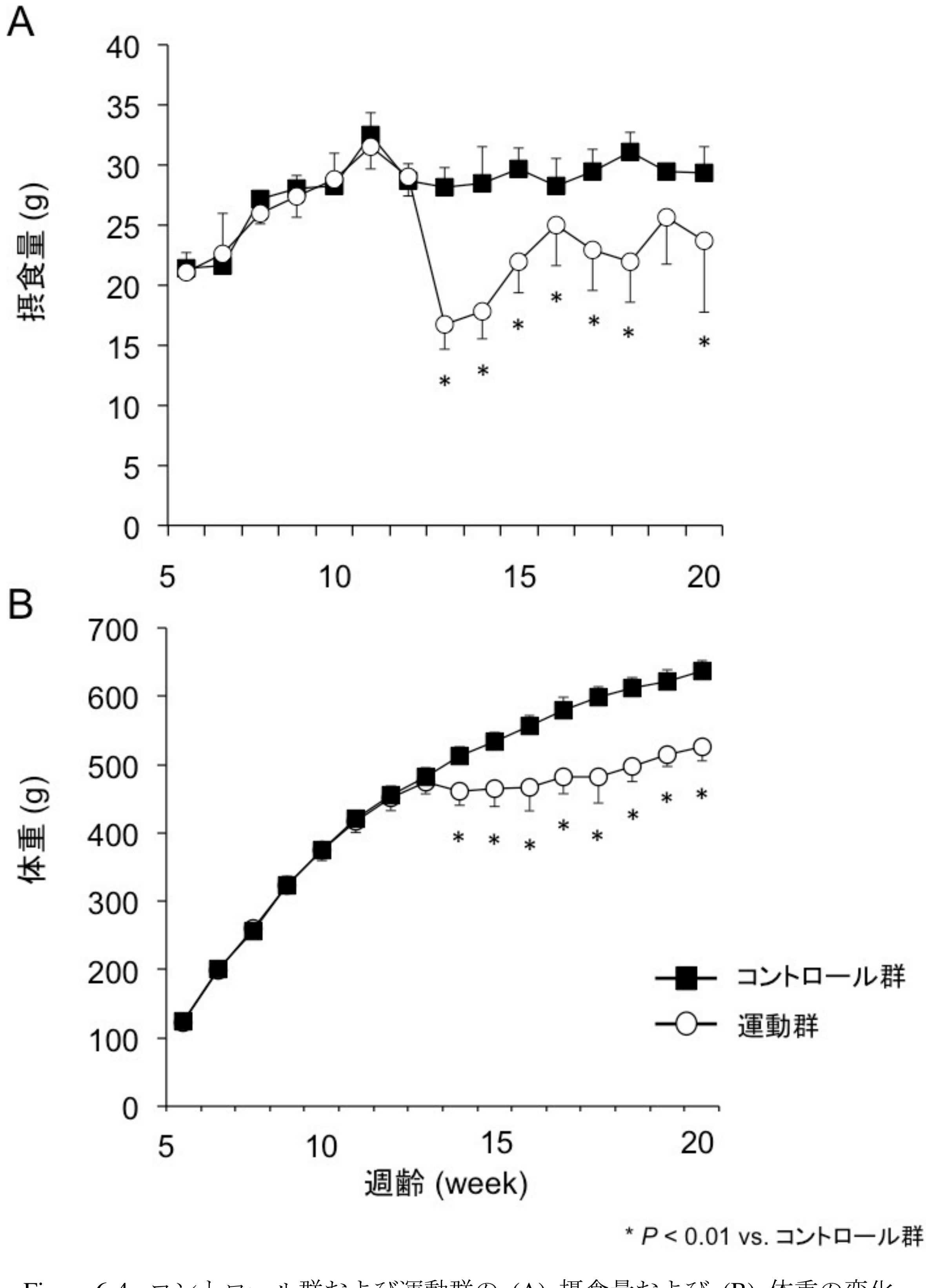


Figure 6-4. コントロール群および運動群の (A) 摂食量および (B) 体重の変化

Table 6-3.　各組織重量の比較

	コントロール群			運動群		
心臓 (mg/body mass)	2.20	±	0.04	2.65	±	0.11**
精巣 (g)	3.46	±	0.16	3.34	±	0.18
脂肪 (g)	30.15	±	3.60	12.37	±	3.17**
腓腹筋 (mg/body mass)	8.83	±	0.41	10.97	±	0.42**
ヒラメ筋 (mg/body mass)	0.69	±	0.03	0.82	±	0.08**

平均 ± 標準偏差.　VS. コントロール群 ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

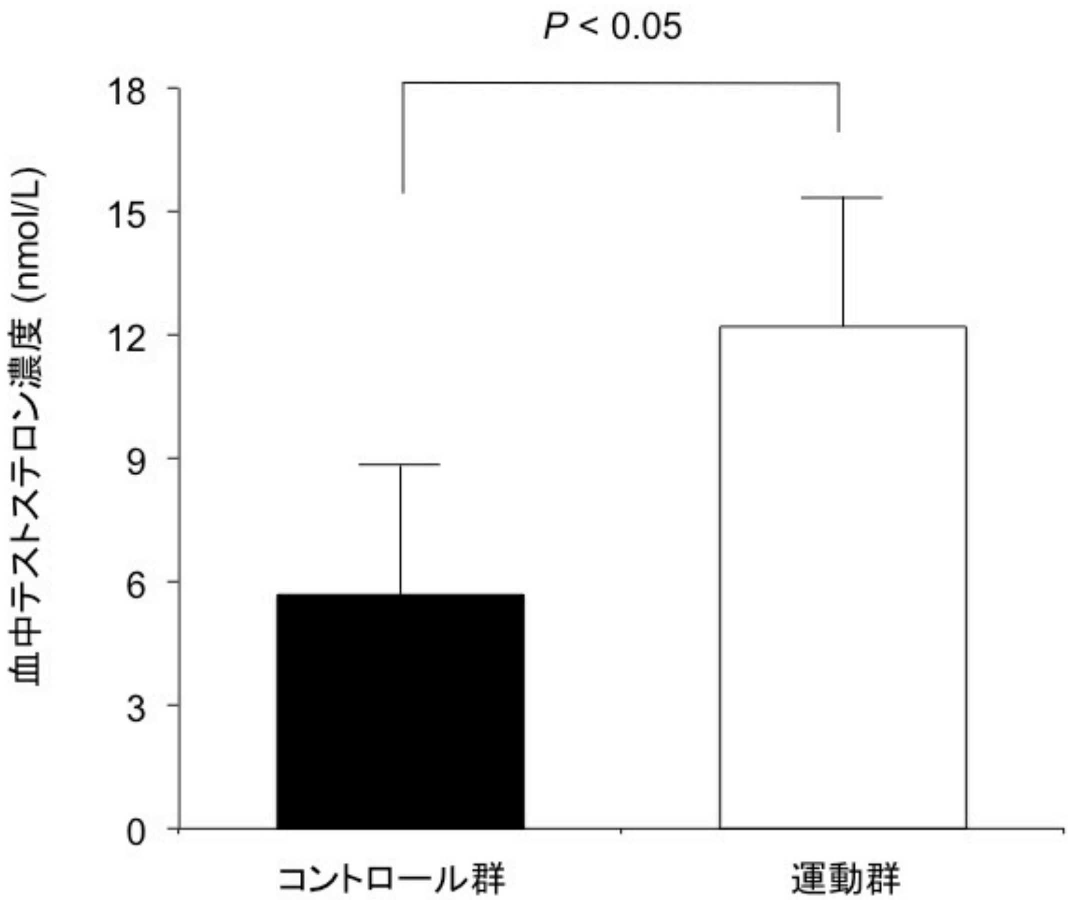


Figure 6-5. コントロール群および運動群の血中テストステロン濃度

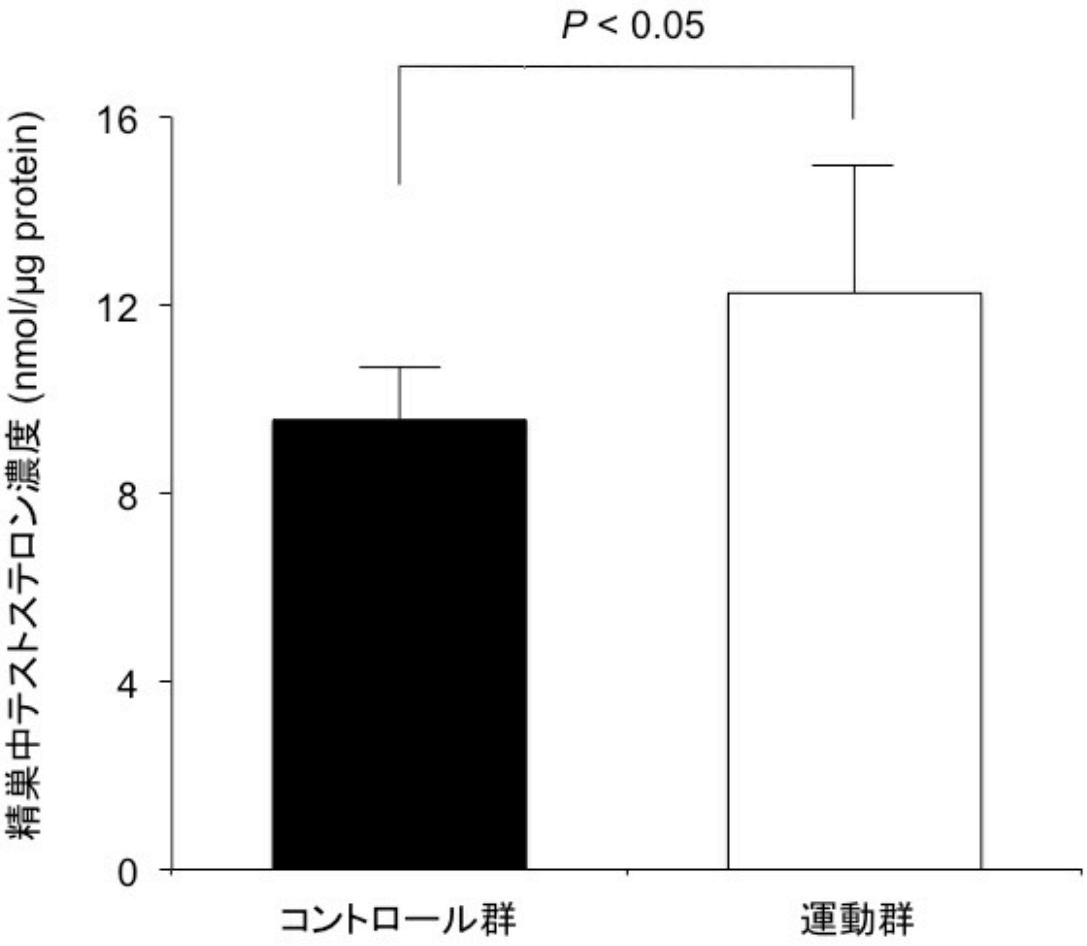


Figure 6-6. コントロール群および運動群の精巣中テストステロン濃度

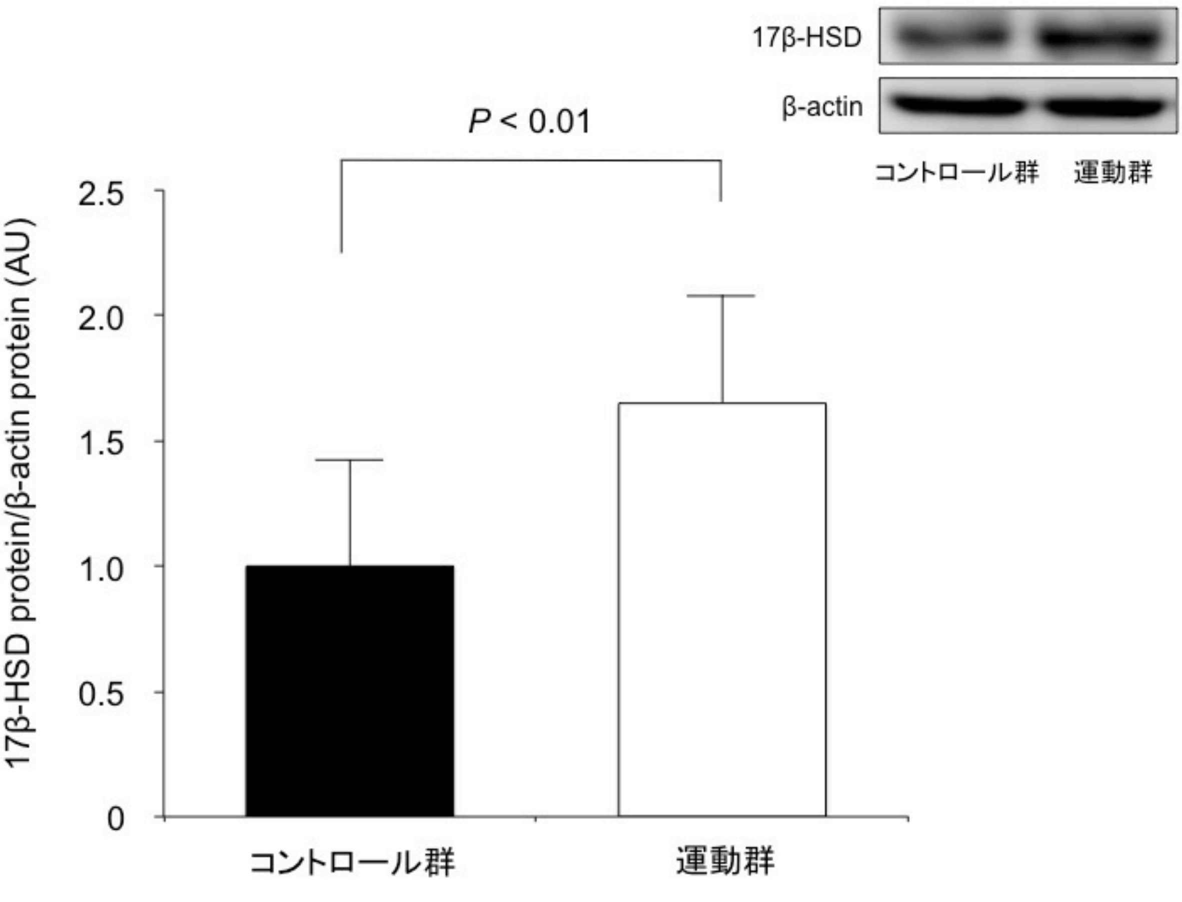


Figure 6-7. コントロール群および運動群の精巣における 17β-HSD の発現量

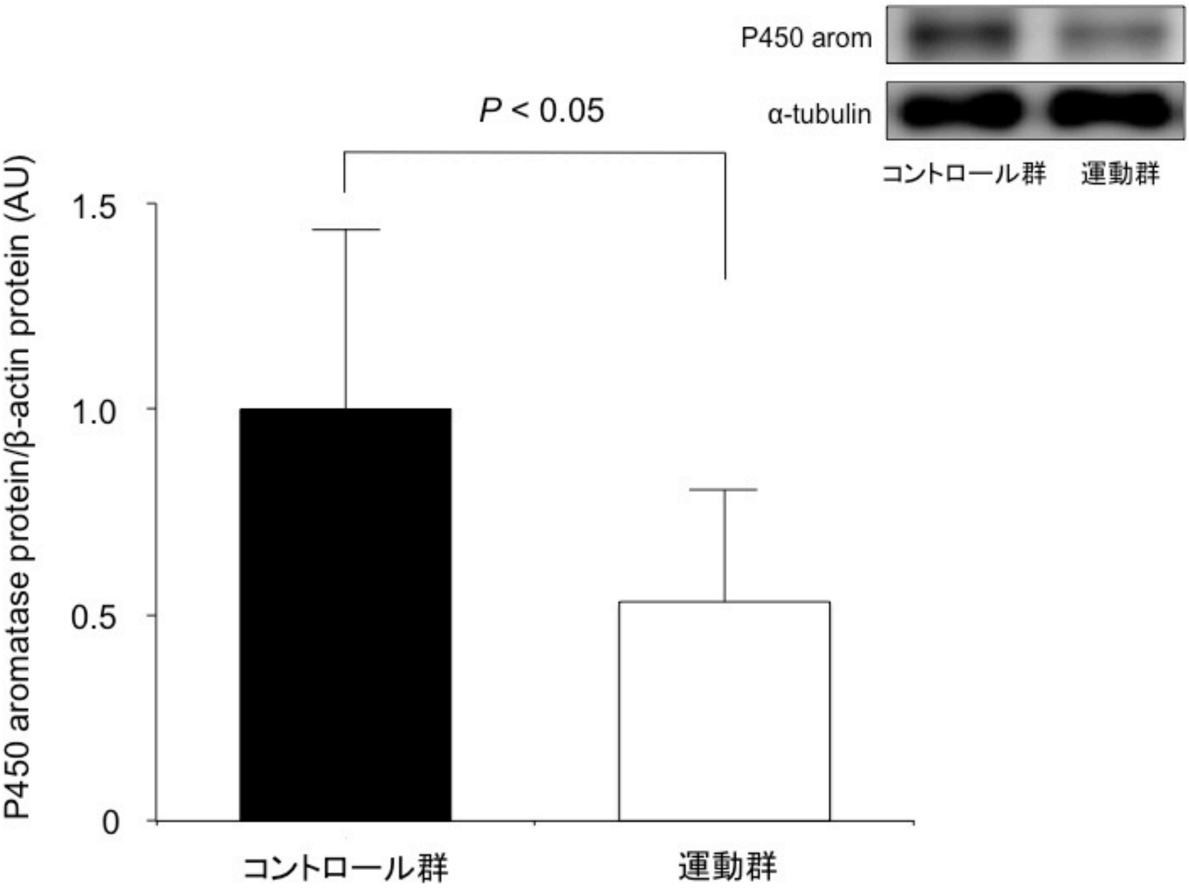


Figure 6-8. コントロール群および運動群の脂肪における P450 aromatase の発現量

6-2-4.　考察

本検討では、「肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングが、血中・組織中のテストステロン濃度およびテストステロン合成酵素、代謝酵素に及ぼす影響」について検討した。その結果、8 週間の有酸素性運動トレーニング後に、運動群において血中テストステロン濃度および精巣テストステロン濃度が有意に高値を示した。さらに、テストステロン合成酵素である 17β-HSD の発現量は運動群の精巣で高値を示し、テストステロン代謝酵素である P450 aromatase の発現量は運動群の脂肪で低値を示した。これらの結果から、肥満モデルラットにおける 8 週間の有酸素性運動トレーニングにより、血中テストステロン濃度は運動群においてコントロール群よりも高値を示すことが明らかにされた。また、そのメカニズムとして、運動群における精巣でのテストステロン合成酵素の発現量が高値を示したこと、および脂肪でのテストステロン代謝酵素の発現量が低値を示したことが関連すると考えられる。

血中のテストステロンは、その 95 %以上が精巣から産生される。精巣のライディッヒ細胞におけるテストステロン合成には、テストステロン合成酵素である 17β-HSD が関連する（Payne et al. *Biol Reprod*. 1995）。先行研究において、精巣での 17β-HSD 発現が低下することにより、ライディッヒ細胞でのテストステロン合成機能が低下することが明らかにされている（Saradha et al. *Toxicology*. 2008）。この精巣における 17β-HSD の発現を低下させる要因として、高脂肪食による肥満や炎症性因子の増加、酸化ストレスの増加が挙げられる（Li et al. *Toxicol Lett*. 2013; Ghosh et al. *Reprod Toxicol*. 2002; Sadasivam et al. *Neurosci Res*. 2014）。本研究で対象としている肥満の状態では、炎症性因子や酸化ストレスが増加していることから（Pou et al. *Circulation*. 2007; Furukawa et al. *J Clin Invest*. 2004）、肥満に伴う血中テストステロン濃度の低下には、精巣におけるテストステロン合成酵素の発現量の低下が関連する可能性が考えられる。一方、有酸素性運動トレーニングは、体重の減少（*Am J Cardiol*. 2009）や炎症性因子の低下（Kondo et al. *Endocr J*. 2006）、酸化ストレスの低下（Elosua et al. *Atherosclerosis*. 2003）に関連することが報告されている。実際に、本検討においても運動群でコントロール群に比

べて体重が有意に低値を示し、精巣における 17β-HSD の発現量は高値を示した。これらのことから、本検討において、肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングにより、運動群での血中テストステロン濃度が高値を示した要因として、精巣における 17β-HSD の発現量が多かったことが関連すると考えられる。

肥満者の特徴の一つに慢性炎症が挙げられる（Inadera et al. *Int J Med Sci*. 2008）。いくつかの先行研究において、このような炎症性因子の増加は脂肪細胞におけるアロマターゼの発現量を増加させることが明らかにされており（Morris et al. *Cancer Prev Res*. 2011; Subbaramaiah et al. *Cancer Discov*. 2012; Polari et al. *Mol Cell Endocrinol*. 2015）、アロマターゼの増加は血中テストステロン濃度の低下を引き起こすと考えられている（Tajar et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012）。一方、Subbaramaiah らは、肥満マウスにおける炎症の抑制はアロマターゼの発現量を低下させる可能性を示唆しており（Subbaramaiah et al. *Cancer Prev Res*. 2013）、deRonde らは、テストステロン濃度の低下した肥満男性に対するアロマターゼ阻害薬の投与により、血中テストステロン濃度が増加することを報告している（de Ronde et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011）。これまでに、有酸素性運動トレーニングは炎症性因子を低下させることが報告されていることから（Bruun et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; Kondo et al. *Endocrine J*. 2006）、有酸素性運動による炎症性因子の低下がアロマターゼの発現量を低下させる可能性が考えられる。実際に、本検討において、8 週間の有酸素性運動トレーニングを実施した運動群では、コントロール群に比べて脂肪細胞での P450 aromatase の発現量が低値を示した。これらのことから、本検討において、運動群で血中テストステロン濃度が高値を示した要因には、運動群における脂肪細胞でのアロマターゼ発現量が低かったことが関連すると考えられる。

精巣でのテストステロン産生は、視床下部からのからの GnRH および脳下垂体からの LH の刺激により調節される。肥満者では、血中のレプチンやインスリン、女性ホルモンであるエストラジオール濃度が増加しているが（Colangelo et al. *Diabetes Care*. 2009）、これらは GnRH および LH を低下させテストステロン濃度の低下を引き起こすことが明らかにさ

れている（Jones. *Pract Diab Int*. 2007）。一方、先行研究において、有酸素性運動トレーニングは血中のインスリン濃度やレプチン濃度を低下させることが報告されている（O'Leary et al. *J Appl Physiol*. 2006; Hickey et al. *Am J Physiol*. 1997）。さらに、本検討において、肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングにより、エストラジオールの合成に関連するアロマターゼの発現量が低下したことらか、血中エストラジオール濃度は低下した可能性が示唆される。これらのことから、有酸素性運動トレーニングによる血中テストステロン濃度の増加には、血中のレプチン、インスリンおよびエストラジオール濃度の低下による GnRH および LH の増加が関連する可能性が推察される。

本検討では、運動群において、13 週齢以降に摂食量および体重が有意に低値を示したが、これには運動による食欲の抑制が関連している可能性が考えられる。食欲の調節には様々な因子が関連するが、主に消化管から分泌される Peptide YY（PYY）や Glucagon-like peptide-1（GLP-1）などのホルモンは、食欲を抑制する作用を有する事が明らかにされている（Batterham et al. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; Batterham et al. *N Engl J Med*. 2003; Kreymann et al. *Lancet*. 1987）。また、これらのホルモンは、健常者および肥満者において有酸素性運動後に増加することが明らかにされている（Martins et al. *J Endocrinol*. 2007; Ueda et al. *J Endocrinol*. 2009）。このことから、本検討において、摂食量が運動群で低値を示した理由には食欲抑制作用を有する消化管ホルモンの増加が関連する可能性が推察される。一方、先行研究において、摂食量の低下は血中テストステロン濃度に影響を及ぼさない可能性が示唆されている。Kimura らは、OLETF ラットにおける摂食量の制限（コントロール群の 70 %に制限）は、血中テストステロン濃度を増加させないことを報告している（Kimura et al. *Life Sci*. 2006）。本検討において、13 週齢以降の運動群の平均摂食量（20.0 g/匹）は、コントロール群の平均摂食量（29.3 g/匹）の約 70 %である。このことから、本検討において、運動群での摂食量の低下は血中テストステロン濃度に影響を及ぼしていない可能性が考えられる。

本検討において、肥満モデルラットにおける 8 週間の有酸素性運動トレーニングにより、運動群でコントロール群に比べて血中および精巣中のテストステロン濃度が有意に高

値を示した。また、運動群において、精巣での 17β-HSD の発現量がコントロール群に比べて有意に高値であり、脂肪での P450 aromatase の発現量が有意に低値であった。これらの結果から、肥満モデルラットにおける 8 週間の有酸素性運動トレーニングにより、血中テストステロン濃度は運動群においてコントロール群よりも高値を示すことが明らかにされた。また、そのメカニズムとして、運動群における精巣でのテストステロン合成酵素の発現量が高値を示したこと、および脂肪でのテストステロン代謝酵素の発現量が低値を示したことが関連すると考えられる。

6-3. 検討課題 3 のまとめ

検討課題 3 では、「成人肥満男性において、定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」について検討した。6-1 において、成人肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動により、体重、BMI およびウエスト周囲径は有意に減少した。また、定期的な有酸素性運動により中心血圧は有意に低下し、血中テストステロン濃度は有意に増加した。さらに、中心血圧と血中テストステロン濃度の変化率には有意な負の相関関係が認められた。これらの結果から、肥満男性において、12 週間の定期的な有酸素性運動により、中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加する可能性が示唆された。

一方、6-2 では、定期的な有酸素性運動により血中テストステロン濃度が増加するメカニズムを明らかにするために「肥満モデルラットにおける有酸素性運動トレーニングが、血中・組織中のテストステロン濃度およびテストステロン合成酵素、代謝酵素に及ぼす影響」について検討した。その結果、8 週間の有酸素性運動トレーニング後に、運動群において血中テストステロン濃度および精巣テストステロン濃度が有意に高値を示した。さらに、テストステロン合成酵素である 17β-HSD の発現量は運動群の精巣で高値を示し、テストステロン代謝酵素である P450 aromatase の発現量は運動群の脂肪で低値を示した。これらの結果から、肥満モデルラットにおける 8 週間の有酸素性運動トレーニングにより、血中テストステロン濃度は運動群においてコントロール群よりも高値を示すことが明らかにされた。また、そのメカニズムとして、運動群における精巣でのテストステロン合成酵素の発現量が高値を示したこと、および脂肪でのテストステロン代謝酵素の発現量が低値を示したことが関連すると考えられる。

第 7 章　　総合討論

・本研究の目的および仮説

　　本博士論文では、「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討すること」および「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関連するか否かについて検討すること」を目的とした。また、本博士論文の仮説は「成人肥満男性における生活習慣改善（食習慣改善と定期的な有酸素性運動の併用）による減量は、血中テストステロン濃度の増加を引き起こす。この血中テストステロン濃度の増加は、中心血圧を低下させるメカニズムに関連する」であり、この仮説を検証するために以下の 3 つの検討を行った。

・本研究で得られた成果

【検討課題 1】

「成人男性における肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

　　検討課題 1 では、成人肥満男性における肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響について横断的に検討した。その結果、中心血圧は肥満指標の BMI やウエスト周囲径と有意な正の相関関係を示した。また、血中テストステロン濃度は肥満指標の BMI やウエスト周囲径と有意な負の相関関係を示した。これらの結果から、日本人成人男性において肥満度の増加により中心血圧は上昇すること、および血中テストステロン濃度は低下することが明らかにされた。

【検討課題 2】

「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

　　検討課題 1 において、成人男性における肥満度の増加は中心血圧の上昇および血中

テストステロン濃度の低下をもたらす可能性が示された。しかし、成人肥満男性における生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響は不明であった。さらに、肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関連するかについても不明であった。そこで、検討課題 2 では、日本人成人肥満男性を対象とし、12 週間の生活習慣改善プログラム（食習慣改善および定期的な有酸素性運動）が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討した。その結果、12 週間の生活習慣改善により、中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加した。さらに、血中テストステロン濃度の増加と中心血圧の低下には、有意な関連が認められた。これらの結果から、肥満男性における 12 週間の生活習慣改善により血中テストステロン濃度は増加し、生活習慣改善による中心血圧の低下には血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示された。また、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には、栄養バランスの取れたエネルギー摂取量の低下に加え、歩数の増加による身体活動量の増加が重要である可能性が示唆された。

【検討課題 3】

「成人肥満男性における定期的な有酸素性運動が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響」

　　　　検討課題 2 において、12 週間の生活習慣改善により中心血圧は低下することを確認し、血中テストステロン濃度は増加することを明らかにした。さらに肥満男性における生活習慣改善が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関与する可能性を示した。また、生活習慣改善の方法として用いた食習慣改善と定期的な有酸素性運動のうち、血中テストステロン濃度の増加には身体活動量の増加が重要である可能性が示唆された。しかし、成人肥満男性における定期的な有酸素性運動単独の効果が中心血圧と血中テストステロン濃度に及ぼす影響については不明であった。そこで、検討課題 3 では、日本人成人肥満男性を対象とした 12 週間の定期的な有酸素性運動が、中心血圧および血中テスト

ステロン濃度に及ぼす影響について検討した。その結果、成人肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動により、中心血圧は低下し、血中テストステロン濃度は増加した。さらに、中心血圧の低下と血中テストステロン濃度の増加には有意な関連が認められた。これらの結果から、成人肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動により中心血圧は低下し血中テストステロン濃度は増加する可能性が示唆された。さらに、有酸素性運動運動トレーニングによる中心血圧の低下には、血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。

一方で、定期的な有酸素性運動による身体活動量の増加が、血中テストステロン濃度を増加させるメカニズムは不明であった。そこで、肥満モデルラットを用いて 8 週間の有酸素性運動トレーニングを実施し、同期間トレーニングを行わないコントロール群との比較を行った。その結果、8 週間の有酸素性運動トレーニング後に、運動群において血中テストステロン濃度および精巣テストステロン濃度が有意に高値を示した。さらに、テストステロン合成酵素である 17β-HSD の発現量は運動群の精巣で高値を示し、テストステロン代謝酵素である P450 aromatase の発現量は運動群の脂肪で低値を示した。これらの結果から、肥満モデルラットにおける 8 週間の有酸素性運動トレーニングにより、血中テストステロン濃度は運動群においてコントロール群よりも高値を示すことが明らかにされた。また、そのメカニズムとして、運動群における精巣でのテストステロン合成酵素の発現量が高値を示したこと、および脂肪でのテストステロン代謝酵素の発現量が低値を示したことが関連すると考えられる。

・本研究の意義および今後の課題

検討課題 1 において肥満度が中心血圧および血中テストステロン濃度に及ぼす影響について横断的に検討した。これまでに、いくつかの先行研究において、肥満度の増加により中心血圧が上昇することや血中テストステロン濃度が低下することが報告されている。しかし、それらの先行研究は欧米人を対象としたものが多く、対象者の人種や肥満の程度な

どの特徴が様々であり、日本人においても同様の結果が得られるかは不明であった。本検討では、我が国の成人男性を対象としており、日本人成人男性においても先行研究と同様の結果が得られた。これらの結果は、我が国における臨床的なデータとして重要であると考えられる。一方、本横断的検討の対象者数は 100 名未満であり、対象者数が少ない点が限界であると考えられる。また、本検討では成人男性のみを対象としており、女性を対象とした場合に同様の結果が得られるかは不明であり、今後の検討課題である。

検討課題 2 では、日本人肥満男性を対象として 12 週間の食習慣改善と定期的な有酸素性運動による生活習慣改善を実施した。これまでの先行研究では、肥満男性における減量介入が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については一致した見解が得られていなかった。また、日本人男性を対象とした検討はなく、日本人成人肥満男性において、生活習慣改善が血中テストステロン濃度に及ぼす影響については一切明らかにされていなかった。さらに、血中テストステロン濃度と心血管疾患の危険因子との関連について、生活習慣改善前後での関連などの縦断的な検討は報告されていなかった。これらのことから、本検討は日本人の成人肥満男性を対象とした初めての検討であるとともに、生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度と心血管疾患との関連を明らかにした初めての研究であることから、臨床的意義が非常に大きいと考えられる。また、検討課題 2 では、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には、栄養バランスのとれたエネルギー摂取量の低下に加え、身体活動量の増加が重要である可能性を示唆した。このことは、肥満者における減量指導の際の定期的な有酸素性運動の重要性を示すデータとなり得ると考えられる。

検討課題 3 では、日本人肥満男性を対象として、12 週間の定期的な有酸素性運動を実施した。本検討は、日本人肥満男性における 12 週間の定期的な有酸素性運動により、血中テストステロン濃度が増加することを示した初めての検討である。また、定期的な有酸素性運動による中心血圧の低下に、血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性を示唆した初めての検討でもある。このことから、本検討は、肥満者における定期的な有酸素性運動の重要性を示すデータであり、その臨床的意義は非常に高いと考えられる。また、本検討で

は肥満モデル動物を用いて定期的な有酸素性運動が血中テストステロン濃度を増加させるメカニズムについても検討した。その結果、定期的な有酸素性運動により血中テストステロン濃度が増加するメカニズムには、精巣でのテストステロン合成酵素の発現量の増加および脂肪でのテストステロン代謝酵素の発現量の低下が関連する可能性が示唆された。本検討は、モデル動物を用いているため直接ヒトに応用可能な検討ではないが、肥満者における運動療法の確立に寄与する貴重なデータとなり得ると考えられる。

本博士論文の全体の目的は、「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討すること」および「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の変化が関連するか否かについて検討すること」であった。本研究により、①「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量により血中テストステロン濃度が増加する可能性」、②「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量により中心血圧の低下に血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性」が示された。さらに、③「成人肥満男性において、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には身体活動量の増加が重要である可能性」、④「成人肥満男性における定期的な有酸素性運動により血中テストステロン濃度が増加する可能性」、⑤「成人肥満男性において、定期的な有酸素性運動による中心血圧の低下に血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性」、⑥「有酸素性運動トレーニングによる血中テストステロン濃度の増加には、精巣のテストステロン合成酵素の増加および脂肪のテストステロン代謝酵素の低下が関連する可能性」が示された。このような本研究成果は、我が国だけでなく世界的にも非常に貴重なデータであり、肥満者における減量指導、運動療法の確立に寄与する研究であると考える。

本研究では、肥満者における食習慣改善単独による減量介入を実施していないため、有酸素性運動トレーニング単独と食習慣改善単独の効果を比較検討することができていない。また、近年、「サルコペニア肥満」という言葉があるように、肥満者における筋量の低下も問題視されている。今後は、食習慣改善単独の減量介入や筋力トレーニングを含めた減量介入

などを実施し、肥満者の状態に合わせた減量プログラムの確立が必要であると考えられる。また、本検討は成人男性のみを対象としている。そのため、幼児の肥満や女性の肥満については一切検討を行うことができていない。今後は、対象者の範囲をさらに広げた研究を実施する必要があると考えられる。

第 9 章　　結論

本博士論文は、「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が血中テストステロン濃度に及ぼす影響について検討すること」および「成人肥満男性において、生活習慣改善による減量が中心血圧を低下させるメカニズムに血中テストステロン濃度の増加が関連するか否かについて検討すること」を目的とした。12 週間の生活習慣改善により、成人肥満男性の血中テストステロン濃度は増加した。さらに、生活習慣改善による中心血圧の低下と血中テストステロン濃度の増加には有意な関連が認められた。このことから、生活習慣改善による中心血圧の低下には血中テストステロン濃度の増加が関連する可能性が示唆された。一方、生活習慣改善による血中テストステロン濃度の増加には定期的な有酸素性運動などによる身体活動量の増加が重要である可能性が示唆された。また、定期的な有酸素性運動による血中テストステロン濃度増加のメカニズムには、精巣でのテストステロン合成酵素の発現量の増加、および脂肪でのテストステロン代謝酵素の発現量の低下が関連する可能性が示唆された。

謝辞

本研究を終えるにあたり、ご指導・ご助言を賜りました指導教員である筑波大学体育系・前田清司教授に深甚の謝意を表します。また、副指導教員であり、共同研究においてデータ収集を快諾して頂きました筑波大学体育系・田中喜代次教授に心より感謝申し上げます。さらに、副指導教員の筑波大学医学系・竹越一博教授、筑波大学体育系・大森肇教授にも重ねて厚く御礼申し上げます。

本研究の準備から論文作成を行う上で、多大なるご指導・ご助言・ご協力を頂きました流通経済大学スポーツ健康科学部・膳法（宮木）亜沙子講師に深く感謝申し上げます。本研究データには、筑波大学にて開催された減量教室において収集されたデータが含まれており、データ収集を快諾してくださり、論文作成にあたりご指導・ご助言を賜りました大阪経済大学人間科学部・江藤幹講師、独立行政法人労働安全衛生研究所・蘇リナ研究員、筑波大学体育系・辻本健彦特任助教をはじめ、田中研究室の皆様には心より御礼申し上げます。また、動物実験を遂行するにあたり、実験手技の習得から解析方法に至るまでご指導・ご助言・ご協力を頂きました筑波大学体育系・武政徹教授をはじめ、武政研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。さらに、実験を遂行する上で、多大なるご協力頂いた筑波大学前田研究室・吉川徹氏、妙圓園香苗氏をはじめ、前田研究室の皆様に深く感謝申し上げます。

さらに、朝早くから多くの測定にご協力頂き、3 ヶ月の減量教室、運動教室に参加してくださった対象者のみなさま、および本動物実験のために尊い命を捧げて頂いた数多くのモデル動物に深く感謝致します。

最後になりますが、研究活動に従事することを快諾し、私生活で絶えず温かく支えてくれた両親に感謝の意を表します。

引用文献

Ahuja KD, Robertson IK, Ball MJ. Acute effects of food on postprandial blood pressure and measures of arterial stiffness in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:298-303.

Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Mowa CN, et al. Expression of steroidogenic enzymes and synthesis of sex steroid hormones from DHEA in skeletal muscle of rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292:E577-84.

Aizawa K, Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, Sato K, Ushida T, et al. Acute exercise activates local bioactive androgen metabolism in skeletal muscle. *Steroids*. 2010;75:219-23.

Aizawa K, Iemitsu M, Otsuki T, Maeda S, Miyauchi T, Mesaki N. Sex differences in steroidogenesis in skeletal muscle following a single bout of exercise in rats. *J Appl Physiol*. 2008;104:67-74.

Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210:232-6.

Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Nakai R, Toba K. Effects of physical exercise on plasma concentrations of sex hormones in elderly women with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1076-7.

Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond. *Am J Epidemiol*. 1989;129:249-59.

Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men--uses and abuses. *N Engl J Med*. 1996;334:707-14.

Baillot A, Vibarel-Rebot N, Amiot V, Emy P, Collomp K. Effects of an 8-week aerobic exercise training on saliva steroid hormones, physical capacity, and quality of life in diabetic obese men. *Horm Metab Res*. 2012;44:146-51.

Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994:162-8.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003;349:941-8.

Bonnefoy M, Kostka T, Patricot MC, Berthouze SE, Mathian B, Lacour JR. Physical activity and dehydroepiandrosterone sulphate, insulin-like growth factor I and testosterone in healthy active elderly people. *Age Ageing*. 1998;27:745-51.

Boudou P, De Kerviler E, Vexiau P, Fiet J, Cathelineau G, Gautier J. Effects of a single bout of exercise and exercise training on steroid levels in middle-aged type 2 diabetic men: relationship to abdominal adipose tissue distribution and metabolic status. *Diabetes Metab*. 2000;26:450-7.

Bramwell JC, H.A. Velocity of transmission of the pulse wave. *Lancet*. 1922; 891-2.

Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:E961-7.

Cai J, Hong Y, Weng C, Tan C, Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgen stimulates endothelial cell proliferation via an androgen receptor/VEGF/cyclin A-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H1210-21.

Cairrão E, Alvarez E, Santos-Silva AJ, Verde I. Potassium channels are involved in testosterone-induced vasorelaxation of human umbilical artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;376:375-83.

Casey DP, Pierce GL, Howe KS, Mering MC, Braith RW. Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100:403-8.

Chang CS, Choi JB, Kim HJ, Park SB. Correlation between serum testosterone level and concentrations of copper and zinc in hair tissue. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144:264-71.

Colangelo LA, Ouyang P, Liu K, Kopp P, Golden SH, Dobs AS, et al. Association of endogenous sex hormones with diabetes and impaired fasting glucose in men: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2009;32:1049-51.

Cooke RR, McIntosh JE, McIntosh RP. Circadian variation in serum free and non-SHBG-bound testosterone in normal men: measurements, and simulation using a mass action model. *Clin Endocrinol*. 1993;39:163-71.

Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46:667-75.

Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl*. 2009;32:720-8.

Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med*. 2011;8:639-54.

Coronary Drug Project Research Group. The coronary drug project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg day estrogen group. *JAMA* 1973; 226: 652–7.

Costarella CE, Stallone JN, Rutecki GW, Whittier FC. Testosterone causes direct relaxation of rat thoracic aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;277:34-9.

Croymans DM, Krell SL, Oh CS, Katiraie M, Lam CY, Harris RA, et al. Effects of resistance training on central blood pressure in obese young men. *J Hum Hypertens*. 2013.

Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Laporte RE, Falvo-Gerard L, Caggiula A. Relation between plasma high-density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. *Am J Cardiol*. 1984;53:1259-63.

Danias PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol*. 2003;91:195-9.

de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:93.

Dickerman RD, McConathy WJ, Schaller F, Zachariah NY. Cardiovascular complications and anabolic steroids. *Eur Heart J*. 1996;17:1912.

Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249-53.

Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis*. 2003;167:327-34.

Erdos B, Broxson CS, Cudykier I, Basgut B, Whidden M, Landa T, et al. Effect of high-fat diet feeding on hypothalamic redox signaling and central blood pressure regulation. *Hypertens Res*. 2009;32:983-8.

Erdos B, Kirichenko N, Whidden M, Basgut B, Woods M, Cudykier I, et al. Effect of age on high-fat diet-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H164-72.

Etelälahti TJ, Saarikoski ST, Eriksson CJ. Associations of corticosterone and testosterone with alcohol drinking in F2 populations derived from AA and ANA rat lines. *Alcohol*. 2011;45:421-6.

Examination Committee of Criteria for Obesity Disease in Japan. New criteria for ‘obesity disease’ in Japan. Circ J. 2002;66:987-92.

Facchiano E, Scaringi S, Veltri M, Samavat J, Maggi M, Forti G, et al. Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study. *Obes Surg*. 2013;23:167-72.

Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33:853-6.

Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:12-7.

Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:589-98.

Figueroa A. Effects of resistance training on central blood pressure and wave reflection in obese adults with prehypertension. *J Hum Hypertens*. 2013.

Foresta C, Di Mambro A, Pagano C, Garolla A, Vettor R, Ferlin A. Insulin-like factor 3 as a marker of testicular function in obese men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:722-6.

Frias J, Torres JM, Miranda MT, Ruiz E, Ortega E. Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitary-adrenal axis hormones, beta-endorphin and prolactin in human adults of both sexes. *Alcohol*. 2002;37:169-73.

Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752-61.

Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB. Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. *Reprod Toxicol*. 2002;16:385-90.

Grandys M, Majerczak J, Duda K, Zapart-Bukowska J, Sztefko K, Zoladz JA. The effect of endurance training on muscle strength in young, healthy men in relation to hormonal status. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 7:89-103.

Guelfi KJ, Donges CE, Duffield R. Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. *Metabolism*. 2013;62:235-43.

Gulledge TP, Hackney AC. Reproducibility of low resting testosterone concentrations in endurance trained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;73:582-3.

Hackney AC, Premo MC, McMurray RG. Influence of aerobic versus anaerobic exercise on the relationship between reproductive hormones in men. *J Sports Sci*. 1995;13:305-11.

Hackney AC, Szczepanowska E, Viru AM. Basal testicular testosterone production in endurance-trained men is suppressed. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89:198-201.

Haffner SM, Valdez RA, Mykkänen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism*. 1994;43:599-603.

Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17:643-9.

Hall J, Jones RD, Jones TH, Channer KS, Peers C. Selective inhibition of L-type Ca2+ channels in A7r5 cells by physiological levels of testosterone. *Endocrinology*. 2006;147:2675-80.

Halmenschlager G, Rhoden EL, Riedner CE. Calculated free testosterone and radioimmunoassay free testosterone as a predictor of subnormal levels of total testosterone. *Int Urol Nephrol*. 2012;44:673-81.

Hammami I, Nahdi A, Mauduit C, Benahmed M, Amri M, Ben Amar A, et al. The inhibitory effects on adult male reproductive functions of crude garlic (Allium sativum) feeding. *Asian J Androl*. 2008;10:593-601.

Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Aging BLSo. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:724-31.

Heffernan KS, Fahs CA, Iwamoto GA, Jae SY, Wilund KR, Woods JA, et al. Resistance exercise training reduces central blood pressure and improves microvascular function in African American and white men. *Atherosclerosis*. 2009;207:220-6.

Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Influence of cytokines and growth factors on distinct steroidogenic enzymes in vitro: a short tabular data collection. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:166-86.

Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. Am J Physiol. 1997;272:E562-6.

Hickson RC, Hidaka K, Foster C, Falduto MT, Chatterton RT. Successive time courses of strength development and steroid hormone responses to heavy-resistance training. *J Appl Physiol*. 1994;76:663-70.

Higashino R, Miyaki A, Kumagai H, Choi Y, Akazawa N, Ra SG, et al. Effects of lifestyle modification on central blood pressure in overweight and obese men. *Blood Press Monit*. 2013;18:311-5.

Hirata K, Kojima I, Momomura S. Noninvasive estimation of central blood pressure and the augmentation index in the seated position: a validation study of two commercially available methods. *J Hypertens*. 2013;31:508-15; discussion 515.

Hiruntrakul A, Nanagara R, Emasithi A, Borer KT. Effect of endurance exercise on resting testosterone levels in sedentary subjects. *Cent Eur J Public Health*. 2010;18:169-72.

Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:581-2.

Holland DJ, Sacre JW, McFarlane SJ, Coombes JS, Sharman JE. Pulse wave analysis is a reproducible technique for measuring central blood pressure during hemodynamic perturbations induced by exercise. *Am J Hypertens*. 2008;21:1100-6.

Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J*. 2004;25:2212-9.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-77.

Häkkinen K, Pakarinen A. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in men and women at different ages. *Int J Sports Med*. 1995;16:507-13.

Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M, Kauhanen H, Komi PV. Neuromuscular and hormonal adaptations in athletes to strength training in two years. *J Appl Physiol*. 1988;65:2406-12.

Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:B95-105.

Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci*. 2008;5:248-62.

Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation*. 2007;116:375-84.

Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3673-80.

Jennings A, Welch AA, Fairweather-Tait SJ, Kay C, Minihane AM, Chowienczyk P, et al. Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:781-8.

Jones TH. Hypogonadism in men with type 2 diabetes. Pract Diab Int. 2007;24:269-77.

Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85:447-52.

Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*. 2003;11:689-694.

Kawamoto R, Kohara K, Katoh T, Kusunoki T, Ohtsuka N, Abe M, et al. Effect of weight loss on central systolic blood pressure in elderly community-dwelling persons. *Hypertens Res*. 2014;3:933-8.

Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*. 1992;41:1422-8.

Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, et al. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J*. 1990;11:138-44.

Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, Worthley SG, Jenkins A, Noakes M, et al. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. *J Sex Med*. 2011;8:2868-75.

Kimura M, Shinozaki T, Tateishi N, Yoda E, Yamauchi H, Suzuki M, Hosoyamada M, Shibasaki T.

Adiponectin is regulated differently by chronic exercise than by weight-matched food restriction in hyperphagic and obese OLETF rats. *Life Sci*. 2006;79:2105-11.

Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:999-1008.

Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J*. 2006;53:189-95.

Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, Nindl BC, Volek JS, McCormick M, et al. Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol*. 1999;87:982-92.

Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Puhl SM, Koziris LP, et al. Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:1320-9.

Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987;2:1300-4.

Levenson JA, Simon AC, Maarek BE, Gitelman RJ, Fiessinger JN, Safar ME. Regional compliance of brachial artery and saline infusion in patients with arteriosclerosis obliterans. *Arteriosclerosis*. 1985;5:80-7.

Li Y, Liu L, Wang B, Xiong J, Li Q, Wang J, et al. Impairment of reproductive function in a male rat model of non-alcoholic fatty liver disease and beneficial effect of N-3 fatty acid supplementation. *Toxicol Lett*. 2013;222:224-32.

Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3313-8.

Martins C, Morgan LM, Bloom SR, Robertson MD. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite. *J Endocrinol*. 2007;193:251-8.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.

Mendelson JH, Ellingboe J, Mello NK, Kuehnle J. Effects of alcohol on plasma testosterone and luteinizing hormone levels. Alcohol *Clin Exp Res*. 1978;2:255-8.

Mendelson JH, Mello NK, Ellingboe J. Effects of acute alcohol intake on pituitary-gonadal hormones in normal human males. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977;202:676-82.

Mendoza SG, Osuna A, Zerpa A, Gartside PS, Glueck CJ. Hypertriglyceridemia and hypoalphalipoproteinemia in azoospermic and oligospermic young men: relationships of endogenous testosterone to triglyceride and high density lipoprotein cholesterol metabolism. *Metabolism*. 1981;30:481-6.

Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension. 2004;43:1239-45.

Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, et al. Effect of weight reduction with dietary intervention on arterial distensibility and endothelial function in obese men. *Angiology*. 2009;60:351-7.

Miyaki A, Maeda S, Yoshizawa M, Misono M, Saito Y, Sasai H, et al. Effect of habitual aerobic exercise on body weight and arterial function in overweight and obese men. *Am J Cardiol*. 2009;104:823-8.

Morin C, Rousseau E, Blier PU, Fortin S. Effect of docosahexaenoic acid monoacylglyceride on systemic hypertension and cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309:H93-102.

Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1021-9.

Mukai H, Tsurugizawa T, Ogiue-Ikeda M, Murakami G, Hojo Y, Ishii H, et al. Local neurosteroid production in the hippocampus: influence on synaptic plasticity of memory. *Neuroendocrinology*. 2006;84:255-63.

Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:583-9.

Murgo JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation*. 1980;62:105-16.

Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:326-30.

Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766-81.

Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM Legros J-J, Lunenfeld B, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging male*. 2005;8:56-58.

Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6:208-15.

O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1-13.

Oi Y, Imafuku M, Shishido C, Kominato Y, Nishimura S, Iwai K. Garlic supplementation increases testicular testosterone and decreases plasma corticosterone in rats fed a high protein diet. *J Nutr*. 2001;131:2150-6.

Okamoto M, Hojo Y, Inoue K, Matsui T, Kawato S, McEwen BS, et al. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:13100-5.

O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol*. 2006;100:1584-9.

Pasquali R, Casimirri F, De Iasio R, Mesini P, Boschi S, Chierici R, et al. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:654-8.

Payne AH, Youngblood GL. Regulation of expression of steroidogenic enzymes in Leydig cells. *Biol Reprod*. 1995;52:217-25.

Pinsky JL, Branch LG, Jette AM, Haynes SG, Feinleib M, Cornoni-Huntley JC, et al. Framingham Disability Study: relationship of disability to cardiovascular risk factors among persons free of diagnosed cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 1985;122:644-56.

Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2636-41.

Polari L, Yatkin E, Martínez Chacón MG, Ahotupa M, Smeds A, Strauss L, et al. Weight gain and inflammation regulate aromatase expression in male adipose tissue, as evidenced by reporter gene activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;412:123-30.

Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;116:1234-41.

Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005;366:907-13.

Roberts CK, Croymans DM, Aziz N, Butch AW, Lee CC. Resistance training increases SHBG in overweight/obese, young men. *Metabolism*. 2013;62:725-33.

Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. *2007*;50:197-203.

Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, et al. Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;99:1666-70.

Roth Ga, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333-41.

Sadasivam M, Ramatchandirin B, Ayyanar A, Prahalathan C. Bacterial lipopolysaccharide differently modulates steroidogenic enzymes gene expressions in the brain and testis in rats. *Neurosci Res*. 2014;83:81-8.

Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2000;18:1527-35.

Saradha B, Vaithinathan S, Mathur PP. Single exposure to low dose of lindane causes transient decrease in testicular steroidogenesis in adult male Wistar rats. *Toxicology*. 2008;244:190-7.

Sasai H, Katayama Y, Nakata Y, Ohkubo H and Tanaka K. Obesity phenotype and intra-abdominal fat responses to regular aerobic exercise. Diabetes Res Clin Pract. 2009;84:230-8.

Sato K, Fujita S, Iemitsu M. Acute administration of diosgenin or dioscorea improves hyperglycemia with increases muscular steroidogenesis in STZ-induced type 1 diabetic rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:152-9.

Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Ajisaka R. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E961-8.

Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Mesaki N, Fujita S. Increased muscular dehydroepiandrosterone levels are associated with improved hyperglycemia in obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301:E274-80.

Sato K, Iemitsu M, Katayama K, Ishida K, Kanao Y, Saito M. The responses of sex steroid hormone in different exercise intensities in endurance athletes. Exp Physiol. 2015; in press.

Sato K, Iemitsu M, Matsutani K, Kurihara T, Hamaoka T, Fujita S. Resistance training restores muscle sex steroid hormone steroidogenesis in older men. *FASEB J*. 2014;28:1891-7.

Schulte DM, Hahn M, Oberhäuser F, Malchau G, Schubert M, Heppner C, et al. Caloric restriction increases serum testosterone concentrations in obese male subjects by two distinct mechanisms. *Horm Metab Res*. 2014;46:283-6.

Sharman JE, Brown J, Holland DJ, Macdonald G, Kostner K, Marwick TH. Influence of altered blood rheology on ventricular-vascular response to exercise. *Hypertension*. 2009;54:1092-8.

Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:682-5.

Skilton MR, Sieveking DP, Harmer JA, Franklin J, Loughnan G, Nakhla S, et al. The effects of obesity and non-pharmacological weight loss on vascular and ventricular function and structure. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:874-84.

Stokes KA, Gilbert KL, Hall GM, Andrews RC, Thompson D. Different responses of selected hormones to three types of exercise in young men. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113:775-83.

Straznicky NE, Lambert EA, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, et al. The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:139-48.

Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, et al. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov*. 2012;2:356-65.

Subbaramaiah K, Sue E, Bhardwaj P, Du B, Hudis CA, Giri D, et al. Dietary polyphenols suppress elevated levels of proinflammatory mediators and aromatase in the mammary gland of obese mice. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6:886-97.

Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens*. 2012;25:651-6.

Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertension*. 2005;19:401-6.

Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:657-63.

Taaffe DR, Galvão DA, Sharman JE, Coombes JS. Reduced central blood pressure in older adults following progressive resistance training. *J Hum Hypertens*. 2007;21:96-8.

Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). J Clin *Endocrinol Metab*. 2012;97:1508-16.

Takazawa K, Kobayashi H, Kojima I, Aizawa A, Kinoh M, Sugo Y, et al. Estimation of central aortic systolic pressure using late systolic inflection of radial artery pulse and its application to vasodilator therapy. *J Hypertens*. 2012;30:908-16.

Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, Tanaka N, Yamashina A. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertens Res*. 2007;30:219-28.

Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2009;27:2022-7.

Tanaka S, Sugiura T, Yamashita S, Dohi Y, Kimura G, Ohte N. Differential response of central blood pressure to isometric and isotonic exercises. *Sci Rep*. 2014;4:5439.

Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. Atherosclerosis. 2003;166:303-9.

Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J*. 2009;276:5755-67.

Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:314-29.

Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl*. 2009;30:477-94.

Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB, McKinlay JB. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:549-55.

Tremblay MS, Copeland JL, Van Helder W. Effect of training status and exercise mode on endogenous steroid hormones in men. *J Appl Physiol*. 2004;96:531-9.

Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen MH, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1516-24.

Ueda SY, Yoshikawa T, Katsura Y, Usui T, Nakao H, Fujimoto S. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males. *J Endocrinol*. 2009;201:151-9.

van Dijk S, van den Meiracker A, van der Cammen T, Mattace Raso F, van der Velde N. Central but not peripheral fat mass percentage is associated with blood pressure components in the elderly. *Age Ageing*. 2012;41:534-40.

Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009;27:461-7.

Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999;100:1690-6.

Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Järvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes*. 1999;48:821-7.

Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468-73.

Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.

Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007;116:572-84.

Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-72.

Wingard DL, Suarez L, Barrett-Connor E. The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*. 1983;117:165-72.

Wolkowitz OM, Epel ES, Reus VI. Stress hormone-related psychopathology: pathophysiological and treatment implications. *World J Biol Psychiatry*. 2001;2:115-43.

Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hirayama Y, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk. *Hypertens Res*. 2003;26:615-22.

Yang J, Zong X, Wu G, Lin S, Feng Y, Hu J. Taurine increases testicular function in aged rats by inhibiting oxidative stress and apoptosis. *Amino Acids*. 2015; in press.

Yaron M, Greenman Y, Rosenfeld JB, Izkhakov E, Limor R, Osher E, et al. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:839-46.

Yildiz O, Seyrek M, Gul H, Un I, Yildirim V, Ozal E, et al. Testosterone relaxes human internal mammary artery in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;45:580-5.

Yoon ES, Jung SJ, Cheun SK, Oh YS, Kim SH, Jae SY. Effects of acute resistance exercise on arterial stiffness in young men. *Korean Circ J*. 2010;40:16-22.

Yu J, Akishita M, Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, et al. Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology*. 2010;151:1822-8.

Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117:1658-67.

Zmuda JM, Thompson PD, Winters SJ. Exercise increases serum testosterone and sex hormone-binding globulin levels in older men. *Metabolism*. 1996;45:935-9.

岩本晃明，柳瀬敏彦，高栄哲，堀江均，馬場克幸，並木幹夫，名和田新． 日本人成人男子の総

テストステロン，遊離テストステロンの基準値の設定　*日本泌尿器科学会雑誌*. 2004;95:751-60.

大蔵倫博，田中喜代次.　自覚的運動強度を用いた全身持久性体力推定法の総合的検討：最大下多段階漸増負荷サイクリングテストを利用して　体力科学　1999;48:111-24.

その他

American College of Sports Medicine. Resistance Training for Health and Fitness.

World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Updated January 2015. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

Nichols WW and O'Rourke MF. Contours of pressure and flow waves in arteries. In "McDonald’s blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles." 4th edition. Arnold, London, 1998.

香川芳子　編　五訂版　食品 80 キロカロリーガイドブック　女子栄養大学出版部、東京、2002.

厚生労働省.　平成 25 年国民健康・栄養調査結果の概要.

食品成分研究調査会　編　五訂増補　日本食品成分表　医歯薬出版、東京、2005.

付記

研究業績

筆者の研究業績を以下に示す。

【本博士論文に関連する原著論文】

Hiroshi Kumagai, Asako Miyaki, Ryota Higashino, Nobuhiko Akazawa, Youngju Choi, Song-Gyu Ra, Miki Eto, Kiyoji Tanaka, Ryuichi Ajisaka, and Seiji Maeda. Lifestyle modification-induced increase in serum testosterone and SHBG decreases arterial stiffness in overweight and obese men. *Artery Research*. 2014. 8(3):80-7.

Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Toru Yoshikawa, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka and Seiji Maeda. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocrine Journal*. 2015. 62(5):423-30

Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Toru Yoshikawa, Takehiko Tsujimoto, Kiyoji Tanaka and Seiji Maeda. Increased physical activity has a greater effect than reduced energy intake on lifestyle modification-induced increase in testosterone. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. (in press)

【本博士論文に関連する学会発表】

国際学会

Hiroshi Kumagai, Asako Miyaki, Ryota Higashino, Nobuhiko Akazawa, Youngju Choi, Son-Gyu Ra, Tomoko Matsubara, Koichiro Tanahashi, Miki Eto, Kiyoji Tanaka, Ryuichi Ajisaka and Seiji Maeda. Lifestyle modifivation of exercise and diet improves serum testosterone level and aortic stiffness in overweight and obese men. 18th Annual Congress of the European College of Sport Science, Barcelona, Spain, June, 2013 (Poster) (査読有り)

Hiroshi Kumagai, Asako Miyaki, Rina So, Takehiko Tsujimoto, Takashi Miyauchi, Kiyoji Tanaka, Seiji Maeda. Lifestyle modification induces decreased central blood pressure and increased serum testosterone concentration in overweight and obese men. 13th International Conference on Endothelin, Tokyo, Japan, September, 2013 (Poster) (査読有り)

Hiroshi Kumagai, Asako Zempo-Miyaki, Toru Yoshikawa, Takehiko Tsujimoto, Rina So, Kiyoji Tanaka and Seiji Maeda. Effect of lifestyle modification on serum testosterone level and central blood pressure in obese men. The Pulse of Asia. Athens, Greece, June, 2014 (Poster) (査読有り)

国内学会

熊谷仁, 宮木亜沙子, 東野亮太, 江藤幹, 田中喜代次, 鰺坂隆一, 前田清司. 肥満男性における 12 週間の生活習慣改善が血中テストステロンに及ぼす影響. 第 157 回日本体力医学会関東地方会, 東京, 2013 年 3 月（査読有り）（口頭）

熊谷仁, 膳法（宮木）亜沙子, 羅成圭, 辻本健彦, 田中喜代次, 前田清司. 血中テストステロン濃度と動脈コンプライアンスに及ぼす減量の影響：肥満者における検討. 第 21 回日本運動生理学会, 埼玉, 2013 年 7 月（査読有り）（ポスター）

熊谷仁, 膳法（宮木）亜沙子, 赤澤暢彦, 江藤幹, 田中喜代次, 鰺坂隆一, 前田清司. 肥満男性における生活習慣改善が血中テストステロン濃度と動脈スティフネスに及ぼす影響. 第 68 回日本体力医学会, 東京, 2013 年 9 月（査読有り）（口頭）

熊谷仁、膳法亜沙子、吉川徹、辻本健彦、田中喜代次、前田清司　生活習慣改善が肥満男性のテストステロンに及ぼす影響：食習慣 vs. 運動　第 69 回日本体力医学会　長崎　2014 年 9 月（査読有り）（口頭）

【受賞歴】

13th International Conference on Endothelin (ET-13), 2013, Tokyo にて「**Travel Grant Award**」を受賞。

The Pulse of Asia 2014 in Athens, 2014, Athens にて「**Best Poster Presentation Award**」を受賞。