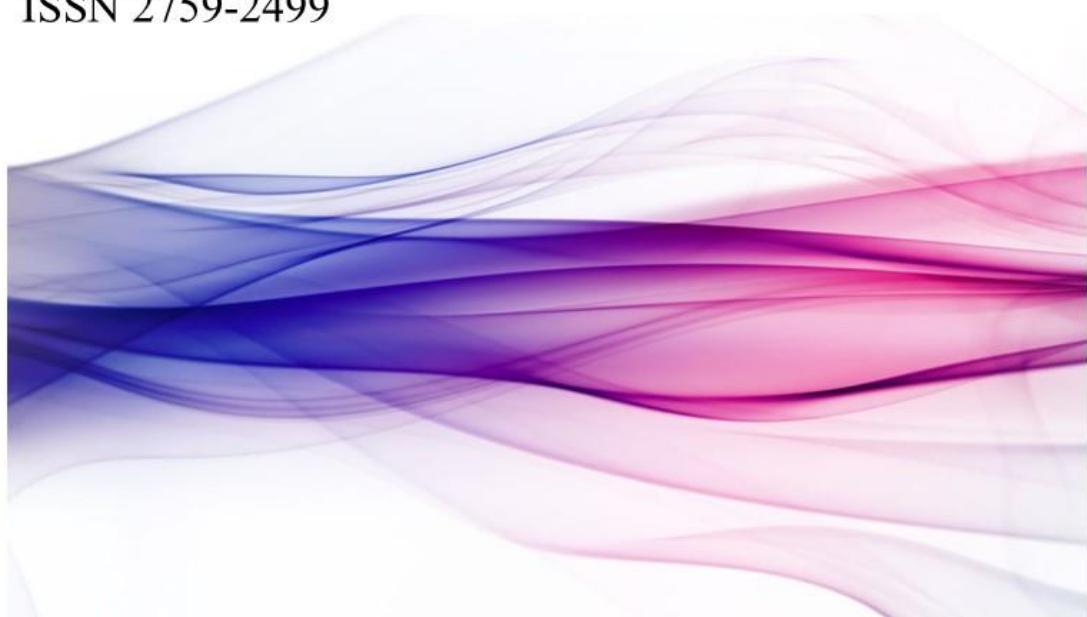


Volume 1 Number 2
December 2024
ISSN 2759-2499



Journal of Gender Medicine



日本性差医学・医療学会誌
2024年12月

性差医学会・医療学会誌第2刊（2024年）目次

	Page
1) “学会誌出版に当たって・創刊号より” 秋下雅弘 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター	3
2) “老年医学における性差” 秋下 雅弘 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター	4
3) “肝疾患における性差” 名越 澄子 埼玉医科大学 総合医療センター 消化器・肝臓内科	10
4) “呼吸器疾患における性差” 山口 泰弘 自治医科大学 附属さいたま医療センター 呼吸器内科	16
5) “くも膜下出血における性差” 堀江信貴 広島大学 大学院医系科学研究科 脳神経外科	23
6) “両親と子の性差から考える運動情報の次世代伝播機構” 楠山譲二 国立大学法人 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 生体情報継承学分野	29
7) “編集後記” 尾崎行男 藤田医科大学 岡崎医療センター 循環器内科	36
8) 投稿規定	37

1. 学会誌出版に当たって・創刊号より

この度、「日本性差医学・医療学会誌」（英語名：Journal of Gender Medicine）を創刊することとなりました。本学会は、2004年に天野恵子先生を代表世話人として設立された「性差医療・性差医学研究会」を前身として、2008年に「日本性差医学・医療学会」に発展・改組されたものです。その後10数年の歴史はありますが、まだ会員数は数百名という小さな学会であり、リレーエッセイの連載を2018年から3年間続けた実績はあるものの、学会誌を発刊するには至っておりませんでした。

しかし、近年のジェンダー平等やジェンダード・イノベーションのトレンドも性差医学・医療への追い風となり、クラウドファンディングの支援も受けて2021年に性差医学・医療認定制度をスタートさせることができました。さらに、本学会の学術活動を推進し、会員サービスも向上させようと学会誌発刊への機運が盛り上がり、2024年度初めに満を持しての創刊となりました。

性差医学・医療はあらゆる臓器・システムにまたがり、また工学や社会学、経済学なども含む学際的な分野で、産業界や一般市民にも関わる非常に幅広い領域をカバーします。一方で、本学会は既存の学会・団体とはほとんど重複・競合しないという稀有な存在でもあり、社会から見ても今後大きく発展することが期待され、またそう求められていると感じます。

創刊号では、我が国における性差医学・医療の歴史に継いで、性差医学・医療のエッセンシャル領域と最新のホットトピックスに絞って、それぞれ第一人者の先生に原稿執筆をお願いしました。非常に興味深い内容になっているかと存じますので、性差医学・医療のエキスパートの方々も、これから性差医学・医療を勉強しようという方々も是非通読ください。第2号からは、その他の重要トピックスに関する総説に加えて、原著や症例報告、レターなどの投稿論文も掲載して参りたいと思いますので、ご投稿を検討いただければ幸いです。

最後に、学会誌創刊を提案いただき、そして自ら委員長として創刊へ向けてご尽力下さった尾崎行男先生、学会誌編集委員会委員の皆様、ならびに執筆をご快諾下さった筆者の先生方に心からの感謝を申し上げます。

2024年1月吉日

日本性差医学・医療学会副理事長 秋下雅弘
地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
Masahiro Akishita, MD, PhD
Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

1. 老年医学における性差

(Gender Difference in Geriatric Medicine)

秋 下 雅 弘

(Masahiro Akishita, MD, PhD)

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター

(Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology)

キーワード：健康寿命、介護、認知症、フレイル、性ホルモン

Key Word : Healthy Life Expectancy, Nursing Care, Dementia, Frailty, Sex Hormones

利益相反：第一三共、トーアエイヨー、東和薬品、クラシエ製薬、エーザイ、小野薬品、武田薬品、田辺三菱製薬、中外製薬、ツムラ、バイエル薬品、フクダライフケック東京

【責任著者】

秋下 雅弘

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター センター長

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35 番 2 号

電話 : 03-3964-1141 (代表) 、E-mail : masahiro_akishita@tmghig.jp

【Corresponding Author】

Masahiro Akishita, MD, PhD,

President, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

E-mail : masahiro_akishita@tmghig.jp

和文要旨

高齢者にも様々な疾患の頻度や病態に性差を認める。特に、老年医学的に重要な課題である要介護、フレイル、認知症、ケアの問題には明らかに性差があり、いずれも女性で罹患率や問題が大きい。性ホルモンなどの生物学的な性差に加えて社会的な性差の影響も大きく、今後の研究推進に加えて、医療介護制度など社会全体で対応していく必要がある。

Abstract

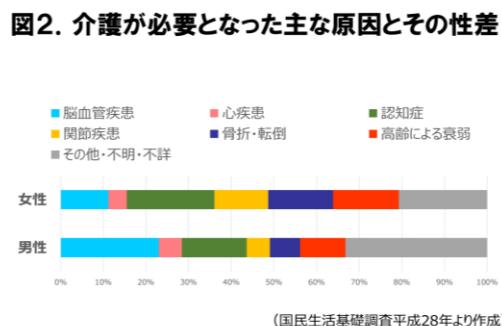
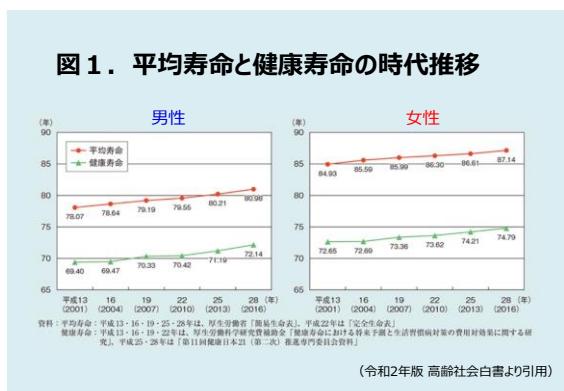
Sex differences are observed in the frequency and pathology of various diseases among older adults. There are clear gender differences in disability, frailty, dementia, and care issues, which are important in geriatric medicine, and their incidence and problems are greater in women than in men. In addition to biological sex differences such as sex hormones and genetics, social gender differences also have a large impact. Accordingly, promotion of research as well as establishment of medical and nursing care system are necessary in the world.

はじめに

高齢者になると性差は小さくなると誤解している人も多いが決してそうではない。高齢者はそれまでの生活史を反映して個人差が大きく、医学的には男女差もむしろ若年者より大きいと言える。老年医学的には様々な切り口で性差を語ることができるが、特に重要な課題である要介護、フレイル、認知症、ケアにポイントを絞って解説する。

要介護の性差

図1に我が国の男女の平均寿命と健康寿命の時代推移を示す。男女で平均寿命、健康寿命共に延伸しているが、その伸びは平均寿命と健康寿命でほぼ平行であり、両者には男性で約9年、女性で約12年の乖離がある。つまり、要介護期間は女性の方が男性より3年長いということになる。その結果、要介護高齢者の約7割が女性である。図2に要介護の原因を男女別に示すが、男性では脳心血管疾患が、女性では認知症、関節疾患、骨折・転倒、高齢による衰弱が目立ち、要介護の原因という点でも性差が明らかである。男性の方が脳心血管疾患のような致命的疾患にかかりやすく、女性は認知症以下の致命的ではないが心身機能を低下させ要介護に陥りやすい疾患にかかりやすいという疾患発症の性差が背景にあると考えられる。



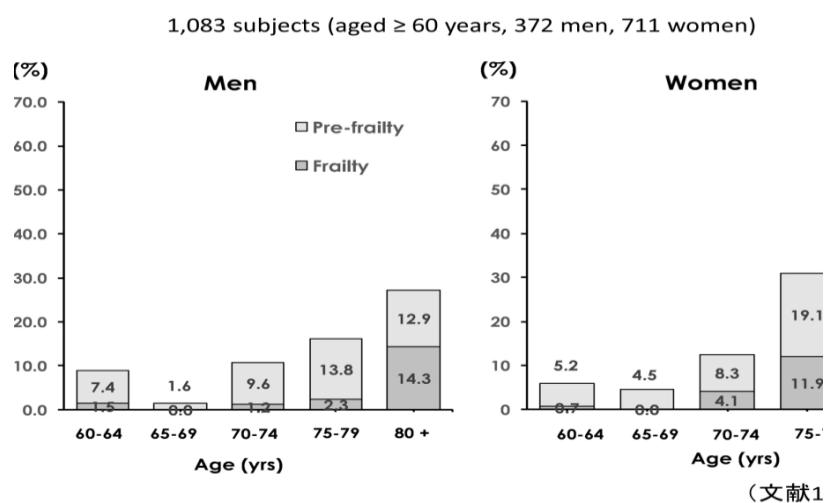
フレイルの性差

フレイル (frailty) は、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい健常と要介護の中間的な状態を指す。早期に介入すれば回復する可能性のある可逆性も含む状態である。また、筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念である。

フレイルの評価法には様々な手法が提唱されているが、最も代表的なのが J-CHS 基準という5項目（体重減少、倦怠感、身体活動量、握力、歩行速度）で判定する方法である。この方法でフレイルとその前段階であるプレフレイルを判定した我が国の疫学研究（図3）¹⁾によると、罹患率が上昇してくる70歳以降では、男性より女性の方でフレイルが多く、75

歳以降ではプレフレイルも多い。J-CHS 基準が基本的にフレイルの身体的側面をみており、握力のカットオフでは性差が考慮されているものの、身体機能には元々男女差があることも関係していると考えられる。ただし、フレイルの精神・心理的側面を考えると、抑うつや不眠は女性に多く、後述する認知機能も女性で低下しやすい。また、独居などの社会的問題も女性の方で多くみられるため、フレイルの身体的、精神・心理的、社会的側面いずれも、男性より女性で顕著な問題であると言える。

3. フレイルの加齢変化と性差：ROAD Study



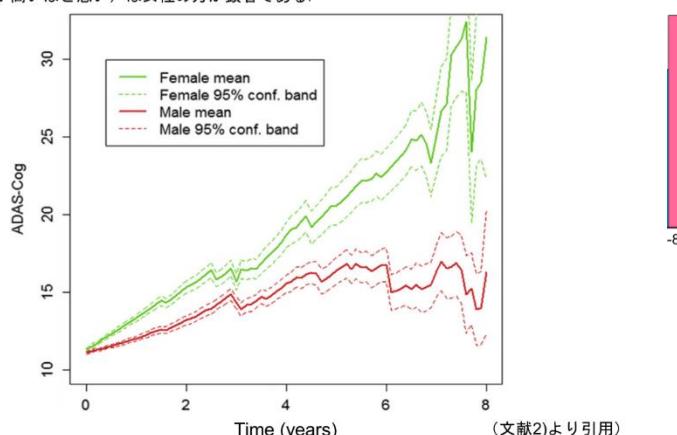
認知症の性差

図4に認知症疾患の罹患率を示すが、アルツハイマー病（AD）は年齢に関わらず女性に多い。血管性認知症は動脈硬化の性差を反映して中高年期までは男性の方に多いが、80歳以降になると女性の罹患率の方が高くなる。他の病型については明確な性差は知られていない。

図4. 認知症疾患の病型と性・年齢別罹患率

図5. 軽度認知障害からの進行の性差

軽度認知障害者398名（女性141名、男性257名）を平均4.1年間追跡した Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiativeのデータ。認知機能の指標であるADAS-Cogの悪化（点数が高いほど悪い）は女性の方が顕著である。



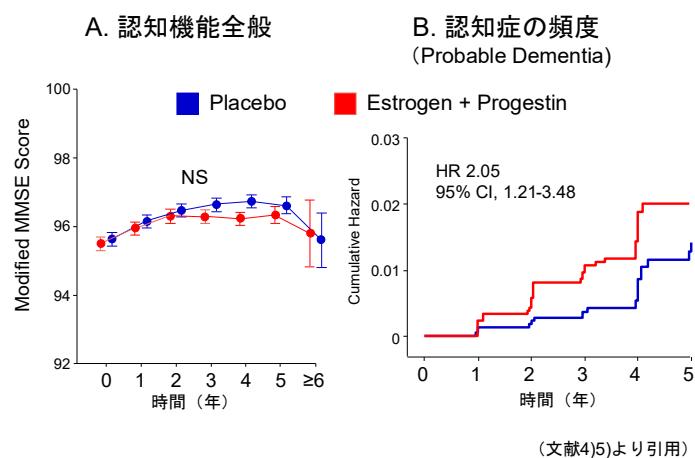
AD の前段階である軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment, MCI）の経過をみた Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (図5)²⁾では、認知機能の悪化速度は男性に比べて女性で明らかに速いことが報告されている。また、やはり ADNI 研究で MRI 上の脳萎縮の変化をみた研究³⁾では、男性より女性の脳萎縮は年に 1%~1.5% 早く進むことを示している。それ以外に

多くの報告があり、女性の方がADに罹患しやすいことはよく知られている。

認知症、特にADが女性に多い理由は不明であるが、いくつかの理由が考えられる。男性はADの前段階である軽度認知障害になると併存疾患の悪化などで早期に死亡し、女性の場合はADに進行するまで生き残るからとも考えられるが、あくまで仮説で証拠はない。認知症の危険因子の中でも寄与率の高い抑うつの有病率は一般に女性の方が男性より高く、治療薬の悪影響も含めて関係する可能性がある。また、低身体活動はやはりADの重要な危険因子であるが、女性の方が各年代を通して運動などの身体活動が少ないことが知られている。さらに、身体活動の阻害要因である骨粗鬆症やサルコペニア、身体的フレイルも女性が多く、それが結果的に認知機能に悪影響を与える可能性もある。その他、閉経後女性では、アンドロゲンのみならずエストロゲンも男性以下のレベルに低下するので、性ホルモンの枯渇が長期に及ぶ高齢期に至ると脳機能に影響が出るのかもしれない。治療法の開発につながる可能性もあり、認知症の性差のメカニズム解明は今後の重要な研究課題である。

女性では内因性エストロゲンが様々な疾患に対して保護的に作用し、認知症についても

図6. ホルモン補充療法(HRT)と認知機能: WHI Memory Study



(文献4,5)より引用)

少なくとも内因性エストロゲンは予防的に働くと考えられている。では、エストロゲン補充療法の効果はどうであろうか？エストロゲン補充療法を実施している女性に認知症発生が少ないとの観察研究や小規模の介入研究による認知機能改善効果がいくつも報告され、閉経後女性に対するエストロゲン補充療法あるいはプロゲスチンを併用したホルモン補充療法に認知症予防効果もしくは治療効果があるの

ではと期待された。しかし、大規模介入試験 Women's Health Initiative (WHI) のサブ研究 WHI Memory Study (WHIMS) で、認知機能や認知症発症（図6）^{4,5)}、さらにMRIを用いて脳容積を測定した研究結果はいずれもエストロゲンの効果を否定するものであった。更年期のホルモン補充療法には予防効果が期待できるが、高齢期に行うと認知症発生が増えるという米国の医療保険データの報告⁵⁾もあり、認知症の予防もしくは治療目的で高齢女性にエストロゲン補充療法を行うことは推奨されない。一方で、最近はアンドロゲン補充による認知機能改善作用を示す報告もいくつかあり、今後の研究に期待がもたれる。

ケアと性差

高齢者のケアという点でも性差が明確である。そもそも、女性は介護者になることが多い

が、男性介護者に比べて女性介護者は社会的サポートを受ける機会が非常に少ないとされる。日本では介護保険制度が整っているので、高齢者が要介護認定を受けていれば介護サービスの受給機会は均等にある。しかし、他人である介護職を家に入れたくない、男性は通所サービスになじみにくいため利用せずに家族である女性に負担がかかるといった問題がある。

身体的フレイルや低栄養と認知症の併存にも注意が必要である。認知症の進行に伴い転倒リスクが高くなるが、女性は骨粗鬆症も絡み骨折のリスクがより高まる。調理を担っている女性が認知症になると、栄養価や栄養バランスなどに問題が生じ、配偶者を含めて低栄養のリスクが高まることに注意が必要である。

おわりに

要介護、フレイル、認知症、ケアに性差があり、いずれも女性で問題が大きいことを解説した。その中には性ホルモンのような生物学的な性差に加えて社会的な性差の部分も大きく、今後の研究推進に加えて、医療介護制度、法律を含む社会制度や文化的な変革など社会全体で対応していく必要がある。

文献

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int.* 2018;29(10):2181-2190.
- 2) Lin KA, Choudhury KR, Rathakrishnan BG, et al. Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2015;1(2):103-110.
- 3) Hua X, Hibar DP, Lee S, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Sex and age differences in atrophic rates: an ADNI study with n=1368 MRI scans. *Neurobiol Aging*. 2010;31(8):1463-80.
- 4) Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(20):2663-72.
- 5) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
- 6) Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69(1):163-169.

2. 肝疾患における性差

(Gender differences in liver diseases)

名越澄子

(Sumiko Natosha, MD, PhD)

埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科

Department of Gastroenterology and Hepatology, Saitama Medical
Center, Saitama Medical University

キーワード：脂肪性肝疾患、アルコール関連肝疾患、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患、ウイルス性肝疾患、自己免疫性肝疾患

Key Word : Steatotic liver disease, Alcohol associated (related) liver disease, Metabolic dysfunction associated Steatotic Liver disease, Viral hepatitis, Autoimmune liver disease
利益相反：開示すべき利益相反はない。

【責任著者】

名越澄子

埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科

埼玉県川越市鴨田 1981 埼玉医科大学総合医療センター、

Tel: 049-228-3564 E-mail: snagoshi@saitama-med.ac.jp

和文要旨

肝疾患は、循環器疾患など性差が顕著に認められる領域に比較すると、罹患率や病態、臨床経過などにみられる性差は少ない。しかし、肝疾患の早期発見・早期治療に繋がる ALT の基準値上限は男性に比べて女性の方が低いことや、女性の方が少ない飲酒量、短い飲酒期間でアルコール性肝障害を起こしうることなど、肝臓専門医以外の医療関係者も肝疾患における性差に留意する必要がある。

Abstract

Liver diseases show fewer gender differences in incidence, pathophysiology, and clinical course than other areas in which gender differences are more pronounced, such as cardiovascular diseases. However, medical professionals other than hepatologists need to be aware of gender differences in liver diseases, such as the fact that the upper normal limit for ALT, which leads to early detection and treatment of liver diseases, is lower in women than in men, and that women can develop alcohol associated liver disease with less alcohol consumption and shorter alcohol drinking periods.

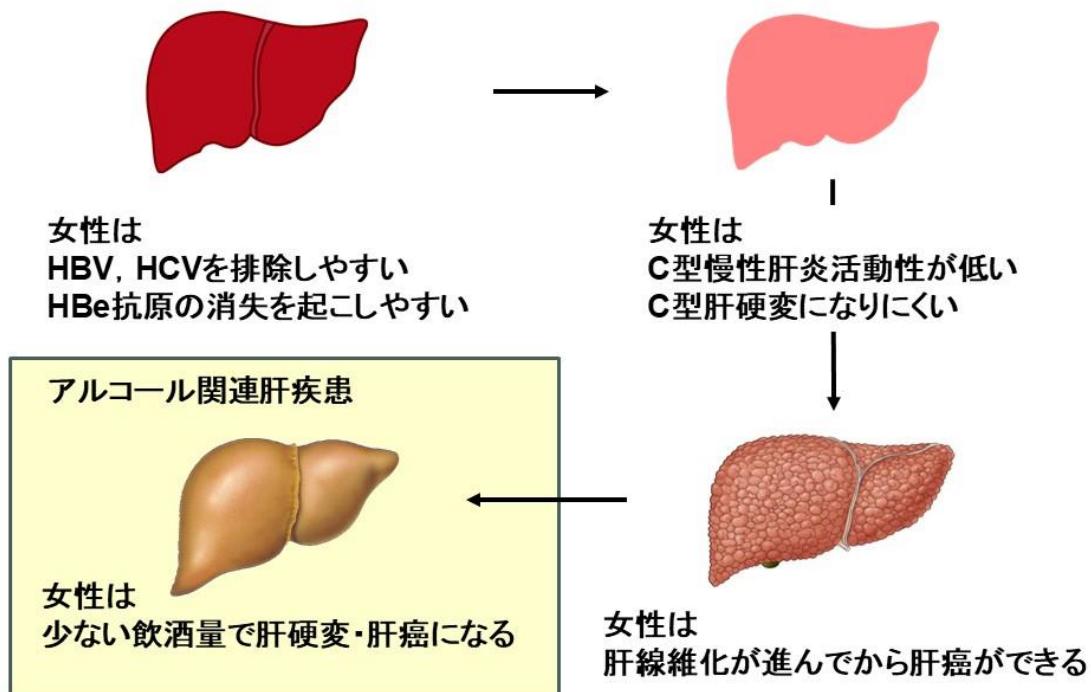
はじめに

近年、B型肝炎やC型肝炎などのウイルス性肝疾患に対する治療は劇的に進歩し、性別に関わらずウイルスの増殖を抑制、あるいはウイルスを完全に排除することが可能となった。そのため、ウイルス性肝疾患による肝硬変や肝臓がんは減少傾向にある一方で、生活習慣病を基盤とする脂肪性肝疾患を成因とする肝硬変、肝臓癌が増加している。これらの疾患の早期発見・早期治療に繋げる目的で、日本肝臓学会から「奈良宣言2023」が発出され、健康診断等でALT>30であった場合、まづかかりつけ医等を受診し、問題があれば専門医にコンサルとするという流れが提唱された。しかし、ALTの基準値上限は女性の方が低いことが多くの国から報告されており¹⁾、たとえばイタリアからは男性は30 IU/L、女性は19 IU/Lとすることが提案されている。日本では男女別に基準値は設けられておらず、キャンペーンは簡潔な方がよいが、性差があることは知っておく必要がある。

ウイルス性肝疾患

B型慢性肝炎の自然経過においては、男性に比べて女性のHBs抗原やHBe抗原の消失率が高いことが報告されている²⁾。一方、C型肝炎ウイルスに感染すると70%から80%の割合でウイルス感染が持続して慢性肝炎になるといわれているが、女性は男性に比べてウイルスを排除しやすいので、持続感染とはなりにくいとの報告がある²⁾。また、C型慢性肝炎では肝炎活動性の血中指標となるALT値が、男性より女性で低い傾向があり、C型肝炎ウイルス感染から肝硬変に進展するまでの期間は、女性のほうが長いとの報告もある²⁾。C型慢性肝疾患では、血小板数の低下と肝線維化の進展度が正相関することが知られている。我々の検討では、C型慢性肝炎に発症した肝細胞癌120例の診断確定時の平均年齢は男性67歳に対して女性は70歳と有意に高齢で、血小板数の平均値は男性 11.3 ± 4.5 万/mm³に対して女性は 8.8 ± 3.9 万/mm³と有意に低く、女性の方が肝の線維化が進展してから発癌するものと推測された²⁾。動物実験では、エストロゲンがIL-6産生を抑制することにより肝化学発癌を抑制すると報告されているが³⁾、エストロゲンの発癌抑制作用だけでなく肝発癌の危険因子と考えられる肥満、飲酒量等における性差も影響している可能性がある。

図1. 慢性肝疾患における性差



脂肪性肝疾患（脂肪肝）

女性は男性に比べ少ない飲酒量・飲酒期間で肝障害が進展し、肝硬変となることが知られている。その原因として、女性では胃粘膜のアルコール脱水素酵素活性が男性よりも低いことや、エストロゲンがアルコールによる腸管由来のエンドトキシンの門脈への移行を促進し、肝臓のクッパー細胞のエンドトキシン感受性を増大させることが推定されている²⁾。

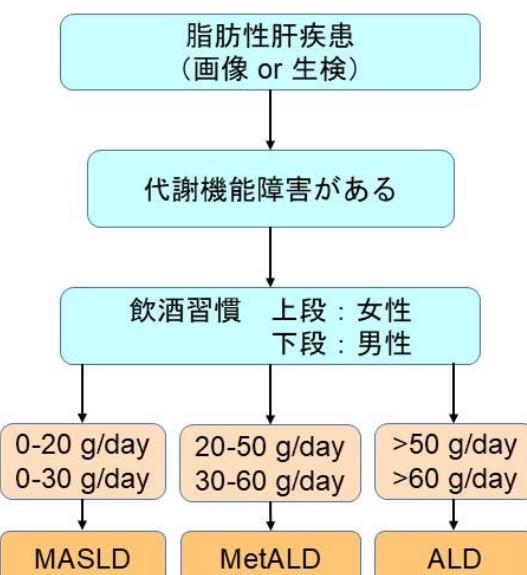
アルコールによる肝障害は alcoholic liver disease (アルコール性肝障害) と呼ばれてきたが、'alcoholic' および fatty liver (脂肪肝) の 'fatty' が不適切用語と見なされるとの理由で、2023年 6 月に欧米の学会で名称と分類法が変更されることになった。それぞれ、alcohol associated (related) liver disease: ALD (アルコール関連肝疾患) と steatotic liver disease: SLD (脂肪性肝疾患) となった。さらに、脂肪性肝疾患のうち代謝機能障害を伴っている症例は飲酒量により 3 群に分類された (図 2)。Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: MASLD (代謝機能障害関連脂肪性肝疾患) と MetALD (代謝機能障害アルコール関連脂肪性肝疾患)、ALD である。この分類法で用いられる飲酒量が男女で異なっており、男性と女性はそれぞれ 30 g/日未満、20 g/日未満では MASLD に、30~60 g/日、20~50 g/日では MetALD に、60 g/日超、50 g/日超では ALD に分類された。なお、代謝機能障害の有無に関係なく飲酒量が多い脂肪性肝疾患は ALD に分類される。

日本の報告でも ALD における性差は明らかであり、2006 年度の全国調査では、アルコー

ル性肝硬変 1,207 例（男性 1,091 例、女性 116 例：9.6%）の初回入院時年齢は男性 55.3 歳に対して女性は 50.2 歳と若く、平均 1 日飲酒量に差はなかったが、常習飲酒期間は男性 31.2 年に対して女性 22.5 年であった⁴。また、ALD に肝細胞癌が初発した 1,819 例（男性 1,719 例、女性 100 例：5.8%）の初回治療時年齢は男性 70.3 歳に対して女性は 60.1 歳と若く、総飲酒量（エタノール換算）は男性 1,688 kg に対して女性は 1,315 kg と少なかった⁵。2018 年の国民健康・栄養調査報告では、飲酒習慣のある人の割合は、男性 33.9%、女性 8.8% であるが、男性では減少傾向であるのに対して女性は漸増しており、女性に向けた適量飲酒の啓発が重要である。

これまで non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）と呼ばれてきた疾患群と MASLD とはほぼ一致するとされている。NAFLD は、男性では 30 代をピークに加齢とともに減少するのに対して、女性は 50 代から上昇し 60 代をピークとしており⁶、肥満の性別・年齢別分布と類似しているが、女性では閉経後に急増しているようにも見え、エストロゲンが影響している可能性もある。また、non-alcoholic steatohepatitis: NASH（非アルコール性脂肪肝炎）症例のうち 55 歳未満では男女とも 55 歳以上に比べて高度肥満が多く、55 歳以上の女性では糖尿病合併が肝硬変合併の危険因子であった⁶。なお、NASH は metabolic dysfunction associated steatohepatitis: MASH（代謝機能障害関連脂肪肝炎）とほぼ同じ疾患群と考えられる。

図2. 脂肪性肝疾患



MASLD: 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患

MetALD: 代謝機能障害アルコール関連肝疾患

ALD: アルコール関連肝疾患（代謝機能障害の有無は不問）

自己免疫性肝疾患

自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎は女性に、原発性硬化性胆管炎は男性に多いとされてきた²⁾。しかし、日本の 1,078 施設における自己免疫性肝疾患の症例数の調査によると、男女比は自己免疫性肝炎で 2004 年の 1 : 6.9 から 2016 年の 1 : 4.3、原発性胆汁性胆管炎では 2004 年の 1 : 7.1 から 2016 年の 1 : 3.9、原発性硬化性胆管炎では 2007 年の 1 : 1.4 から 2016 年の 1 : 0.88 となっており、いずれの疾患も男性の割合が増加していることが判明した⁷⁾。化学物質や抗生素など自己免疫性肝疾患発症の誘因となる環境要因への暴露が男性でより増加している可能性も含め、今後の検討が必要と考えられる。

文献

- 1) Kolahdoozan S, Mirminachi B, G. Sepanlou S, et al. Upper Normal Limits of Serum Alanine Aminotransferase in Healthy Population: A Systematic Review. Middle East J Dig Dis 2020;12:194-205.
- 2) Nagoshi S. Sex- or gender-specific medicine in Hepatology. Hepatol Res 2008;38:219-224.
- 3) Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. Science 2007;317:121-124.
- 4) 堀江義則、石井裕正、日比紀文他. わが国におけるアルコール性肝硬変の実態とその進展因子に関する検討. 肝臓 2009;50(9):507-13.
- 5) 堀江義則、菊池真大、海老沼浩利他. 本邦におけるアルコール性肝細胞癌の現状—全国アンケート調査報告-. 肝臓 2016;57(10):538-547.
- 6) 小木曾智美、橋本悦子、徳重克年. 非アルコール性脂肪肝炎（NASH）における性差と年齢の関与—生活習慣病、脂肪測定、アディポサイトカイン、遺伝子多型を中心に—. 肝臓 2014;55(4):199-205.
- 7) Tanaka A, Mori M, Matsumoto, et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. Hepatol Res 2019;49:881-889.

呼吸器疾患の性差

(Sex differences in pulmonary diseases)

山口泰弘

(Yasuhiro Yamaguchi MD, PhD)

自治医科大学附属さいたま医療センター 呼吸器内科

(Department of Respiratory Medicine, Jichi Medical University Saitama
Medical Center)

キーワード：免役、睡眠時無呼吸、咳、喘息、慢性閉塞性肺疾患

Key word : Immunity, Sleep apnea, Cough, Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease

利益相反：開示すべき利益相反はない。

* 本稿は、2023年2月5日に行った第16回日本性差医学・医療学会学術集会（東京）での教育講演の概要である。

【責任著者】

山口泰弘

自治医科大学附属さいたま医療センター

総合医学第一講座（呼吸器内科）教授

Tel 048-647-2111(代)

Fax 048-648-5188

要旨

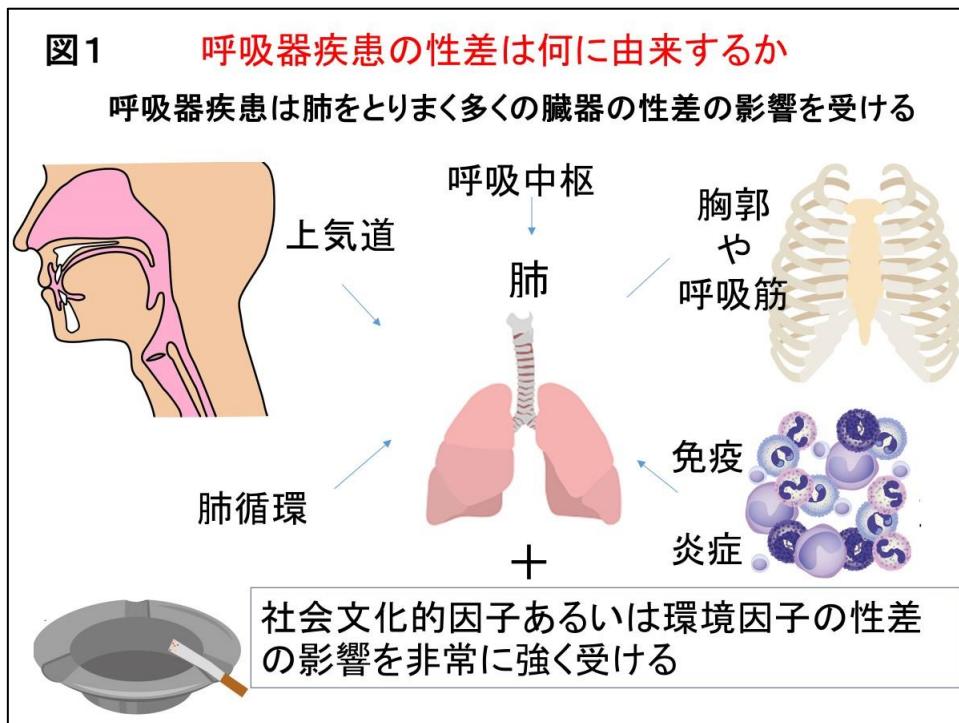
呼吸器疾患には、肺をとりまく様々な機能の性差が関与している。免疫応答に関わる多くの遺伝子がX染色体上に存在し、これによる免疫応答の性差が、COVID-19などの呼吸器感染症の性差に関与していると考えられる。睡眠時無呼吸は男性に多いが、その要因には肥満や飲酒だけでなく、上気道の形態の性差や女性ホルモンによる換気応答の亢進が影響していると考えられる。カプサイシンやクエン酸に対する咳感受性は女性で亢進していて、慢性咳嗽は女性に多い。メサコリン気道過敏性試験の反応も女性で亢進していて、成人期以降の喘息が女性に多いことに関与していると推定される。慢性閉塞性肺疾患は、喫煙の影響を強く受け男性に多い。一方、肺活量や一秒量の標準値は、同じ年齢、身長の男性より女性で小さい。女性の細い気道が閉塞性肺疾患への感受性や強い呼吸器症状に影響する可能性もある。

Abstract

Pulmonary diseases are influenced by sex-related functional differences in various organs associated with lungs. Since many genes related to immune functions are located on the X chromosome, sex-based differences in immunity may contribute to disparities in infectious lung diseases such as COVID-19. Sleep apnea is more frequent in males, possibly due to higher rates of obesity and alcohol consumption. Furthermore, anatomical differences in the upper airway and the stimulatory effects of estrogen and progesterone on ventilation may explain the lower incidence of sleep apnea in premenopausal females. Women experience cough more frequently as their cough reflexes are more sensitive to capsaicin and citric acid. Airway hypersensitivity to methacholine is also more common in females, maybe contributing to the higher prevalence of asthma in adult females than in males. Chronic obstructive pulmonary disease is strongly associated with cigarette smoking and is more prevalent in males. However, the predictive values for vital capacity and forced expiratory volume in 1 second were lower in females than in males of the same age and height. Narrower airways make women more susceptible to obstructive airway diseases, and result in more severe symptoms.

■はじめに

呼吸器疾患の性差には、肺自体の性差と、免疫系や呼吸調節、上気道の性差、生活習慣の性差が関連する（図1）。そのため、呼吸器疾患の頻度や病態には予想以上に性差の影響が大きい。本稿では、背景にある病態の性差を通じて、代表的な呼吸器疾患の性差の概要を論じたい。



■免疫系の性差と呼吸器感染症

ヒトのX染色体上には多くの免疫系に関わる遺伝子が存在する。例えば、ウイルス由来の一本鎖RNAを認識するToll様受容体7の遺伝子もX染色体上にあり、さらにX染色体の不活性を受けず、その発現は女性で男性より高いことが知られている(1)。Toll様受容体を通して、生体は何らかの病原体が侵入していることを感知し、自然免役として様々なシグナルを発するのであり、この性差が感染症や自己免疫疾患に関わることは想像に難くない。

実際、RNAウイルスである新型コロナウイルス感染症、すなわちCOVID-19では、中高年以上での重症者が、明らかに女性より男性で多い。このような性差は、同じくコロナウイルス感染症である、中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルスでもみられる(2)。

呼吸器感染症の性差は、RNAウイルスに限らない。例えば、市中肺炎の重症度スコアであるPneumonia Severity Scoreや院内肺炎の重症度スコアであるI-ROADは、重症度の評価に性別を考慮するように設計されていて、いずれも男性で重症度が高いとスコアリングされる。超高齢者がしばしば肺炎などの感染症で寿命をむかえることは周知のとおりである。

免疫系の性差や呼吸器感染症の性差は、女性が長寿であることの所以の一つかもしれない。

ただし、中高年で発症することが多い、結節・気管支拡張型の肺非結核性抗酸菌症は女性に多いとされている。近年、特に高齢女性で肺非結核性抗酸菌症による死亡率が増加していく、今後さらに重要な疾患である(3)。

■睡眠時無呼吸の性差

睡眠時無呼吸の多くは、睡眠中に上気道が閉塞することによる閉塞性睡眠時無呼吸であり、睡眠の質の低下に伴う日中の過度な眠気は、医学的にも社会的にも重要な問題である。らの報告からも、無呼吸低呼吸指数（睡眠1時間あたりの無呼吸低呼吸の回数）30回/時間以上の重度の睡眠時無呼吸は圧倒的に男性に多く、このような大きな性差は、肥満や飲酒習慣の頻度のみでは説明できない(5, 6)。

Malhotra A らは、MRI による上気道の形態の比較により、男性で軟口蓋が大きく、上気道が長いことを報告していて、このような形態的な性差も睡眠時無呼吸の性差に影響していると推定している。さらに、Regensteiner JG らは、卵巣切除をうけた12人の健康女性の研究で、性ホルモンを補充すると安静時換気量が増加し呼気終末CO₂濃度が低下することを報告している。すなわち、女性ホルモンには換気を刺激する作用があると推定される。実際、閉経後女性では、重度の睡眠時無呼吸患者が増加することも報告されている(6)。実臨床でも、若年女性では、高度な肥満でも睡眠時無呼吸低呼吸の回数が予想外に少ないことをしばしば経験する。

なお、過換気症候群は女性に圧倒的に多い疾患である。これにも、女性ホルモンによる換気の刺激が関与しているのかもしれない。

■咳の性差

呼吸器の外来診療で、もっとも多く遭遇する身体症状が咳である。画像検査が正常にも関わらず持続する咳嗽（8週以上持続する咳嗽を慢性咳嗽と呼ぶ）の診療は、臨床推論と診断的治療に頼らざるをえず、しばしば非常に難しい。興味深いことに、慢性咳嗽の原因になる咳喘息、アトピック咳嗽、感染後咳嗽による咳嗽は、いずれも女性が多い(8)。Dicpinigaitis PV らが、健常成人を対象に5回/分以上の咳が出る吸入カプサイシン濃度を測定する咳感受性テストの結果を報告していて、女性では男性より、低いカプサイシン濃度で咳が誘発された(9)。クエン酸についても同様の報告がある(10)。つまり、咳感受性は女性で亢進していて、このことが、原因に関わらず慢性咳嗽が女性に多いことの一因になっていると推定される。一方、咳反射の閾値については加齢変化が小さいとされていて（大脳皮質や皮質下で「いがいが感」を認知し咳をしたいと感じる urge to cough は加齢とともに低下する）(11)、咳反射の性差が高齢になっても維持されるとすれば、咳感受性の亢進が高齢女性の肺炎の予防に寄与しているかもしれない。

■気道過敏性の性差と喘息

Leynaert B らは、一般住人を対象にメサコリンによる気道過敏性試験を実施し、気道過敏性を有する頻度は女性で男性より有意に高かった(12)。気道過敏性の亢進は喘息の重要な病態の一つである。実際、成人期以降の喘息総患者数は、男性より女性に多い(13)。

喘息は、小児から高齢者まで幅広い年代で発症するが、その病態は様々である。小児期の喘息は男児の方が女児より多く、小児のアレルギー性喘息の性差には別の要因が強く関わっていると思われる。一方、20-40歳で好発するアスピリン喘息は女性に多い。また、高齢発症喘息や肥満に関連する喘息も女性に多い(14)。

■呼吸機能の性差と慢性閉塞性肺疾患

スパイロメトリーで測定する肺活量や一秒量の標準値は、同じ年齢、同じ身長でも、女性のほうが男性より小さい。そのほか、全肺気量の標準値も女性のほうが小さい。この性差には、胸郭の大きさが影響していると推定される。加えて、らは、CT画像の解析により、喫煙歴のない健常者において、男性より女性の気道の内腔が狭いことを報告している(15)。

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic obstructive pulmonary diseases; COPD) は、喫煙などの有害粒子の吸入により気流閉塞を来たす疾患である。過去の喫煙歴の影響を受けるため、その罹患率は男性より女性に多い。しかし、大規模なコホート研究において、ひとたび喫煙に暴露すると、喫煙が気流閉塞をきたすリスクは女性の方が大きいと報告されている(16)。また、COPD 患者のQOL の性差を比較した研究では、中等度の呼吸機能低下例では女性で呼吸器関連 QOL が低下している(17)。従来から、女性の COPD で気腫型が少なく症状が強いと指摘されることが多く、部分的だがそれを支持する知見である。その要因として、背景にある呼吸機能や気道の性差が影響しているのかもしれない。

■肺癌と性差

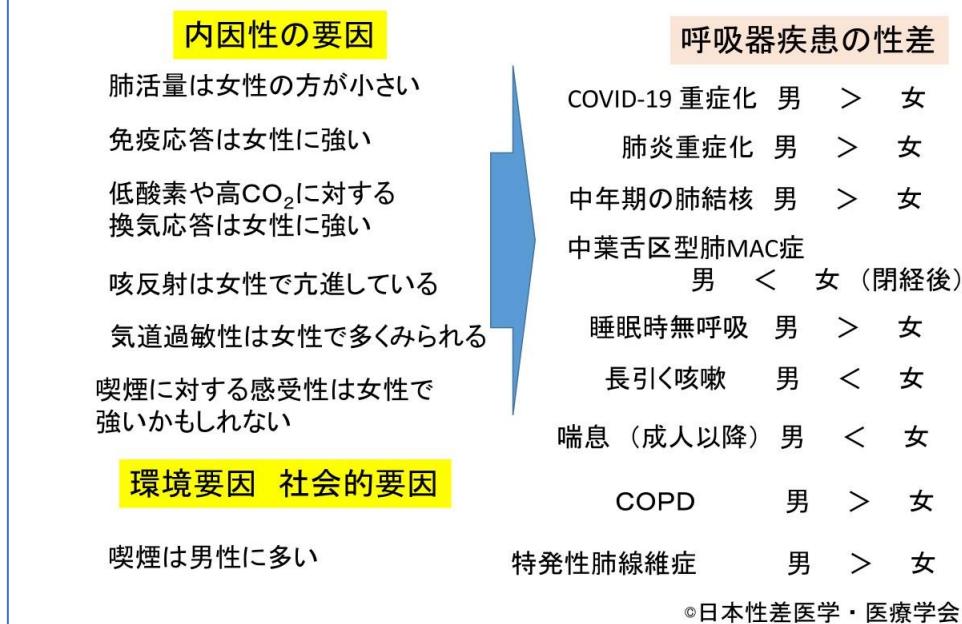
近年、特定の遺伝子（ドライバー遺伝子と呼称される）の異常を伴って発症する肺癌の存在が知られていて、このような癌の発生には、喫煙の関与が小さい。そのため、喫煙歴のない女性に発生した肺癌では、ドライバー遺伝子変異の存在が予想される。多くのドライバー遺伝子異常には分子標的薬が著効するため臨床的にも重要な性差である。

■おわりに

本稿のまとめを図2に示した。我々が日常診療で経験する多くの呼吸器疾患、呼吸器症状に性差が影響している。今後は、本稿で記載した知見を、頻度の差の理解にとどまらず、各疾患や症状に必要な治療やケアの個別化に繋げなければならない。

図2

まとめ



文献

1. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:594-604.
2. Kim KH, Tandi TE, Choi JW, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect*. 2017;95:207-213.
3. Harada K, Hagiya H, Funahashi T, et al. Trends in the Nontuberculous Mycobacterial Disease Mortality Rate in Japan: A Nationwide Observational Study, 1997-2016. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73:e321-e326.
4. Cunningham J, Hunter M, Budgeon C, et al. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study. *J Clin Sleep Med*. 2021;17:2029-2039.
5. Heinzer R, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Impact of sex and menopausal status on the prevalence, clinical presentation, and comorbidities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2018;51:29-36.
6. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1388-95.
7. Regensteiner JG, Woodard WD, Hagerman DD, et al. Combined effects of female hormones and metabolic rate on ventilatory drives in women. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;66:808-13.

8. 日本呼吸器学会：咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019、株式会社メディカルレビュー社（東京）、P48-77, 2019.
9. Dicpinigaitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *CHEST* 1998; 113:1319-1321.
10. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, et al. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ;166:961-194.
11. Ebihara S, Ebihara T, Kanezaki M, et al. Aging deteriorated perception of urge-to-cough without changing cough reflex threshold to citric acid in female never-smokers. *Cough.* 2011;7:3.
12. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, et al. Is bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1413–1420.
13. 山内康宏. 気管支喘息の疫学：現状と近未来. 日内会誌 2018;107:2059～2066.
14. 近藤光子. 性差医療（2）呼吸器疾患. 東女医大誌 2019;89:31-37.
15. Bhatt SP, Bodduluri S, Nakhmani A, et al. Sex Differences in Airways at Chest CT: Results from the COPDGene Cohort. *Radiology.* 2022;305:699-708.
16. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, et al. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1226–1235.
17. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:317-322.

くも膜下出血と性差
(Subarachnoid Hemorrhage and Gender Differences)

堀江信貴
(Nobutaka Horie, MD, PhD)

広島大学大学院 医系科学研究科 脳神経外科
(Department of Neurosurgery, Hiroshima University)

キーワード：くも膜下出血、破裂、予後
Keywords : Subarachnoid Hemorrhage, Rupture, Prognosis

【責任著者】
堀江信貴 (Nobutaka Horie, MD, PhD)
Dept of Neurosurgery, Hiroshima University
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
広島大学大学院医系科学研究科 脳神経外科
TEL/FAX: 082-257-5225
E-mail: horie@hiroshima-u.ac.jp
URL: <https://nouge.hiroshima-u.ac.jp/>

和文要旨

くも膜下出血(SAH)は、脳動脈瘤の破裂によって引き起こされる重篤な脳血管障害である。女性は男性に比べて発症率が高く、特に閉経後の女性においてそのリスクが顕著に増加する。本稿では、SAH の疫学、病態生理、治療アプローチ、予後における性差に焦点を当てる。エストロゲンの減少が動脈瘤の形成および破裂にどのように影響を与えるかを考察し、治療および予後における性差の重要性を強調する。さらに、性別を考慮した個別化された治療戦略の必要性を論じ、今後の研究により性差が SAH の管理に及ぼす影響を解明し、より効果的な治療法の開発が期待されることを述べる。

Abstract

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a severe cerebrovascular disorder caused by the rupture of cerebral aneurysms. Women have a higher incidence than men, particularly with a marked increase in risk among postmenopausal women. This paper focuses on gender differences in the epidemiology, pathophysiology, treatment approaches, and prognosis of SAH. It examines how the decline in estrogen contributes to aneurysm formation and rupture, emphasizing the significance of gender differences in treatment and prognosis. The necessity of developing gender-specific personalized treatment strategies is discussed. Additionally, future research is expected to elucidate the impact of gender differences on SAH management, leading to the development of more effective therapeutic approaches.

はじめに

くも膜下出血（SAH）は、脳動脈瘤の破裂により引き起こされる重篤な脳血管障害である。発症は突然であり、患者に激しい頭痛や意識障害を引き起こし、適切な治療が遅れると高い致死率をもたらす。本疾患は緊急を要する治療が必要であり、患者の予後を改善するためには早期診断と適切な治療が不可欠である。近年、SAH の発症や病態、治療、予後における性差が注目されており、性差がどのようにこれらの側面に影響を与えるかを解明するための研究が進展している。本稿では、SAH における性差に関する最新の知見を基に、性差が患者ケアに与える影響を探求し、性別を考慮した治療アプローチの重要性を強調する。

1. くも膜下出血の疫学と性差

SAH は女性において発症率が高い（図 1）ことが知られており、特に閉経後の女性ではリスクが著しく増加する。この性差はエストロゲンの減少によるものと考えられ、エストロゲンは血管の弾力性を維持し、動脈瘤の形成や破裂を抑制する役割を果たしている。閉経後の女性ではエストロゲンの保護作用が失われ、血管壁が脆弱化し、動脈瘤の破裂リスクが増加する（図 2）。また、疫学的データによれば、女性は男性に比べて高齢での発症が多く（図 3）、生活習慣病や動脈硬化のリスクも高いことが示されている。これらの要因が相互に作用し、女性における SAH のリスクを高めるとされる。また、女性における動脈瘤は内頸動脈に多く見られる一方、男性では前大脳動脈が主要な部位となる¹。このような解剖学的な差異が、SAH の病態にどのように影響を与えるのかを明らかにすることが、今後の研究において重要である。

図 1：脳卒中病型分類と男女比（脳卒中データバンク 2021 より）

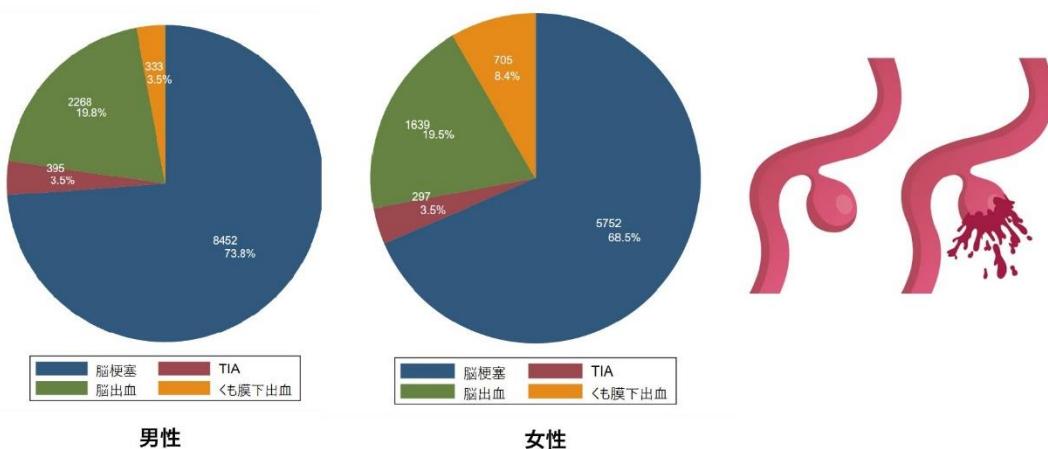
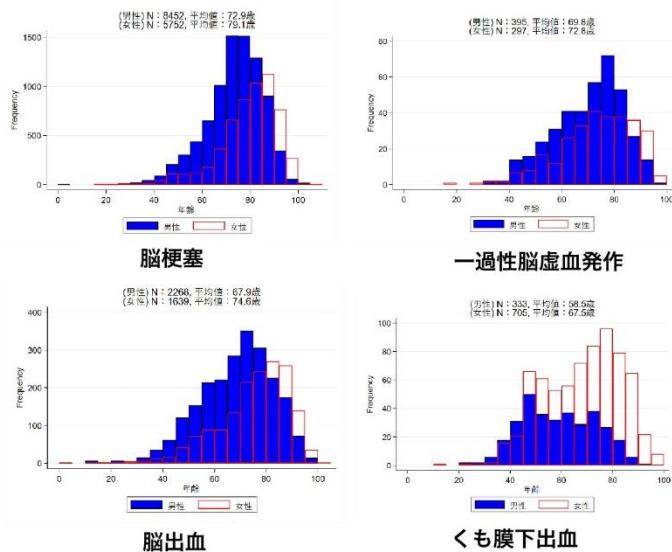


図2：女性における脳動脈瘤形成のリスクファクター



図3：発症年齢と性差



2. 病態生理における性差

動脈瘤の形成と進行には性差が関与している。エストロゲンは血管内皮細胞の機能を保護し、炎症を抑制する効果を持つが、閉経後の女性ではその効果が減少する。これにより動脈瘤の形成が促進され、破裂リスクが高まる。また、女性の動脈瘤は男性に比べて成長速度が速いとされ、エストロゲンの減少が血管壁のリモデリングに影響を与えることが示唆されている²。さらに、動脈瘤の発生部位に関する性差もあり、女性では内頸動脈に多く、男性では前大脳動脈に多いことが知られている。このような解剖学的な違いが、血管の破裂リス

クや治療法の選択に影響を及ぼす可能性がある。また、炎症性メディエーターや細胞外マトリックスの変化が、動脈瘤の形成と進行における性差に寄与していることが示唆されている。今後の研究では、これらの生理学的なメカニズムを解明し、性別を考慮した新たな治療戦略の開発が求められる。

3. 治療アプローチと性差

治療においても性差が存在する。動脈瘤のコイル塞栓術やクリッピング術は、患者の性別によってその適用や効果に違いがあるとされる。女性は術後の回復において、男性よりもリハビリテーションが長引く傾向があり、これは社会的支援の不足や、女性がより高齢であることが多いことが影響している³。また、女性は術後の合併症として遅発性脳虚血 (DCI) を発症するリスクが高いことも報告されており、これが予後に悪影響を及ぼす要因となる。こうした性差を考慮した治療戦略の開発が求められている。

4. 予後と性差

SAH 後の長期的な予後にも性差が影響を与えている。女性は男性に比べて機能回復が遅れることが多い、これが患者の生活の質に大きく影響する。特に高齢の女性では独居率が高く、退院後のリハビリテーションや社会的支援が不足していることが予後に悪影響を及ぼす⁴。さらに、女性特有の心理的ストレスや社会的孤立が、回復過程において重要な役割を果たしているとされる。これらの要因を考慮した包括的なケアが必要とされている。

結論

くも膜下出血における性差は、その発症から治療、予後に至るまで多岐にわたる影響を及ぼしている。女性特有のリスクを考慮した管理と治療戦略の開発は、より良い治療結果をもたらす可能性が高い。今後の研究により、性差が SAH の病態や治療にどのように影響するかを深く理解し、最適な治療法の開発が期待される。

文献

1. Germans MR, Jaja BNR, de Oliveira Manoel AL, Cohen AH, Macdonald RL. Sex differences in delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2018;129:458-464. doi: 10.3171/2017.3.JNS162808
2. Fuentes AM, Stone McGuire L, Amin-Hanjani S. Sex Differences in Cerebral Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2022;53:624-633. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037147
3. Bogli SY, Utebay D, Smits N, Westphal LP, Hirsbrunner L, Unseld S, Keller E, Brandi G. Sex-related differences of invasive therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164:2899-2908. doi: 10.1007/s00701-022-

05345-0

4. Schupper AJ, Hardigan TA, Mehta A, Yim B, Yaeger KA, De Leacy R, Fifi JT, Mocco J, Majidi S. Sex and Racial Disparity in Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in the United States: A 20-Year Analysis. *Stroke*. 2023;54:1347-1356. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.041488

両親と子の性差から考える運動情報の次世代伝播機構

(Beneficial Effects of Parental Exercise on Children: Considering Sex
Differences Between Parents and Offspring)

楠山譲二

(Joji Kusuyama, DDS, PhD)

国立大学法人 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科

生体情報継承学分野

(Department of Biosignals and Inheritance, Graduate School of
Medical and Dental Sciences, Institute of Science Tokyo)

キーワード：胎盤、妊娠、プラセントカイン、糖尿病、肥満

Keywords : Placenta, Pregnancy, Placentokine, Diabetes, Obesity

利益相反：開示すべき利益相反はない。

【責任著者】

楠山譲二

国立大学法人東京科学大学(Science Tokyo) 大学院医歯学総合研究科 生体情報継承学分野
テニュアトランク准教授（分野長）

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 3号館 9階トップサイエンスインキュベーション
スペース、E-mail: joji.kusuyama.bsin@tmdac.jp

和文要旨

妊婦の肥満や生活習慣は子の成人期の慢性疾患発症リスクに強く影響することが知られている。この概念は Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説と称され、肥満や2型糖尿病はその代表である。DOHaD の影響は、子が通常の生活習慣を送った場合でも覆すことが困難であり、重篤な健康格差の原因となる。我々は妊娠期の運動が母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを明らかにし、その情報伝達の中心を胎盤が担うことを実証した。胎盤は運動応答性臓器として機能しており、運動によって分泌される胎盤由来生理活性物質（プラセントカイン）が胎仔の臓器機能や遺伝子発現の調節することによって、世代間の運動情報伝達を仲介している。本稿では、胎盤を介して妊娠期運動効果が子に及ぼす有益性とその分子メカニズムにおける最新の知見を紹介する。

Abstract

It is well-known that maternal obesity and lifestyle habits strongly influence the risk of chronic diseases in the offspring during adulthood. This concept is referred to as the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis—obesity and type 2 diabetes serving as primary examples. The effects of DOHaD are difficult to counteract, even if the child follows a normal lifestyle, and can lead to significant health disparities. We have demonstrated that maternal exercise during pregnancy can prevent the transmission of glucose intolerance from obese mothers to their offspring, with the placenta playing a central role in this signaling. The placenta functions as an exercise-responsive organ, where placental bioactive substances (placentokines) secreted during exercise mediate the intergenerational transmission of exercise information by modulating the organ functions and gene expression in the fetus. Here, we present the latest findings on the beneficial effects of maternal exercise during pregnancy on offspring through the placenta and the underlying molecular mechanisms.

1－妊娠期の肥満・高脂肪食摂取が子の糖代謝に与える影響

DOHaD 仮説とは、胎児期から幼小児期の環境が成人期の慢性疾患リスクに影響を与えるとする概念であり、代謝性疾患、悪性腫瘍、精神疾患などの多くの疾病発症への関与が報告されている。肥満や 2 型糖尿病と DOHaD の関連は広く研究されており、疫学・動物モデルを用いた研究によって、その発症は出生前及び出生後早期の発育過程における代謝の変化によって大きく影響されることが明らかとなっている¹⁾。ライフイベントの多様化によって出産可能年齢が広がるとともに、世界的に該当年代の女性における肥満が増加していることから、親から子への代謝性疾患の発症リスク伝達に関する理解とその低減法の策定は大きな課題である。

通常、壮年期以降に発生する 2 型糖尿病の世代間研究をヒトで行うことは難しい。そのため、子の代謝状態に対する母体環境の作用メカニズムは、世代のタイムラインがはるかに短いマウス・ラットによって解析が行われている。種々のマウス・ラット系統による解析においても、母体の過剰栄養は子の体重増加、肥満、高脂血症、膵機能の低下といった耐糖能低下に至る代謝異常をもたらすことが分かっている。そのメカニズムとしては、DNA 配列の変化を伴わない遺伝子発現の制御機構であるエピジェネティクスが関与する可能性が高い。母体の過剰栄養は、エピジェネティクス改変に関わる酵素の活性の変化や、エピジェネティックマーク (DNA メチル化、ヒストン修飾) の追加や除去に関する基質の利用可能性を変化させることにより、エピジェネティクスのパターン異常を引き起こすことが報告されている^{1),2)}。このような種々のエピジェネティクス変化はゲノム上の様々な領域で誘導されており、代謝機能障害を誘導する発生プログラミングの根底にある分子メカニズムであると考えられる。

2－妊娠期の運動が子の糖代謝に与える影響

妊娠期運動効果の世代間伝播の詳細な解析も、肥満研究と同様にマウス・ラットが広く用いられている。トレッドミルランニングは、げっ歯類の運動研究に頻用されている運動モデルであり、運動の量と強度を正確に制御できる利点を持ち、糖・脂質代謝研究では多くの有益な作用が報告されている。しかし、妊娠マウスへの使用はストレス負荷による不安行動の誘発やホルモン過剰分泌を誘導するという指摘も存在する。自発的ホイールランニング (Voluntary Wheel Running: VWR) はもう 1 つの主要運動モデルであり、げっ歯類は夜間の活動期に自発的かつ高レベルで回し車上を走行する。自身の体重や生理状態に応じた適切なレベルの運動を行えるため、ほとんどストレスを与えないのが利点であり、妊娠中は通常に比べて走行距離は落ちるもの、継続した運動が可能である。VWR では運動の強度と時間を常に制御できないものの、各パラメーターを常に記録できるシステムがあったり、ホイールのブレーキを使用して運動量を一致させることも可能であったり、実際には運動の細やかな制御が可能である。ヒト研究への移行のために、両者の利点と欠点を理解した解析が求められる。

我々をはじめとした複数の研究グループは、母親の妊娠中の運動が子の代謝フェノタイプに大きく影響を与える、母親の肥満や妊娠中の高脂肪食摂取による仔の耐糖能悪化を劇的に改善することができる事を明らかにしている²⁾。糖代謝の改善は仔が若齢の際は観察されないが、加齢に伴って耐糖能の改善、インスリン感受性の増加、血清インスリン濃度の低下、肝臓に糖代謝能の向上、膵β細胞の増加といった有益性が生じてくる。またこの効果は雄にて顕著であり、雄の場合は加齢に伴う体重増加が大きいことが効果の差を生む原因ではないかと予想される。我々を含めた複数の研究グループによってVWRによる母親の運動効果の有益性は多面的に解析されており、妊娠期運動は肥満の世代間連鎖を防ぐ有益な方法であると考えられる。

3 – 妊娠期運動効果の子への伝達メカニズム

「母親の妊娠期運動効果がどのように子に伝達するのか」というメカニズムの解明は本分野における最重要命題である。マウスを用いた研究では、妊娠中の運動は骨格筋においてトレーニング適応の伝統的マーカーであるGLUT4やHexokinaseタンパク質発現量の増加を示し、母親に正常なトレーニング適応を誘導することが報告されている³⁾。一方で、多くの研究では、妊娠中の運動は母体の耐糖能や体重自体を変化させないことから、母体の血糖値や体重が子孫の表現型の変化の直接的メカニズムではないと推察されている²⁾。

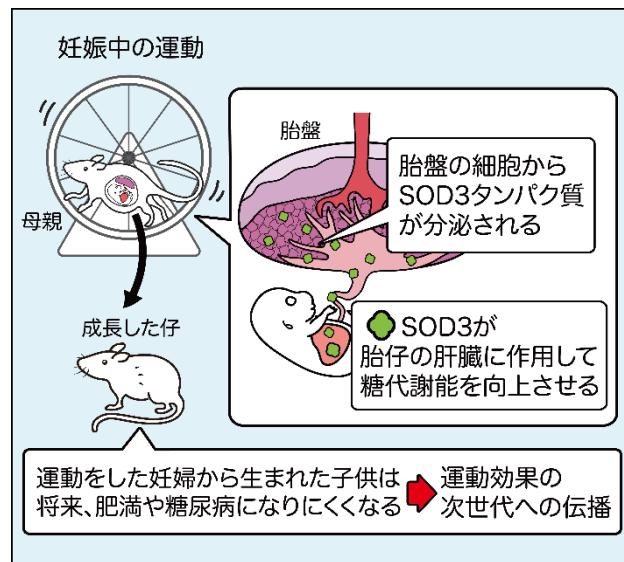
妊娠前の運動は広く健康に有益ではあるものの、運動効能伝達を担う主体は妊娠期の運動であることについてはコンセンサスが取れている。ただし、我々の研究にて、母親の妊娠前、妊娠中、妊娠前+妊娠中のVWR運動トレーニングが仔の代謝に与える影響をそれぞれ比較したところ、妊娠前の運動のみでは効果が無かったものの、妊娠前と妊娠中の両方の組合せが最も糖代謝能向上が最大となった。このため妊娠前運動が母体臓器に何らかの影響を与え、子に情報伝達をしやすい母体環境が整えられている可能性はある。

多くの研究が、妊娠期運動は仔の壮年期の体重増加を予防することを報告しており、体重と脂肪量の減少が耐糖能改善の原因である可能性はある。しかし、我々は耐糖能の改善は体重減少に先行することを見出しており、体重変化とは無関係に仔の臓器レベルでの糖代謝能の変化が起こっていると予想している。仔の各臓器を網羅的に解析したところ、興味深いことにグルコース処理の大部分を担う臓器である骨格筋の糖取り込み能は変化せず、肝臓と膵臓における糖代謝能が向上していた。特に妊娠期運動は肝細胞におけるグルコース産生を減少させ、ミトコンドリア生合成、ピルビン酸代謝・クエン酸回路・脂肪酸代謝に関与する遺伝子の発現を増加させた^{3),4)}。また、エネルギー消費に寄与し体重増加を抑制する機能をもつ褐色脂肪組織(BAT)やベージュ脂肪組織についても、妊娠中の母親のトレッドミル運動によって熱産生能が向上することが報告されている⁵⁾。このように妊娠期運動は仔の複数の臓器に直接、糖代謝活性を上昇させるような変化を引き起こすことが示唆される。

4 – 胎盤を介した母体運動情報の胎仔への伝達

我々は母親の運動が仔に影響を及ぼす時期を探るために、妊娠期に運動した雌マウスから採取した胚盤胞 (Blastocyst: 胎生 3.5 日)、胚盤葉上層 (Epiblast: 胎生 7.5 日)、胎生 13.5 日の胎仔及び新生仔の肝臓を解析した。その結果、妊娠期運動による糖代謝関連遺伝子の発現向上は母親の胎内で開始して、生後も持続していることが分かった。これは母親の運動効果が、DNA 配列変化を伴わない遺伝子発現修飾機構であるエピジェネティクス制御で伝達されていることを意味する。更に我々は胎児肝臓における糖代謝遺伝子発現の変化は、遺伝子発現向上作用のある遺伝子プロモーター部位の DNA メチル化レベルの減少と連関していることを突き止めた。この妊娠期運動による DNA 低メチル化は、メチル化された DNA の脱メチル化の誘導によって引き起こされていた。このシグナル伝達経路には AMPK が上流に位置しており、DNA 脱メチル化酵素である TET の発現上昇と、TET の酵素反応の律速段階を制御する IDH と α ケトグルタル酸の上昇を介して誘導されていた。

それではどのようにして母体の妊娠期運動情報が胎仔へ次世代伝達されているのだろうか。申請者は運動情報伝達を担う因子として、運動時の臓器から分泌される生理活性物質群（エクサカイン）が胎仔の肝臓に情報を伝達していると仮説を立てた。そこで、運動した妊娠マウス由来の血清で肝芽細胞を刺激したところ、母親の運動による肝機能向上効果を模倣できることを見出



した。母体臓器側由来タンパク質は血液胎盤関門を通過できないため、運動効果伝達因子は胎盤自体から分泌されていると予想された。更に妊娠期運動マウスの血清質量分析と胎盤特異的遺伝子改変マウスなどによる解析の結果、母親の運動で胎盤から分泌される Superoxide dismutase 3 (SOD3) が母体運動効果の子への伝達因子であることを同定した⁴⁾。SOD3 は胎児肝臓に作用して AMPK/IDH/ α ケトグルタル酸/TET 経路を活性化し、肝臓の糖代謝遺伝子プロモーターの DNA 脱メチル化をすることで、糖代謝遺伝子発現增加による肝機能向上を誘導した。また SOD3 発現には、運動で誘導される胎盤でのビタミン D 受容体 (VDR) の発現上昇と、食餌由来ビタミン D の供給が必須であり、運動とビタミン D の協調シグナルが胎盤を介した次世代情報伝播を制御していることが示唆された。更に SOD3 は身体活動が活発なヒト妊婦の血清及び胎盤で有意に増加しており、ヒト臨床応用が有望なタンパク質であることが示唆された。また我々は SOD3 が胎仔肝臓においてヒストンのメチル化修飾である H3K4me3 を安定化させることで、母親の高脂肪食摂取による遺伝子発現のかく乱を防いでいることも見出している⁶⁾。胎盤由来 SOD3 を介した運動効果の次世代伝

達は、現世代の肥満の次世代伝播を断ち切る有望な方法として更なる発展性が期待される。

5-将来の方向性とヒト臨床応用に向けて

今後は妊娠期運動効果の伝播に関する根底的メカニズムを明らかにするために、DNA メチル化、ヒストン修飾、ノンコーディング RNA などのエピジェネティック改変を包括的に分析することが必要である。また運動刺激を子の表現型に結び付ける媒介因子およびシグナル伝達経路を特定することは、げっ歯類を用いた研究をヒトへトランスレーションするために不可欠である。現在、母親の代謝情報の次世代伝達については、我々が解析する胎盤機能³⁾のみならず、母親の腸内細菌叢⁷⁾、母乳⁸⁾といった点が着目されている。エピジェネティクスの変化とそれを伝達する分子生理的変化を統合的に明らかにすることで、運動効果の次世代伝播の様相が徐々に解明されると考えられる。

親の運動の影響に関する研究における最大のハードルの1つは、げっ歯類モデル研究から得られた知識のヒトへの適用である。子の健康に対する親の運動の役割は多面的で複雑であるが、マウス・ラットと人間の運動アプリケーションとの関係についての考慮した研究計画を練ることが肝要である。現在、我々は、妊娠中のげっ歯類とヒトの両方で共通の血清タンパク質や代謝産物を用いることで、運動の影響を評価するための予測因子として利用することを目指している。運動は2型糖尿病や関連疾患の発症を予防・遅延させる重要な要素の中で、最も安易且つ安価な方策であり、その実践が次世代の健康増進を目指して広く一般的な健康増進や社会政策に組み込まれることが期待される。

胎盤は受精卵から生じる臓器であり、母親と父親の遺伝情報や生活習慣が統合される場でもある。また興味深いことに妊娠期運動情報の子への表出には雌雄によって臓器差が生じており、今後、性差医学の観点からも次世代への運動情報伝播機構は大きなトピックとして扱う必要があると考えられる。今後も精力的な研究を遂行していきたい。

文献

- 1) Sales, V. M. et al: Epigenetic mechanisms of transmission of metabolic disease across generations. *Cell Metabolism.* 25: 559–571 (2017).
- 2) Kusuyama J. et al: Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism. *Nature Metabolism.* 2: 858-872 (2020).
- 3) Stanford K. I. et al: Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes.* 64, 427-433 (2015).
- 4) Kusuyama J. et al: Placental superoxide dismutase 3 mediates benefits of maternal exercise on offspring health. *Cell Metabolism.* 33(5):939-956.e8 (2021)
- 5) Son, J.S., et al: Maternal exercise via exerkine apelin enhances brown adipogenesis and prevents metabolic dysfunction in offspring mice. *Science Advances.* 6, eaaz0359 (2020).
- 6) Kusuyama J et al: Maternal Exercise-Induced SOD3 Reverses the Deleterious Effects of

Maternal High-Fat Diet on Offspring Metabolism Through Stabilization of H3K4me3 and Protection Against WDR82 Carbonylation. *Diabetes*. 71(6):1170-1181 (2022)

7) Kimura I et al: Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science*. 367(6481):eaaw8429 (2020)

8) Harris JE et al: Exercise-induced 3'-sialyllactose in breast milk is a critical mediator to improve metabolic health and cardiac function in mouse offspring. *Nature Metabolism*. 2(8):678-687 (2020)

11. 編集後記：性差医学会学会誌第2刊号の編集を終えて

日本性差医学・医療学会は、2004年に天野恵子先生を代表世話人として設立された「性差医療・性差医学研究会」を前身とし、2008年に「日本性差医学・医療学会」に発展・改組された学会です。本学会においても、他の医学領域と同様に最新の知識を提供し、共有する責任を負っています。今までには年次学術集会だけがその場でしたが、2024年より online journal である「日本性差医学・医療学会誌」（英語名：Journal of Gender Medicine）を創刊することにより日本性差医学・医療学会は、社会への新たな情報発信の手段を手にすることになりました。今回はその第2巻です。

今回の誌面では、研究成果や日常診療に役立つ論文を多数掲載しています。副理事長の秋下雅弘先生の「老年医学における性差」では、今後高齢化の進む我が国において重要な知見を提起して頂いています。名越澄子先生には、「肝疾患における性差」という、日頃専門家以外の先生には、気が付かないテーマの論文を、山口泰弘には、「呼吸器疾患における性差」という大変奥深い論文を、堀江信貴先生には「くも膜下出血における性差」という皆さんのが日頃から問題意識を持っているテーマで論文を書いて頂きました。また楠山譲二先生には「両親と子の性差から考える運動情報の次世代伝播機構」という社会的反響もある重要な観点から論文を執筆して頂きました。

なお、秋下雅弘副理事長に書いて頂いた「学会誌出版に当たって・創刊号より」は、「日本性差医学・医療学会誌」（英語名：Journal of Gender Medicine）の創刊するに至った経緯を現したもので、この学会誌の歴史も浅いことから、再度掲載させて頂きました。

一方で、私たち編集チームは、今後も有益な情報を提供できるよう心がけて参りますので、引き続き皆様のご支援とご協力をお願い申し上げます。性差医学会学会誌、第2刊をお楽しみいただければ幸いです。

2024年1月吉日

日本性差医学・医療学会誌 編集委員長 尾崎行男

藤田医科大学岡崎医療センター循環器内科

Yukio Ozaki, MD, PhD, FACC, FESC, FSCAI

Department of Cardiology, Fujita Health University Okazaki Medical Center

10. 投稿規定

内容

1. はじめに
2. 投稿資格
3. 査読制度 (Peer Review)と投稿論文の採否
4. 論文の形式
5. 論文執筆要綱
6. 著者校正
7. 著作権
8. 共著者全員の同意
9. 他言語で投稿された論文を日本語で重複投稿する場合はバンクーバー基準
10. 二次使用許諾申請
11. 共著者全員の同意
12. 投稿規定の変更

1. はじめに

本誌は日本性差医学・医療学会の公式ジャーナルで、性差医学・医療に関する論文（原著、総説[原則 invited article]、症例報告、レター）で、他誌に発表されていないもの、または投稿中でないものを掲載した電子ジャーナルです。当面、年間2回発刊し、日本性差医学・医療学会のホームページからダウンロード可能なオンライン発行とします。

2. 投稿資格

論文を投稿する場合、原著、症例報告、レターに関しては、日本国内に在籍する筆頭著者の場合は本学会会員に限ります。但し、編集委員会より依頼した invited article に関してはこの限りではありません。なお当面、掲載料は無料とします。

3. 査読制度 (Peer Review)と投稿論文の採否

投稿論文の採否は査読制度 (Peer Review)に基づき、複数の査読委員のコメントを参考に編集委員会に諮り、編集委員長(Editor in Chief)が論文の採否の最終決定を行います。また専門性が特に高い領域の論文に関しては、編集委員長は必要に応じて、共同編集者(Associate Editor)を指名し、共同編集者の採否に対する意見を参考にしながら、編集委員会に諮り、編集委員長が論文の採否の決定を行います。

なお、一度不採用になった論文の再投稿は受け付けません。

4. 論文の形式

4-1 原著、総説[原則 invited article]の著者数は原則 20 名以内としてください。

4-2 症例報告の著者数は 6 名以内としてください。

4-3 レターは本誌に掲載された論文に対しての意見、質問、コメントなどであり、査読は編集委員長が行う。著者数は 5 名以内、文献は 10 編までとし、レターに対しては必要に応じ、元論文の著者に回答、コメントを求めることがあります。

4-4 論文投稿の注意事項

1) 論文投稿前の注意点

共著者がいる場合は必ず全員が、誤字脱字の確認を含めて最終稿を十分推敲し、全員が原稿の内容に最終的な責任を持つこと。著者 1 名による執筆の場合は、指導者のチェックを求める。文章・体裁にあまりに不備が多い場合は、in-house で査読にまわさず不採用とする場合もあります。

2) 原稿の体裁

原稿は、A4 判、余白は上下左右約 30mm、フォントサイズは 10~12 ポイントとし、約 40 文字／行、ダブルスペースとしてください。論文には、タイトルページからすべてのページにページ番号を入れてください。

3) 論文ファイル

- 本文：Word で作成。
- 表：Word または Excel で作成してください。
各表には"Table 1"というように番号をふり、タイトルも英文で記載してください。
- 図は PowerPoint、TIFF、JPEG のいずれかで作成し、挿入場所を明確にするため、文中に添付して送ってください。

4) 英文要旨

英文要旨は、適正な英語で書かれたものを送ってください。

5) 用語

日本医学会分科会の用語集とともに医学用語辞典（WEB 版）に準拠してください。

<http://jams.med.or.jp/dic/mdic.html>

6) 製品名

製品名を記載する場合は、論文中の初出時にメーカーを記載してください。⇒ 製品名（メーカー名、都市名、(州)、国名）

7) 論文・記事中において転載許諾が必要な部分については、自由投稿・依頼投稿を問わず、著者の責任で投稿前に許諾を得ておいてください。

5. 論文執筆要綱

5-1 タイトルページ

以下内容を明記してください。

- 題名（日本語）
- 著者名（日本語）
- 所属（日本語）
- Keywords（日本語 3~5 語以内、英語 3~5 語以内）
- 日本語 20 字以内の欄外見出し(short running title)および英語 8 文字以内の short title
- 連絡先（Corresponding author の氏名、住所、電話番号、E-mail address）
- 学会発表をおこなった場合は学会名、発表年、場所
- CLINICAL TRIAL REGISTRATION が行ってある場合はその番号(NCT 番号等)
- 患者からのインフォームドコンセントを得ている場合は、その旨を記載する。
- COI 開示（以下 4-5 参照）

5-2 和文要旨

原著、総説とも 400 字以内。目的、方法、結果、結論の順に記載してください。

症例報告は 400 字以内、項目をつけずに、背景、症例、結論の順に記載してください。

5-3 英文タイトル・英文要旨

和文タイトルページ・和文要旨に続けて、英文で以下内容を記載してください。

- タイトル
- 著者名
- 所属
- 要旨

(原著、総説[原則 invited article]) 300 語以内。Objective、Methods、Results、Conclusion の順に記載する。

(症例報告) 300 語以内。項目をつけずに、背景、症例、結論の順に記載する。

5-4 本文

図表がある場合は、すべての図表を順番通りに引用してください。

【原著】はじめに、対象と方法、結果、考察、結論、利益相反の開示、引用文献、図表の説明（英文）の順に記載する。図表は合計 8 点以内とします。

[症例報告] 背景（報告の意義）、症例、考察、利益相反の開示、引用文献、図表の説明（英文）の順に記載する。図表は4点以内とします。

[レター] 題名、本文、著者、所属機関、文献の順に記載し、本文は800字以内とします。レターについては規定文字数を超過したものは原則として受け付けませんので、ご注意ください。

5-5 利益相反(COI)の開示

すべての論文について、下記の記載を参考に利益相反状態について報告してください。

報告は、下記①、②両方によっておこなってください。

① 本文に明記（引用文献の前）。

記載の例：AZ（著者）はKL社（企業）の顧問である。；BCの配偶者はKY社の取締役である。；CAはZW社から研究費を受けた。；PDはSS社から講演料を受けた。；EXはQQ社の特許を有している。；FXはRW社から会議参加の費用提供を受けた。；GTはCS社から販促資料執筆に対して謝礼を受けた。；PCは利益相反はない。あるいは共著者全員が利益相反はない。

②利益相反開示書の提出。

著者全員の利益相反関係を明記した開示書を、投稿時に提出する。利益相反関係がある場合には、関係する企業・団体名も明記する。

5-6 引用文献

原著、総説とも、原則30編以内とし、引用順に番号をつけて列記してください。著者名は3名までとし3名以上のときは邦文では「他」、英文では「et al」と記載してください。

雑誌：著者名、論文題名、雑誌名、発行年（西暦）；巻：初頁-終頁、ただし、早期公開などで巻号・頁が決まっていない文献は、DOI番号を記載してください。

単行本：著者名、書名、必要があれば版数（または、著者名、論文題名、書名、編者名。）、発行地：発行所；発行年。

必要があれば引用頁（初頁-終頁）。外国文献の略記はIndex Medicusに従ってください。

5-7 引用上の注意

1) 他の記事から引用する場合、間接引用・直接引用問わず、必ず出典明記してください。どうしても直接引用する必要がある場合は、「必要最低限の分量」を「原文のまま」「自分の本文と引用部分をカギ括弧やインデント等で明確に区別する」こととします。

2) 許諾が必要な場合は、著者の責任で手続きをすませてから投稿してください。

5-8 図表

原著は原則として図表合わせて 8 点以内、症例報告は 4 点以内とし英語で作成することとします。レターに図表は認めません。

図表の説明文はすべて英語とし、論文ファイルにも文献リストの後にまとめて記載してください。

6. 著者校正

著者の校正は 1 回とします。

7. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、日本性差医学・医療学会に無償で帰属します。論文は、クリエイティブコモンズ BY-NC-ND（表示—非営利—改変不可）の国際ライセンスの条件下で掲載されます。投稿時に、著者全員の「投稿と著作権譲渡の同意書」を論文と一緒に提出してください。投稿・著作権譲渡 同意書 (copy right transfer)は学会 HP に access してください(同封)。

8. 共著者全員の同意

投稿直後に、共著者全員の同意は、first author または corresponding author が投稿前に取得してください。また共著者全員のメルアドを記載してください。後日、共著者より、著者の不同意が学会に公式に伝えられた場合には、論文は withdraw させて頂きます。

9. 他言語で投稿された論文を日本語で重複投稿する場合はバンクーバー基準(International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)に準ずることとします。すなわちすでに外国語で掲載された論文は、著者本人がその出版社に許諾を得、許可書を提出することにより当学会誌への投稿を認めます。その際は論文にその旨を明記する必要があります。事前の報告なしの二次出版が判明した論文は、掲載しません。また掲載後に二次出版が判明した場合には当該論文を取り消します。

2-2 他言語で投稿された論文を日本語で重複投稿する場合はバンクーバー基準(International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals)に準ずることとします。すなわちすでに外国語で掲載された論文は、著者本人がその出版社に許諾を得、許可書を提出することにより当学会誌への投稿を認めます。その際は論文にその旨を明記する必要があります。事前の報告なしの二次出版が判明した論文は、掲載しません。また掲載後に二次出版が判明した場合には当該論文を取り消します。

10. 二次使用許諾申請

日本性差医学・医療学会が発行する学会誌、論文誌、書籍の本文、または図や表の一部を利用する際には、転載許可の申請が必要です。転載許可を申請される方は、「転載許諾申請書（学術用・商用）」に必要事項をご記入の上、

日本性差医学・医療学会事務局 編集委員会

〒112-0012 東京都文京区大塚 5-3-13-4F

Tel: 03-5981-6011 Fax: 03-5981-6012

E-mail: gsmj@asas-mail.jp まで電子メールで申請して下さい。

11. 共著者全員の同意

投稿直後に、共著者全員の同意は、first author または corresponding author が投稿前に取得してください。また共著者全員のメールアドレスを記載してください。後日、共著者より、著者の不同意が学会に公式に伝えられた場合には、論文は withdraw させて頂きます。

12. 投稿規定の変更

日本性差医学・医療学会誌は 2023 年度から出版が始まった雑誌であり、今後の日本性差医学・医療学会の発展のため、投稿規定は学会誌編集委員会で検討を重ね、必要があれば適宜変更する。

以上

投稿方法:原稿の送り先

投稿規定に合った原稿を、下記のメールアドレスにお送りください。

原稿送り先

日本性差医学・医療学会誌 Editorial Office

(日本性差医学・医療学会事務局)

〒112-0012 東京都文京区大塚 5-3-13-4F

Tel: 03-5981-6011 Fax: 03-5981-6012

E-mail: gsmj@asas-mail.jp

編集委員会メンバー

日本性差医学・医療学会誌 学会誌編集委員長：尾崎行男（藤田医科大学岡崎医療センター）

日本性差医学・医療学会 理事長：片井みゆき（政策研究大学院大学）

日本性差医学・医療学会 副理事長：秋下雅弘（東京大学・老年病学）

日本性差医学・医療学会誌 学会誌編集委員：宮尾益理子（アットホーム表参道クリニック）

日本性差医学・医療学会誌 学会誌編集委員：宮本恵宏先生（国立循環器病研究センター）

日本性差医学・医療学会誌 学会誌編集委員：佐藤洋美（千葉大学大学院薬学研究院）

日本性差医学・医療学会誌 学会誌編集委員：小林範子（北海道大学病院婦人科）
日本性差医学・医療学会事務局：金森綾菜

2023年10月10日

Instructions to Authors (Journal of Gender Medicine)

Contents

- o Aims and scope
- o Exclusive submission policy
- o Permissions
- o Review of manuscripts
- o Article categories
- o Preparation of manuscripts
- o Supplementary Information (SI)
- o Authorship cover letter
- o Copyright transfer
- o Proofs
- o Ethical Responsibilities of Authors
- o Disclosures and declarations

Aims and scope

Journal of Gender Medicine is an international journal covering the field of Gender Medicine. Articles are subject to peer review and complete editorial evaluation prior to any decision regarding acceptability. Journal of Gender Medicine is an official journal of the Japanese Association of Gender Specific Medicine.

Exclusive submission policy

Manuscripts are considered for review only under the conditions that they are not under consideration elsewhere and that the data presented have not appeared on the Internet or have not been previously published with the exception of abstracts not exceeding 400 words.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) and to include evidence when submitting their papers that such permission has been granted. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Review of manuscripts

All manuscripts will be reviewed first by the Editorial Committee. All papers considered suitable by the Editors to progress further in the review process will undergo appropriate peer review. When a manuscript is returned to the author for revision, it should be returned within 3 months.

Article categories

Journal of Gender Medicine accepts articles in the following categories:

- Original articles, not to exceed 6000 words including Title, Abstract, Text, References, Figure legends, Tables and Acknowledgments.
- Review articles, usually not to exceed 8000 words, although exceptions may be made by the Editors.

Preparation of manuscripts

All manuscripts should be submitted online. Please connect directly to the site shown below and upload all your manuscript files following the instructions given on the screen.

<https://jagsm.org/gakkaishi.html>

a) Manuscript format

A manuscript should be typed double-spaced, including title page, abstract, text, references, figure legends, and tables. Cite references, figures, and tables in numerical order. Use SI units of measure. Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention. Assemble the manuscript in this order: Title Page, Abstract, Text, Acknowledgments, References, Figure Legends, Tables, and Figures.

b) Title page

The title page should contain these elements: Full title, First author: surname and initial(s) and short title (not to exceed 50 characters, including spaces), All authors: full names and affiliations; name and complete address for the corresponding author (including e-mail address, fax number and telephone number) .

c) Abstract and keywords

Do not cite references in the abstract, and limit the use of acronyms and abbreviations. Define acronyms or abbreviation in parenthesis at first use. Insert three to five keywords after the abstract. For original articles and research studies, provide a summary of no more than 250 words. No abstract and keywords to be included for Images in Cardiovascular Intervention.

d) Text

Typical main headings include Methods, Results, and Discussion. Please use no more than three levels of displayed headings. Number the pages.

Text formatting

For submission in Word

- Use a common, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
- Use italics for emphasis.
- Use the automatic page-numbering function to number the pages.
- Do not use field functions.
- Use tab stops or other commands, not the space bar, for indents.

Footnotes

Footnotes on the title page are not given reference symbols. Footnotes to the text are numbered consecutively.

e) Acknowledgments

All sources of support for research should be listed, and all potential conflicts of interest must be stated.

f) References

Accuracy of reference data is the responsibility of the author. The list of references should include only works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should be mentioned only in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list. Citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Reference list entries should be numbered consecutively. References should list all authors when there are 6 or fewer; when there are 7 or more, list only the first 6 and add “et al.” The number of references should not exceed 30.

Example of reference entries:

- Journal article
1. Smith HJ, Allen S, Yu W, Fard S. This is the title. Circulation. 2004; 104:276–308.
- Book
2. Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
- Book chapter
3. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. International review of cytology. London: Academic; 1980. p. 251–306.
- Article by DOI
4. Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. J Mol Med 2000. doi: 10.1007/s001090000086.

- Online document
5. Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry 1999. <http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document>. Accessed 15 Jan 1999.
- Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, available at: <http://www.issn.org/en/node/344>

g) Figures

All figures should be numbered using Arabic numerals. Figures should be cited in the text in consecutive numerical order. For each figure, please supply a figure legend (caption). Figure parts should be denoted by lowercase letters. If illustrations are supplied with uppercase labeling, lowercase letters will still be used in the figure legends and citations. Photographs may be color or black and white. Publication-quality figures can take the following form: Photographs (color or black and white) at least 300 dpi. The number of figures should not exceed 5. Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the caption. The publisher reserves the right to reduce or enlarge figures.

h) Tables

All tables should be numbered using Arabic numerals. Tables should be cited in consecutive numerical order. For each table, please supply a table title. The table title should explain clearly and concisely the components of the table. Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table title. Footnotes to tables should be indicated by superscript lowercase letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body. Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Supplementary Information (SI)

Journal of Gender Medicine accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as Supplementary Information, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Authorship cover letter

An author's cover letter is required for submission. Please state in the cover letter that "This is an original manuscript and has not been previously published or submitted to another journal."

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Journal of Gender Medicine. This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavor. Maintaining integrity of the research and its presentation is helped by following the rules of good scientific practice, which include*:

- The manuscript should not be submitted to more than one journal for simultaneous consideration.
- The submitted work should be original and should not have been published elsewhere in any form or language (partially or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work. (Please provide transparency on the re-use of material to avoid the concerns about text-recycling ('self-plagiarism')).
- A single study should not be split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (i.e. 'salami-slicing/publishing').
- Concurrent or secondary publication is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. Examples include: translations or a manuscript that is intended for a different group of readers.
- Results should be presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation (including image based manipulation). Authors should adhere to discipline-specific rules for acquiring, selecting and processing data.
- No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ('plagiarism'). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks (to indicate words taken from another source) are used for verbatim copying of material, and

permissions secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

Disclosures and declarations

All authors are requested to include information regarding sources of funding, financial or non-financial interests, study-specific approval by the appropriate ethics committee for research involving humans and/or animals, informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals (as appropriate).

The decision whether such information should be included is not only dependent on the scope of the journal, but also the scope of the article. Work submitted for publication may have implications for public health or general welfare and in those cases, it is the responsibility of all authors to include the appropriate disclosures and declarations.

10th October 2023