

図3 骨粗鬆症の病型分類

骨粗鬆症の病型分類

1941年にAlbrightらは、閉経後女性において骨量減少を認める病態を閉経後骨粗鬆症として報告し、エストロゲン欠乏が発症要因であることを指摘した¹²⁾。その後Riggsらは、臨床像、骨量やホルモンの変化、閉経と発症年齢の関係などから、中高年以降に発症する退行期骨粗鬆症 (involutional osteoporosis) を次の2つのタイプに分類した¹³⁾。閉経後比較的早期(50~60歳代)に発症するものをI型骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症)、70歳以上の高齢で発症するものをII型骨粗鬆症(老人性骨粗鬆症)とした。I型骨粗鬆症(閉経後骨粗鬆症)は、閉経後15~20年以内に発症し、海綿骨優位に骨量減少が起こるため、とくに海綿骨が豊富な脊椎における圧迫骨折を生じやすい。骨組織では、エストロゲン欠乏により、骨芽細胞による骨形成と、破骨細胞による骨吸収が両方とも亢進した高代謝回転を呈するが、相対的に骨吸収が骨形成を上回っているため、骨量は減少する。一方、II型骨粗鬆症(老人性骨粗鬆症)は、70歳以上の男女にみられ、海綿骨に加え皮質骨でも骨量減少を認め、骨折は椎体に加え大腿骨頸部や上腕骨近位部などにも生じ、骨形成の低下、低代謝回転および二次性副甲状腺機能亢進症が病態の特徴とされた。しかしながら、

近年の報告から、高齢の骨粗鬆症患者でも、しばしば高代謝回転を認めること、さらにエストロゲン投与が病態改善をもたらすことから、エストロゲン欠乏が高齢者の骨粗鬆症の成因においても重要な役割を果たすことが示唆された。このような結果に基づき、女性の骨粗鬆症に関して、閉経後の急激な骨量減少とその後の緩徐な骨量減少を、エストロゲン欠乏に基づく連続的な病態としてとらえる考え方が提唱された¹⁴⁾。現在では、骨粗鬆症を、閉経後骨粗鬆症、男性骨粗鬆症、若年性骨粗鬆症、続発性骨粗鬆症に分類するのが一般的になってきている(図3)¹⁵⁾¹⁶⁾。

加齢と内分泌機能

加齢に伴い、さまざまなホルモンの分泌量が低下することが知られており、骨粗鬆症発症との関連が報告されている。閉経後の急激な骨量減少は、エストロゲン欠乏により、IL-1, IL-6, TNF- α , PGE₂などの骨吸収を促進する因子の産生が増加し、破骨細胞の活性化による骨吸収の促進が起こることが主な原因と考えられている。またエストロゲン欠乏は、腸管におけるCa吸収低下および腎臓におけるCa再吸収の低下も引き起こす。高齢者では、CaやビタミンDの摂取不足、活性型ビタミンDの産生低下が加わり、その結果、負のCaバランスが生じ、二次性副甲状

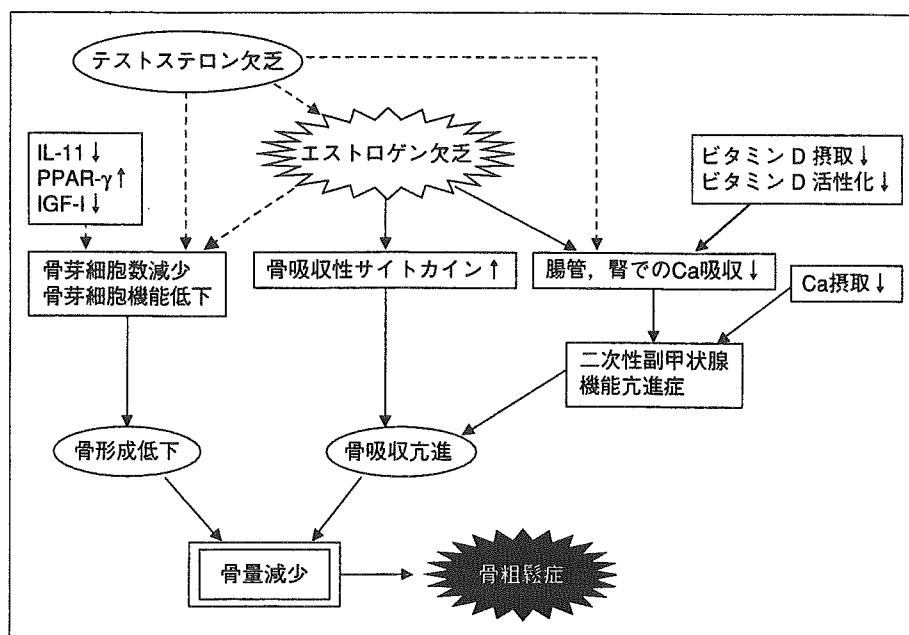


図4 加齢に伴う骨粗鬆症発症のメカニズム

腺機能亢進症をきたし、骨吸収を亢進させるといふメカニズムが働いていると考えられている¹⁴⁾(図4)。

男性では、性腺機能低下や去勢によって骨量減少を認めるが、アンドロゲンの補充で骨量増加を認めることや、アンドロゲン受容体欠損マウスが著明な骨量低下を呈することなどから¹⁷⁾、アンドロゲンが男性での骨代謝に重要な役割を果たしていることが示唆される。一方、エストロゲン受容体に変異をもつ男性患者や、テストステロンをエストロゲンに転換するアロマターゼ活性を欠く男性患者において骨量低下を認め、さらに高齢男性の骨量が血中のテストステロンよりエストロゲンと相関することから、エストロゲンも男性の骨代謝において重要であることが明らかになってきている。

副腎アンドロゲン(dehydroepiandrosterone; DHEAおよびDHEA-sulfate; DHEA-S)の血中濃度は、20歳前後をピークに加齢とともに直線的に減少する。これらの血中濃度と長寿との相関が報告され、抗加齢ホルモンとして注目されている。DHEAおよびDHEA-Sの血中濃度と骨量が正の相関を示すこと、また70歳以上の女性にDHEA内服投与を行ったところ、骨量の増加を認めた

ことなどから、DHEAの分泌低下が高齢者における骨量減少に寄与している可能性がある。DHEAは標的細胞においてエストロゲンに変換されて働いているものと考えられている¹⁸⁾¹⁹⁾。

GHも思春期に分泌のピークを迎え、以降は加齢とともに減少する。GHによって産生が促進されるIGF-Iの血中濃度と骨量は正の相関を示すことから、GH-IGF-Iの加齢に伴う分泌低下が骨量低下に関与していることが示唆される。一方、エストロゲンがIGF-Iのシグナルを調節するという報告もあり、加齢に伴うエストロゲン欠乏がIGF-Iシグナルを抑制していることも考えられる。

加齢に伴う骨形成能低下と *in vivo* 解析

老化に伴う骨粗鬆症の1つの特徴は、骨形成能の低下である。高齢者の骨髄は、骨髄細胞の数が減り、脂肪が占める割合が大きくなる(脂肪髄)。骨芽細胞と脂肪細胞は骨髄間質細胞由来であるため、老化に伴って骨芽細胞への分化が障害され、脂肪細胞への分化が促進されていることが予想される。実際に、脂肪細胞への分化誘導因子であるperoxisome proliferator activated receptor γ (PPAR- γ)のヘテロ欠損マウスでは、骨芽細胞への分化亢進に由来する骨量増加を認めた²⁰⁾。

老化促進マウス senescence-accelerated mouse (SAM)の中でも、もっとも低い骨量を示す系統 SAMP6では、骨髄間質細胞から骨芽細胞への分化抑制、脂肪細胞への分化亢進を認め、低代謝回転型の骨粗鬆症を発症する²¹⁾。分子レベルでは、骨髄間質細胞におけるAP-1転写因子活性低下とそれに基づくインターロイキン-11(IL-11)の発現低下を認めた。IL-11の添加により骨髄間質細胞の分化異常が是正されることから、IL-11の発現低下が高齢者で認められる骨形成の低下に関与している可能性が示唆された^{22)~24)}。

さまざまな老化徴候を示すKlothoマウスにおいても、骨芽細胞、破骨細胞両者の分化が障害された低代謝回転型の骨粗鬆症を呈した²⁵⁾²⁶⁾。Werner症候群などの遺伝的早老症でもしばしば骨粗鬆症を認めることから、骨粗鬆症の発症メカニズムに関して、骨代謝だけに限らず、種々の老化現象の中の一つであるという視点から解析を進めることも重要であると考えられる。

まとめ

骨粗鬆症は、高齢化の進展とともに今後患者数の増加が予想されている。寝たきりの原因になり、死亡率を上昇させる骨折の発生は、医療経済の面でも大きな問題となり、いかにして骨折を阻止するかがもっとも重要な課題である。骨粗鬆症を早期に発見し、早期治療に結びつけることによって、患者のADL, QOL低下を防ぎ、元気で暮らせる健康寿命を伸ばすことが可能である。高齢者の場合は、薬物投与による骨量増加だけでなく、十分な栄養の摂取、転倒予防、運動機能の維持、生活環境の整備などの総合的な対策が必要である。高齢者の骨粗鬆症の成因に関しては、エストロゲンが重要な役割を果たしていることが証明されているが、骨量維持機構にはさまざまな因子の関与が報告されており、今後のさらなる病態解明が期待される。

文 献

- 1) 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀, ほか. 腰椎・大腿骨骨量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. *Osteoporosis Jpn* 1997; 5: 223.
- 2) 林 泰史. 骨粗鬆症の病態と症状, 骨粗鬆症一治

療へのアプローチ. *日本医学会雑誌* 2000; 124: 13.

- 3) 河手久弥, 高柳涼一. 骨粗鬆症, 変形性関節症—早期診断の方法—. In: 神辺真之, 渡辺清明・監修. *健康管理と臨床検査—早期診断を目指して—*. 東京: 宇宙堂八木書店; 2005. p. 123.
- 4) Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, et al. Bone Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* 1999; 24: 265.
- 5) Morita Y, Endo N, Iga T, et al. The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 311.
- 6) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1547.
- 7) 折茂 肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績—2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移—. *日本医事新報* 2004; 4180: 25.
- 8) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 581.
- 9) Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929.
- 10) Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320.
- 11) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 241.
- 12) Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *JAMA* 1941; 116: 2465.
- 13) Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986; 314: 1676.
- 14) Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss

- in aging men. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 763.
- 15) 吉村典子, 中塚喜義, 中村利孝, ほか. 骨粗鬆症の病型分類の考え方—Back to Albright—. *Osteoporosis Jpn* 2005 ; 13 : 839.
- 16) 中村利孝. 骨粗鬆症の治療と対策. *臨床と研究* 2005 ; 82 : 921.
- 17) Kawano H, Sato T, Yamada T, et al. Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 9416.
- 18) Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells : correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* 2002 ; 123 : 1107.
- 19) Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : contribution of the DHEAge Study to a socio-biomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 4279.
- 20) Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 846.
- 21) Matsushita M, Tsuboyama T, Kasai R, et al. Age-related changes in bone mass in the senescence-accelerated mouse (SAM). SAM-R/3 and SAM-P/6 as new murine models for senile osteoporosis. *Am J Pathol* 1986 ; 125 : 276.
- 22) Kodama Y, Takeuchi Y, Suzawa M, et al. Reduced expression of interleukin-11 in bone marrow stromal cells of senescence-accelerated mice (SAMP6) : relationship to osteopenia with enhanced adipogenesis. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 1370.
- 23) Takeuchi Y, Watanabe S, Ishii G, et al. Interleukin-11 as a stimulatory factor for bone formation prevents bone loss with advancing age in mice. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 49011.
- 24) Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N, et al. Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 1461.
- 25) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997 ; 390 : 45.
- 26) Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C, et al. Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in *klotho* mouse exhibiting low-turnover osteopenia. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 229.

* * *

II. 骨カルシウム代謝

アンドロゲン, DHEA と骨代謝

足立 雅広¹⁾ 高柳 涼一²⁾

男性ホルモン(アンドロゲン)は, 男性において皮質骨と海面骨両者の骨量の増加と維持に重要な働きをしている。アンドロゲン受容体は, 骨芽細胞, 破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは, 骨組織において, 各種サイトカインや成長因子の合成やその作用を調節することで, 骨代謝を調節している。デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は, 骨芽細胞に存在するアロマターゼの作用でエストロゲンに変換される intracrine の作用によって, 閉経後女性の骨量維持に関与している。

Role of androgens and DHEA in bone metabolism

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

Masahiro Adachi, Ryoichi Takayanagi

Androgens have a major role in the growth and the maintenance of both cancellous and cortical bone mass in men. Androgen receptor is expressed in osteoblasts, osteoclasts and bone marrow stromal cells. Androgens have been shown to regulate the expression and the activity of several cytokines and growth factors, and control the homeostasis in bones. Dehydroepiandrosterone (DHEA) has a protective effect against osteoporosis in women after menopause through the intracrine mechanism in osteoblasts, which DHEA is converted to estrogen through the aromatase activity.

はじめに

女性ホルモンであるエストロゲンが骨代謝に重要であることは, 閉経後骨粗鬆症の存在でよく知られている。一方, 男子性腺機能低下症の 1/3 に椎体骨折を認め, 男子性腺機能低下症における骨粗鬆症患者において, 男性ホルモン(アンドロゲ

ン)の投与を行うと骨量が増加することなどから, エストロゲンとともに骨量維持機構においてアンドロゲンは重要な働きを持っている。アンドロゲンの骨代謝におけるメカニズムは不明な点が多かったが, 近年の細胞生物学や分子生物学的な研究により手法, その詳細が解明されつつある。デ

*九州大学大学院医学研究院老年医学 ¹⁾(あだち・まさひろ) ²⁾教授(たかやなぎ・りょういち)

ヒドロエピアンドロステロン (DHEA) は、エストロゲンやテストステロン前駆体であり、弱いアンドロゲン活性を有するが、抗骨粗鬆症作用を有し、特に閉経後女性の骨量維持には重要な働きをしている。これら男性ホルモンの一部は、骨組織に存在するアロマトラーゼの働きにより、エストロゲンに変換され、エストロゲン受容体 (ER) を介して作用しており、男性における骨量維持には重要な働きをしていると考えられている。

アンドロゲンとその作用機序

アンドロゲンは C₁₉ ステロイドの総称で、テストステロン (T)、ジヒドロテストステロン (DHT)、DHEA、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S)、 Δ^4 アンドロステンジオンの5つが含まれる。T は大部分が精巣由来で強力な

男性化作用を示すが、DHEA の 90%、DHEA-S の 99% は副腎由来である¹⁾。また、T は標的細胞において 5 α -レダクターゼの作用により、T の約 5 倍の生理活性を持つ DHT に変換される。DHT あるいは T は、標的細胞内のアンドロゲン受容体 (AR) に結合し、その作用を発揮する (図 1)。

AR は転写調節因子であり、標的遺伝子上流の応答配列 (ARE) に結合し、遺伝子の転写を正または負に制御する。AR やその共役因子の異常は、睾丸性女性化症をきたす²⁾。アンドロゲンの一部は、末梢組織に存在するアロマトラーゼの作用によりエストロゲンに変換され、ER を介してエストロゲン作用を発揮する (図 1)。

アンドロゲンと骨代謝

成長期において、アンドロゲンの作用により、

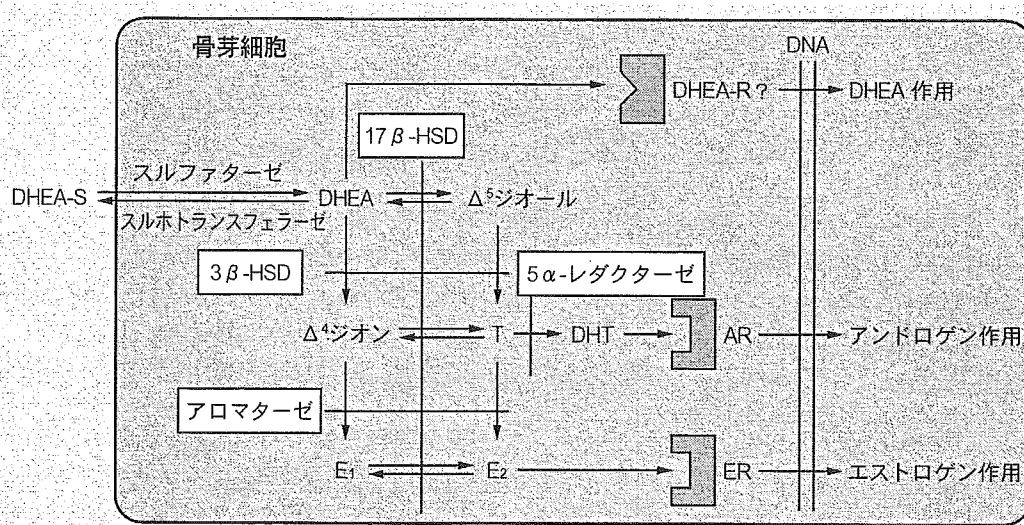


図 1 骨芽細胞におけるステロイド代謝と intracrine 機構

骨芽細胞におけるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA)、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) の作用は、各種ステロイド合成酵素の働きにより、ジヒドロテストステロン (DHT) やエストラジオール (E₂) に変換されて、それぞれアンドロゲン作用、エストロゲン作用を発現する、いわゆる intracrine 作用が主であると考えられている。

17 β -HSD: 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ, Δ^4 ジオン: Δ^4 アンドロステンジオン, Δ^5 ジオール: アンドロステンジオール, T: テストステロン, E₁: エストロン, AR: アンドロゲン受容体, ER: エストロゲン受容体, DHEA-R: DHEA 受容体

(文献 15 より)

皮質骨, 海面骨の骨量が増加する。成熟期以降, 前立腺癌等の治療のため去勢手術を受けた患者の骨量は低下している。また, 性腺機能低下症患者に見られる骨量の低下は, ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) や黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 製剤, テストステロンの補充にて回復することから, アンドロゲンは成人男性における骨量維持に対して重要な働きをしていることがわかる。卵巣摘出後のメスのラットの骨量低下は主に海面骨に認められるが, 去勢後のオスのラットの骨量低下は成長期, また成熟期以降においても, 皮質骨, 海面骨の両方に認められる³⁾ ことより, 男性におけるアンドロゲンの骨量維持の機構は, 女性におけるエストロゲンの作用より重要である可能性がある。

アンドロゲン受容体 (AR) は, 骨芽細胞と破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは骨芽細胞と破骨細胞の両者において, 各種成長因子やサイトカインの合成を制御することで, 骨のリモデリングを制御している⁴⁾。

アンドロゲンは骨芽細胞の増殖・分化を促進し, アポトーシスを抑制する。*in vitro* 系において, アンドロゲンは骨芽細胞における腫瘍増殖因子 (TGF)- β の発現を誘導し, また活性化をもたらす⁵⁾。去勢したラットの骨において TGF- β の発現は低下しており, テストステロンの補充によって TGF- β の発現は回復する⁶⁾。インスリン様増殖因子 (IGF) や IGF 結合タンパク (IGF-binding protein) は骨芽細胞の増殖・分化に重要な働きをしているが, アンドロゲンは骨芽細胞の IGF と IGF 結合タンパクの発現を制御している⁷⁾。インターロイキン (IL)-6 は骨吸収を促進し, 性ホルモン欠乏時の骨量低下に関与しているといわれるが, アンドロゲンはエストロゲン同様に骨芽細胞や骨髄間質細胞における IL-6 の産生を抑制する⁸⁾ とともに, マウスにおいて IL-6 受容体のリガンド結合領域の gp80 タンパクとシグナル伝達領

域の gp130 タンパクの発現を抑制する⁹⁾。

破骨細胞での AR の発現は骨芽細胞と比較して低く, アンドロゲンの破骨細胞での機能は不明な点が多い。*in vitro* において, アンドロゲンは破骨細胞や破骨細胞前駆細胞に作用することが示された¹⁰⁾。アンドロゲンは, 破骨細胞において骨髄細胞非依存的に, 破骨細胞分化因子 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) により誘導される JAK1 の活性や *c-jun* の発現を抑制することで, 破骨細胞の分化・活性化を抑制している¹¹⁾。また, エストロゲンとは逆に, RANKL の阻害因子であるオステオプロテゲリン (OPG) の発現を抑制することが示された¹²⁾。

アンドロゲンの一部は, 骨組織に存在するアロマターゼの作用にてエストロゲンに変換されるため, アンドロゲン特異的な働きについては評価が困難であったが, AR ノックアウト (KO) マウスを用いた検討にて, アンドロゲンの AR を介する骨量維持のメカニズムが解明された¹³⁾。

AR KO マウス 8 週齢のオスの大腿骨, 脛骨は, 長さや形状には変化を認めないが, 骨量は著明に低下していた。骨形成と骨吸収の指標がともに亢進しており, 骨代謝の亢進による骨量低下をきたしていると考えられた。AR KO マウスにテストステロンを投与しても, 骨量は野生型と比較して約 50% の回復しか認めなかったことより, アンドロゲンの AR を介する機構が重要であることが証明された。

骨吸収の亢進に関して, AR KO マウスの骨芽細胞初代培養細胞において RANKL の発現が亢進しており, AR の標的遺伝子の可能性が示唆されている。この作用は, アンドロゲンによる破骨細胞の機能亢進の主要なメカニズムの一つと考えられる。また, これらの変化は AR KO マウス 8 週齢のメスにおいては認めないことより, 少なくとも閉経前の女性においてはエストロゲンが骨量維持に重要な働きをしており, アンドロゲンの関

与は少ないことが推察される。

DHEA と骨代謝

血中 DHEA, 血中 DHEA-S 値は思春期に急増して, 20 歳前後に頂値に達した後, 加齢に伴い直線的に減少することより, 老化や生活習慣病との関連が注目されている。以前より, 骨密度と血中 DHEA, DHEA-S 値が正相関するという報告が多くなされてきた。我々の検討では, 閉経後女性の腰椎骨塩量がエストラジオールとは相関しないが DHEA-S, エストロンと相関することを見だし

ている (図 2)¹⁴⁾。

DHEA, DHEA-S の骨芽細胞における作用として, 骨芽細胞に存在する各種ステロイド合成酵素の作用により, DHT あるいはエストラジオール (E_2) に変換されて作用する, いわゆる intracrine 作用が重要である (図 1)¹⁵⁾。DHEA-S は骨芽細胞において, スルファターゼの作用にて DHEA へ変換される。17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 β -HSD) の働きでテストステロン (T) へ変換され, さらにアロマターゼの作用にて E_2 に変換される。このことから, 骨量維持に関し

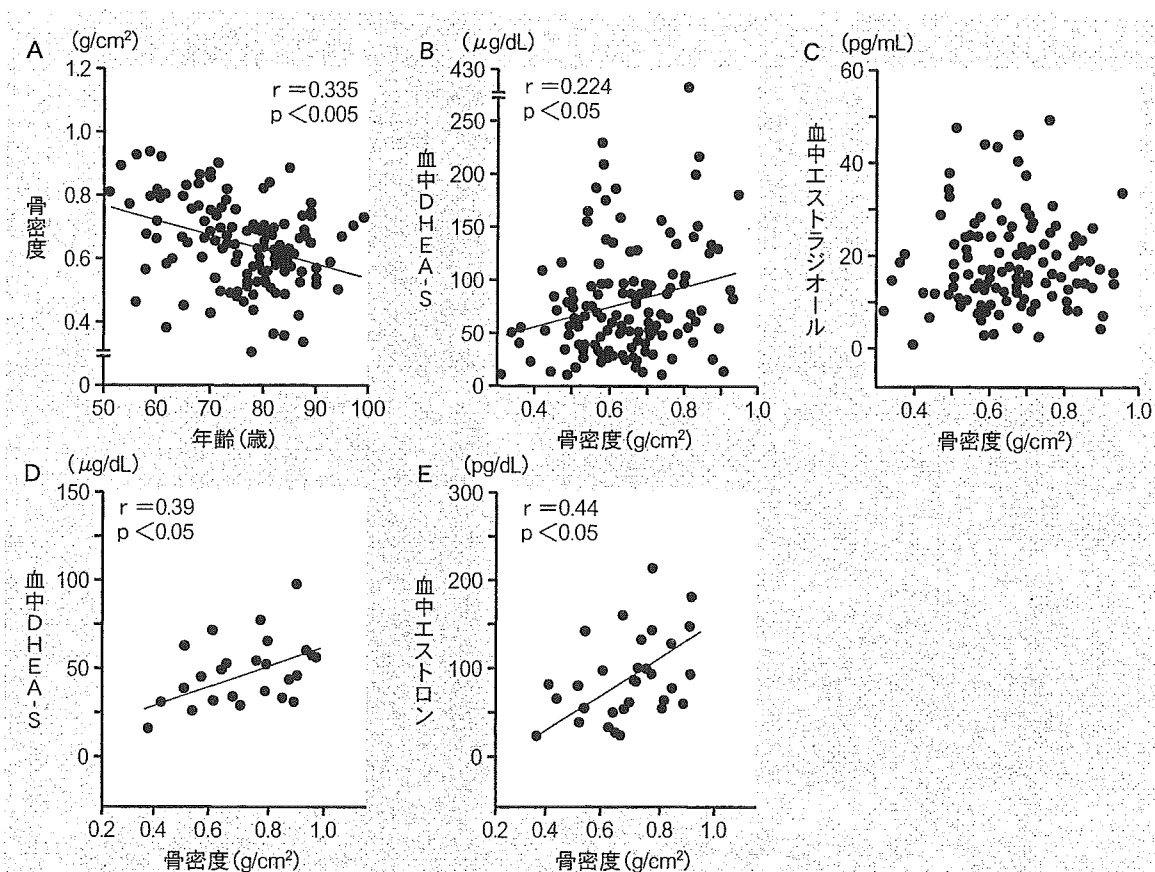


図2 閉経後女性における骨密度と年齢 (A), 血中 DHEA-S (BとD), 血中エストラジオール (C), 血中エストロン (E) の関係

A・B・Cは51～99歳の女性127名, D・Eは51～69歳の女性28名を対象とした。閉経後女性における骨密度と, 血中硫酸デヒドロエピアンドロステロン (DHEA-S) 濃度, 血中エストロン濃度は正の相関を示したが, 血中エストラジオールは相関を認めなかった。

(文献 14 より)

て, 副腎アンドロゲンは閉経後女性のエストロゲンの主要な供給源となっていると考えられる。

最近, DHEA が AR と ER に直接結合し, AR に対しては antagonist として働くが, ER α , ER β に対しては agonist として働き, 特に ER β においては 30 nM 濃度の DHEA が, 血中レベルのエストロゲン濃度と同等の転写活性化能を示した¹⁶⁾。DHEA をヒト初代培養骨芽細胞に添加すると TGF- β の発現の増加とアルカリホスファターゼの上昇を認めたが, この現象は, 3 β -HSD, 5 α -レダクターゼ阻害剤投与下でも認めたという報告があり¹⁷⁾, DHEA の直接作用が存在することは否定できない。DHEA, DHEA-S の特異的な受容体は同定されていなかったが, 最近血管内皮細胞においては, G α i2,3 とリンクした膜受容体であるという報告がなされた¹⁸⁾。なお, 骨組織における特異的な受容体は未だ同定されていない。

70 歳以上の女性に DHEA (50 mg/日) の内服治療を行うと, 骨塩量の有意な増加を認める¹⁹⁾ など, 海外において, 閉経後女性への DHEA 補充療法の有効性が多数報告されている。それに対して, 56 ~ 80 歳の男性へ DHEA (90 mg/日) の内服治療による効果は認めておらず²⁰⁾, 中高年期男性における DHEA 補充療法の骨量維持効果に関しては一定の見解が得られていない。

アロマトラーゼと骨代謝

アロマトラーゼは唯一のエストロゲン合成酵素であり, アンドロゲンからエストロゲンの変換を行う。アロマトラーゼ欠損症の男性例は骨量低下を示し, アロマトラーゼ KO マウスのオスは, 海面骨, 皮質骨ともに骨量の低下を認めた²¹⁾。アロマトラーゼ遺伝子には多くの polymorphism が存在するが, 男性において intron 4 に存在する (TTTA)_n のリピート数の小さい集団は, アロマトラーゼの活性が低く有意な骨量低下を認めた²²⁾。男性における骨量維持には, アンドロゲンとアロマトラーゼを

介するエストロゲンの作用が重要であると考えられる。

おわりに

本稿では, アンドロゲンと副腎アンドロゲンである DHEA(-S) の骨代謝における作用と, 骨組織にも存在するアンドロゲンからエストロゲンへの変換を行うアロマトラーゼについて概説した。男性においては, 女性の閉経のように急激な性ホルモンの減少をきたすような状態がないことや, アンドロゲンの一部はアロマトラーゼによりエストロゲンに変換されエストロゲン作用を発揮することなどより, アンドロゲンの骨代謝に対する作用は不明な点が多かった。近年, AR KO マウスは高回転型の骨代謝を示し, 骨量低下を招くことが示された。今後, 骨芽細胞や破骨細胞など, 細胞特異的な KO マウスの解析により, AR の骨組織における機能がさらに解明されることが期待される。

DHEA の閉経後女性における骨量維持は主に intracrine 作用を介して行われるが, DHEA 直接作用を示唆する報告もあり, 今後, 骨組織における DHEA 受容体のクローニングを含めた, DHEA 作用機構の分子生物学的解明が待たれる。

文 献

- 1) 足立雅広, 名和田 新: Dehydroepiandrosterone (DH-EA), Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). 日本臨床増刊号 第 5 版広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 4: 157-161, 1999.
- 2) Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, et al: Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. N Engl J Med 343: 856-862, 2000.
- 3) Zhang XZ, Kalu DN, Erbas B, et al: The effects of gonadectomy on bone size, mass, and volumetric density in growing rats are gender-, site-, and growth hormone-specific. J Bone Miner Res

- 14 : 802-829, 1999.
- 4) Compston JE : Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81 : 419-447, 2001.
 - 5) Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, et al : Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *J Bone Miner Res* 12 : 464-471, 1997.
 - 6) Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, et al : Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* 139 : 546-550, 1998.
 - 7) Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, et al : Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 140 : 5579-5586, 1999.
 - 8) Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S : The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res* 14 : 1330-1337, 1999.
 - 9) Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, et al : Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest* 100 : 1980-1990, 1997.
 - 10) Pederson L, Kremer M, Judd J, et al : Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 505-510, 1999.
 - 11) Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, et al : Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology* 142 : 3800-3808, 2001.
 - 12) Hofbauer LC, Hicok KC, Chen D, et al : Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *Eur J Endocrinol* 147 : 269-273, 2002.
 - 13) Kawano H, Sato T, Yamada T, et al : Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 9416-9421, 2003.
 - 14) Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al : Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells : correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* 123 : 1107-1114, 2002.
 - 15) 足立雅広, 名和田 新 : 体液性因子における骨・血管相互作用 - DHEA-S -. *CLINICAL CALCIUM* 7 (9) : 1200-1203, 1997.
 - 16) Chen F, Knecht K, Birzin E, et al : Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. *Endocrinology* 146 : 4568-4576, 2005.
 - 17) Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, et al : Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *J Bone Miner Res* 12 : 464-471, 1997.
 - 18) Liu D, Dillon JS : Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha (i2,3). *J Biol Chem* 277 : 21379-21388, 2002.
 - 19) Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al : Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging : contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 : 4279-4284, 2000.
 - 20) Kahn AJ, Halloran B, Wolkowitz O, et al : Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 1544-1549, 2002.
 - 21) Miyaura C, Toda K, Inada M, et al : Sex- and age-related response to aromatase deficiency in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 280 : 1062-1068, 2001.
 - 22) Gennari L, Masi L, Merlotti D, et al : A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men : effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 2803-2810, 2004.

男性ホルモンの加齢変化と骨量・骨代謝

足立 雅広* 高柳 涼一**

男性において、中高齢以降、加齢に伴い男性ホルモン（アンドロゲン）のテストステロンが漸減していく。男性の骨量は40～60歳以降、1年で約1%の割合で減少をきたす。近年の高齢化に伴い、男性の骨粗鬆症の頻度は増加している。アンドロゲン受容体（AR）は、骨芽細胞、破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは、ARを介して各種サイトカインや成長因子の合成やその作用を調節することで、骨形成と骨吸収を調節していると考えられている。男性においてアンドロゲンは、ARを介した直接の作用に加えて、アロマターゼにより変換されたエストロゲンの、エストロゲン受容体を介した作用により、皮質骨と海綿骨両者の骨量の増加と維持に重要な働きをしていると考えられている。

Age-dependent decrease in plasma androgens, and role of androgens in bone mineral density and bone metabolism.

Kyushu University, Graduate School of Medical Science, Department of Geriatric Medicine

Masahiro Adachi

Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences, Department of Medicine and Bioregulatory Science

Ryoichi Takayanagi

Circulating plasma testosterone decreases by 0.5-1% per year after 40 age in men. Bone mineral density (BMD) in men also decreases by about 1% per year after age 40-60. Due to progression of an aging society, the frequency of osteoporosis in elderly men is gradually increased. Androgens have a major role in the growth and the maintenance of both cancellous and cortical bone mass in men. Androgen receptor is expressed in osteoblasts, osteoclasts and bone marrow stromal cells. Androgens have been shown to control the bone formation and resorption by regulating the expression and the activity of several cytokines and growth factors through androgen receptor. In addition to these direct actions, through the aromatase activity estrogens converted from androgens are converted to estrogens which act on bone tissues through estrogen receptor and play an important role in the homeostasis of cancellous and cortical bones in men.

*九州大学大学院医学研究院老年医学（あだち・まさひろ）

**九州大学大学院医学研究院病態制御内科学・教授（たかやなぎ・りょういち）

はじめに

わが国では急速な高齢化社会を迎え、加齢に伴う疾患として骨粗鬆症が注目されている。骨粗鬆症は閉経後女性に多く見られるが、近年男性における骨粗鬆症とそれに伴う骨折の頻度が急増している。男性の場合、骨密度の低下は閉経後女性のように顕著ではないものの、腰椎骨密度は30歳代でピーク値を示したあと、40歳以降は年間1%ずつ直線的に減少する。

男性ホルモンのテストステロン(T)は、40～60歳以降漸減を示す。近年、テストステロンの作用が解明されるに従って、中高年におけるテストステロンに伴う病態が注目され、partial androgen deficiency in aging(PADAM)という呼称も提唱されている。性腺機能低下症患者や高齢者にテストステロンを投与することによって骨密度が回復することから、テストステロンが骨量維持に重要な働きをしていることが分かるが、健常男性における骨量の低下とTの生理的な減少との相関に関する見解は一致していない。その原因のひとつとして、中高年の男性における骨量維持に関して、筋肉量、筋力や耐動性の低下や、喫煙や飲酒習慣などの環境因子の関与が女性よりも大きいことが考えられる。

男性において、アンドロゲンの骨組織に対する作用は、アンドロゲンの直接の作用とアロマトラーゼによりエストロゲンに変換されて間接的に作用する。近年の発生工学を用いたノックアウト(KO)マウスの解析により、アンドロゲンの特異的な作用が解明されつつある。

本稿では、アンドロゲンの加齢変化と、骨組織における作用について概説する。

アンドロゲンとは

アンドロゲンはC₁₉ステロイドの総称で、睪丸における精子形成や脳における生殖行動の誘発などの男性化作用など、男性の正常な性分化と発

育、男性機能の維持に必須のホルモンである。

アンドロゲン産生臓器は主に睪丸と副腎である。アンドロゲンには、テストステロン(T)、ジヒドロテストステロン(DHT)、ジヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、DHEAサルフェート(DHEA-S)、 Δ^1 -アンドロステンジオンの5つが含まれる。Tは大部分が精巣由来で、強力な男性化作用を示すが、DHEAの90%、DHEA-Sの99%は副腎由来であり、副腎アンドロゲンと呼称されている。テストステロンは末梢の標的細胞において、5 α -リダクターゼの作用によりその約5倍の生理活性を持つDHTに変換される。

アンドロゲンの標的組織は、脳や睪丸に加え、骨、筋肉、腎臓、脂肪組織など全身に及ぶ。近年アンドロゲン受容体(AR)KOマウス(ARKO)の解析などにより、各組織におけるアンドロゲンの新たな機能が解明されてきている。DHTあるいはTは、標的細胞内の細胞質内に存在する転写調節因子であるARに結合したあと、核内に移行し、標的遺伝子上流のアンドロゲン応答配列(ARE)に結合し、遺伝子の転写を正または負に制御することでその作用を発揮する。AR遺伝子変異によるアンドロゲンとの結合の障害や、核内移行の障害、また、ARの転写活性化に必須の共役因子の異常は、種々の程度に男性化障害を呈する睪丸性女性化症をきたす¹⁾。

Tとアンドロステンジオンはアンドロゲンの一部で、精巣、脂肪組織、骨組織、肝臓などの末梢組織に存在するアロマトラーゼの作用により、それぞれ、エストラジオールとエストロンに変換され、エストロゲン受容体(ER)を介してエストロゲン作用を発揮する(図1)。アロマトラーゼにより変換されたエストロゲンは男性において重要な働きをしているが、そのことにより男性におけるアンドロゲン特異的な作用を評価することが困難となっている。

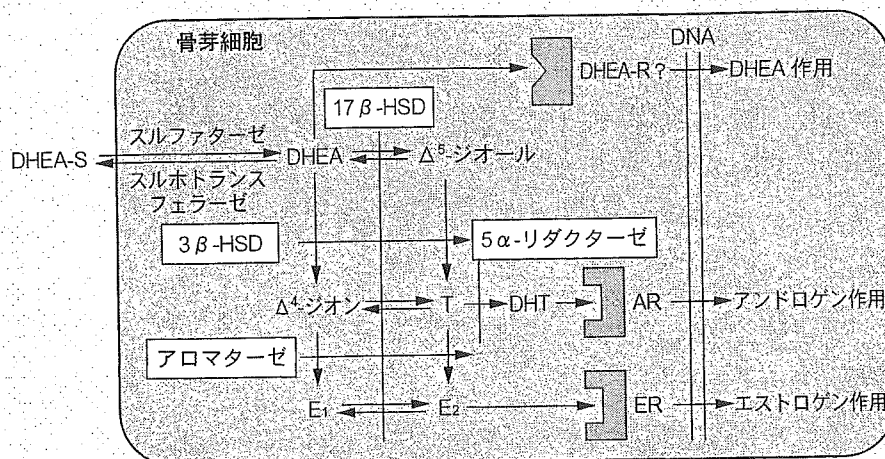


図1 骨芽細胞におけるステロイド代謝とイントラクリン機構

骨芽細胞における DHEA, DHEA-S の作用は、各種ステロイド合成酵素の働きにより、ジヒドロテストステロン (DHT) やエストラジオール (E₂) に変換されて、それぞれアンドロゲン作用、エストロゲン作用を発現するいわゆるイントラクリン作用が主であると考えられている。

17β-HSD: 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ, Δ⁴-ジオン: Δ⁴-アンドロステンジオン, Δ⁵-ジオール: Δ⁵-アンドロステンジオール, T: テストステロン, E₁: エストロン, AR: アンドロゲン受容体, ER: エストロゲン受容体, DHEA-R: DHEA 受容体 (筆者ら作成)

加齢に伴う血中テストステロン濃度の変化

下垂体から分泌される黄体ホルモン (LH) の刺激により、精巣の Leydig 細胞からテストステロンが分泌される。テストステロンはネガティブフィードバック機構により LH の分泌を抑制し、血中濃度を一定に保っている。血中フリーテストステロンは、20 歳代から 90 歳代にかけて直線的な漸減をきたす (図 2)²⁾。

血中総テストステロンは加齢とともに減少傾向を示すが、その傾向は 60 歳代から²⁾、あるいは 40 歳代から³⁾と報告によって異なり、血中フリーテストステロンと比べるとその減少は著明ではない (図 2)。その理由として、性ステロイド結合グロブリン (SHBG) が加齢とともに漸増するために (図 2)、SHBG 結合型テストステロンが増加し、テストステロンのクリアランスが低下することが原因と考えられている。血中総テストステロンの低下の原因は、Leydig 細胞の数の減少と機能低

下である。また、加齢に伴い、血中総テストステロンの日内変動も消失する⁴⁾。

DHEA, DHEA-S は、副腎皮質ホルモン (ACTH) の刺激により分泌される。DHEA と DHEA-S の血中濃度は 6~7 歳頃から増加し始め、12~13 歳頃に頂値に達し、17 歳頃までその高値を維持したあと加齢に伴い直線的に減少し、60 歳以上では 20 歳代の 5~10% に減少する。DHEA-S は血液中には高濃度に存在するが、男性ホルモン作用はテストステロンの約 5% と弱く、末梢組織で、テストステロンや局所に発現するアロマトラーゼの作用により、エストロゲンに変換されて作用する。

以上のことから、DHEA-S は閉経後女性のエストロゲンの主要な供給源となり得る。最近、DHEA の受容体として、血管内皮細胞において Gai2, 3 とリンクした膜受容体が同定され⁵⁾、DHEA(-S) の直接作用も解明されつつある。

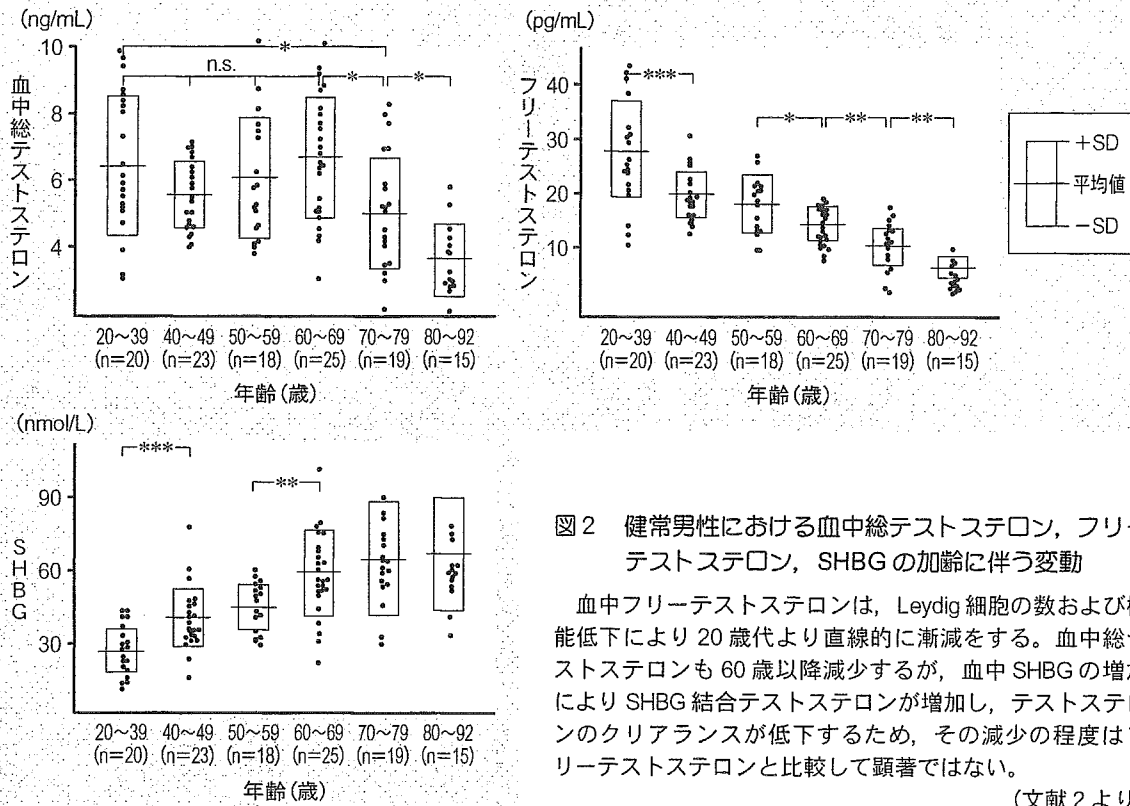


図2 健常男性における血中総テストステロン、フリーテストステロン、SHBGの加齢に伴う変動

血中フリーテストステロンは、Leydig細胞の数および機能低下により20歳代より直線的に漸減をする。血中総テストステロンも60歳以降減少するが、血中SHBGの増加によりSHBG結合テストステロンが増加し、テストステロンのクリアランスが低下するため、その減少の程度はフリーテストステロンと比較して顕著ではない。

(文献2より)

アンドロゲンと男性骨粗鬆症

骨粗鬆症は、閉経後女性に多く認められる。World Health Organization (WHO) による米国の50歳以上男性における骨粗鬆症の頻度は、女性が13~18%であるのに対し、男性は3~6%であったと報告されている⁶⁾。

女性の場合、閉経によるエストロゲン分泌の急激な減少により、骨吸収と骨形成の両者が亢進した高回転型の骨代謝状態が進み、骨量が正常範囲を超えて減少した場合に閉経後骨粗鬆症と診断される。その後、60歳以降においては骨量減少の速度が緩やかになり、この時期の骨粗鬆症は老人性骨粗鬆症と診断される。1996年度の日本骨粗鬆症学会の報告によると、女性の腰椎骨密度減少は閉経後の数年間で1年で2~3%であり、60歳以降は1年で約1%と2相性を示す(図3-A)⁷⁾。男性の場合、腰椎骨密度は30歳代でピーク値を示

したあと、40歳以降は年間1%ずつ直線的に減少する。

表1、図3-Bに2000年度の日本骨粗鬆症学会による男性と女性の大腿骨近位部骨密度基準値を示す⁸⁾。腰椎骨密度と比較して、女性の骨量変化の2相性は消失しており、男性同様直線的な減少を示す。また、男性における大腿骨頸部骨折または脊椎骨折の有無の判定において、腰椎骨密度を用いると誤判定率が高くなるため、男性においては、大腿骨頸部骨密度の測定が骨折の判別に有用であるとされている。

女性における骨粗鬆症は、エストロゲンの欠乏が主要な要因である。前立腺癌にて、外科的に去勢を受けた患者は有意な骨量の低下を認める⁹⁾。また、AR遺伝子異常による睾丸性女性化症においても骨量低下を認め¹⁰⁾、5 α -リダクターゼ欠損男性症例において、思春期の骨年齢の遅延を認め

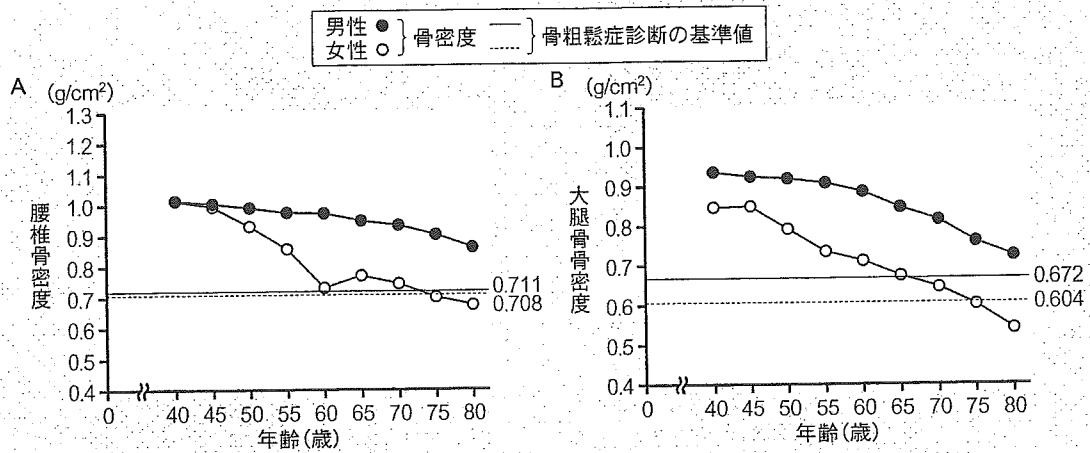


図3 日本人の腰椎，大腿骨密度量の基準値

男性女性の骨粗鬆症基準値（若年成人平均値の70%の値）を示す。

- A. 日本人の腰椎骨密度の基準値：腰椎骨密度は40歳代では性差は小さい。女性は閉経後年間2～3%ずつ骨密度が減少し，60～65歳以後は年間0.5～1%と減少の程度が緩やかになり，2相性を示す。男性は，60～65歳以後は年間0.5～1%の直線的な骨密度の漸減を示す。（文献7より改変）
- B. 日本人の大腿骨近位部骨密度（total）の基準値：大腿骨骨密度は40歳代においても性差が大きい。女性においては閉経後から，男性においては60歳以降から年間0.5～1%の直線的な減少を示す。（文献8より改変）

表1 日本人の大腿骨近位部骨密度（total，頸部）の基準値

骨粗鬆症学会の原発性骨粗鬆症の診断基準2000年度版より引用した。骨密度値が若年成人平均値(YAM)の70%以上80%未満を骨量減少，70%未満を骨粗鬆症と診断する。原則として骨密度は腰椎骨密度とするが，腰椎変形例などで腰椎骨密度の測定が適当でない場合は大腿骨頸部骨密度を用いる。男性においては大腿骨頸部骨密度の方が腰椎骨密度より，脊椎・大腿骨頸部骨折の判別に有用である。

<女性>

年齢(歳)	例数	Total (g/cm ²)	頸部 (g/cm ²)
19～39	143	0.863 ± 0.110	0.787 ± 0.109
40～44	100	0.843 ± 0.117	0.744 ± 0.109
45～49	352	0.844 ± 0.111	0.754 ± 0.105
50～54	487	0.804 ± 0.115	0.712 ± 0.102
55～59	481	0.754 ± 0.108	0.668 ± 0.100
60～64	611	0.700 ± 0.110	0.626 ± 0.094
65～69	688	0.671 ± 0.107	0.605 ± 0.092
70～74	523	0.639 ± 0.113	0.578 ± 0.090
75～79	272	0.603 ± 0.115	0.556 ± 0.092
80～	224	0.548 ± 0.115	0.521 ± 0.089

3,881

	YAM	YAMの80%値	YAMの70%値
Total	0.863 ± 0.110	0.690	0.604
頸部	0.787 ± 0.109	0.630	0.551

<男性>

年齢(歳)	例数	Total (g/cm ²)	頸部 (g/cm ²)
19～39	115	0.960 ± 0.134	0.863 ± 0.127
40～44	110	0.919 ± 0.130	0.811 ± 0.122
45～49	283	0.909 ± 0.133	0.806 ± 0.119
50～54	279	0.904 ± 0.123	0.791 ± 0.108
55～59	283	0.907 ± 0.132	0.781 ± 0.119
60～64	376	0.868 ± 0.130	0.748 ± 0.114
65～69	321	0.838 ± 0.133	0.735 ± 0.116
70～74	117	0.821 ± 0.138	0.716 ± 0.122
75～79	91	0.762 ± 0.143	0.672 ± 0.110
80～	83	0.740 ± 0.131	0.655 ± 0.113

2,058

	YAM	YAMの80%値	YAMの70%値
Total	0.960 ± 0.134	0.768	0.672
頸部	0.863 ± 0.127	0.690	0.604

(文献8より)

ている。さらに、性腺機能低下症の男性症例は骨量低下をきたし、アンドロゲンの補充療法にて骨量の増加を認めている¹¹⁾。

原病によるアンドロゲン作用の欠落は骨量低下を招くが、それに対して、いわゆる健常男性における骨量低下のアンドロゲンの骨組織への関与は明確とは言えない。50歳～90歳の140人の健常男性について検討した結果、血中ビタミンD結合タンパク、血中オステオカルシン濃度と腰椎骨密度との相関は認められたが、フリーテストステロンと大腿骨骨密度との相関は認めなかった¹²⁾。反対に、年齢とbody massにて補正後、アンドロゲンと骨密度に相関を認めた報告¹³⁾もあり、見解が一致していない。また、テストステロン低下は、筋肉量・筋力の低下、耐動性の低下や肥満をきたし、間接的に骨粗鬆症や骨折の発生に関与している可能性が考えられている。

1994年にER異常症の男性症例¹⁴⁾と、1995年にアロマターゼ異常症の男性症例¹⁵⁾が報告された。両者とも、骨端線閉鎖遅延のため高身長をきたし、骨量は低下していた。特に、後者においてテストステロンの投与は無効であったが、エストロゲンの投与により改善した。また、42例の原発性骨粗鬆症男性患者において、13例中に血中エストラジオールの低下を認めている¹⁶⁾。

これらの結果より、男性における骨形成、骨量維持において、エストロゲンがアンドロゲンとともに重要な働きをしていることが示唆される。59例の高齢男性(平均68歳)にアロマターゼ阻害薬(レトロゾール;日本では未認可)を投与して、テストステロン、エストロゲンを投与した結果、両者とも骨形成マーカーであるオステオカルシン濃度を増加させたが、骨吸収マーカーである尿中デオキシピリジノリンの抑制はテストステロンには見られず、エストロゲンのみに認められたことより¹⁷⁾、高齢男性においてエストロゲンは骨吸収の抑制に重要な働きをしており、骨量維持にはエスト

ロゲンとアンドロゲンの協調効果が重要であると考えられる。

■ アンドロゲンと骨代謝

OVXラットでは、海綿骨の骨量低下を認められるが、皮質骨の骨量低下は認められず、去勢ラットでは海綿骨、皮質骨ともに骨量低下が認められるという報告が多くなされている。去勢アロマターゼKOマウスの解析により、成熟前のマウスでは、アンドロゲンは皮質骨における骨形成を促進するが、成熟後は骨吸収をコントロールすることで皮質骨の骨密度を保持していることが示された¹⁸⁾。

ARは骨芽細胞と破骨細胞や骨髄間質細胞に発現していることから、アンドロゲンが骨組織に直接的に作用していると考えられる。骨芽細胞に存在する5 α -リダクターゼの作用により、アンドロゲンとしての活性が強くアロマターゼの作用を受けないDHTに変換され、ARを介して作用する。また、骨芽細胞にはアロマターゼが存在しており、アンドロゲンの一部はエストロゲンに変換され、ERを介して作用している¹⁹⁾。

アンドロゲンは、骨芽細胞と破骨細胞の両者において各種成長因子やサイトカインの合成を制御することで、骨のリモデリングを制御している²⁰⁾。アンドロゲンの骨芽細胞での働きは、骨芽細胞の増殖・分化を促進し、アポトーシスを抑制することで、骨形成を促進している。その過程で、エストロゲン同様腫瘍増殖因子(TGF)- β 、インスリン様増殖因子(IGF)、インターロイキン(IL)-6が重要な働きをしている。*in vitro*系において、アンドロゲンは骨芽細胞におけるTGF- β の発現を誘導し、また活性化をもたらす²¹⁾。

去勢したラットの骨におけるTGF- β の発現は低下しており、テストステロンの補充によってTGF- β の発現低下は回復する²²⁾。IGFやIGF結合タンパク(IGF-binding protein)は骨芽細胞の

増殖・分化に重要な働きをしているが、アンドロゲンは骨芽細胞の IGF と IGF 結合タンパクの発現を制御している²³⁾。IL-6 は TNF- α などとともに主要な骨吸収因子であるが、アンドロゲンはエストロゲン同様に骨芽細胞や骨髄間質細胞における IL-6 の産生を抑制する²⁴⁾。さらにアンドロゲンは、マウスの骨髄細胞において IL-6 受容体のリガンド結合領域の gp80 タンパクとシグナル伝達領域の gp130 タンパクの発現を抑制した²⁵⁾。去勢マウスに見られる破骨細胞形成の亢進は、テストステロンや抗 IL-6 抗体の投与で改善され、IL-6 KO マウスにおいては、去勢時に破骨細胞形成の亢進を認めないことより²⁶⁾、性腺機能低下症における骨密度低下の主要因子と考えられる。

破骨細胞での AR の発現は骨芽細胞と比較して低く、アンドロゲンの破骨細胞に対する直接の機能については不明な点が多い。アンドロゲンの骨芽細胞への作用を通して間接的に破骨細胞へ作用していると考えられている。しかし、アンドロゲンは骨芽細胞を介さず、破骨細胞において破骨細胞分化因子 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) により誘導される Janus kinase 1 (JAK1) の活性や、*c-Jun* の発現の誘導を抑制することで、破骨細胞の分化・活性化を抑制し、破骨細胞や破骨細胞前駆細胞に作用することが示された²⁷⁾。

さらに、テストステロンが濃度依存的に副甲状腺ホルモン (PTH) によって誘導された破骨細胞形成を阻害し、この作用が ER 阻害薬やアロマターゼ阻害薬により影響を受けなかったことより、テストステロンが PTH の刺激による破骨細胞形成を阻害することが示され、その原因はアンドロゲンが RANKL の阻害因子であるオステオプロテゲリン (OPG) の発現を促進することであることが示された²⁸⁾。しかし、アンドロゲンの OPG に対する作用は、エストロゲンとは逆に OPG の発現を抑制し、骨吸収作用におけるアンドロゲンとエストロゲンの効果の差異の一因と考えられてお

り²⁹⁾、一定の見解を得ていない。

以上のアンドロゲンの骨組織への効果は、アンドロゲンの一部が骨芽細胞に存在するアロマターゼの作用によりエストロゲンに変換されるため、アンドロゲン特異的な働きについては評価が困難であったが、ARKO マウスを用いた検討により、アンドロゲンの AR を介する骨量維持のメカニズムが解明された³⁰⁾。

ARKO マウス 8 週齢のオスの大腿骨、脛骨は、長さや形状には変化を認めないが、海綿骨、皮質骨ともに骨量は著明に低下していた。骨形成と骨吸収のマーカーがともに亢進しており、骨代謝の亢進による骨量低下をきたしていると考えられた。去勢した ARKO マウス、野生型マウスにテストステロンを投与したところ、ARKO マウスは野生型と比較して約 50% の骨量の回復しか認めなかったことから、アロマターゼを介さないアンドロゲンからの直接の作用が、アロマターゼによるエストロゲンへの変換後の作用と同等に存在することが示された。ARKO マウスの骨芽細胞初代培養細胞において、RANKL の発現が亢進しており、骨吸収の亢進の原因と考えられた。

今後、骨芽細胞、破骨細胞特異的な ARKO マウスの解析により、さらにアンドロゲンの骨組織での作用が解明されることが期待される。

■ おわりに

高齢化社会の進展により、男性の骨粗鬆症の頻度が増えつつあり、アンドロゲンの骨組織に対する作用に関する研究が進んでいる。男性の骨量維持には、アンドロゲンとエストロゲンによる協調作用が必要である。しかし、アンドロゲン独自の作用に関しては未だ不明な点が多く、今後の解明が期待される。

文 献

- 1) Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, et al :

- Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Engl J Med* 343 : 856-862, 2000.
- 2) Haji M, Tanaka S, Nishi Y, et al : Sertoli cell function declines earlier than Leydig cell function in aging Japanese men. *Maturitas* 18 : 143-153, 1994.
 - 3) Seidman SN, Walsh BT : Testosterone and depression in aging men. *Am J Geriatr Psychiatry* 7 : 18-33, 1999.
 - 4) Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN : Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 56 : 1278-1281, 1983.
 - 5) Liu D, Dillon JS : Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha(i2,3). *J Biol Chem* 277 : 21379-21388, 2002.
 - 6) Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al : Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 12 : 1761-1768, 1997.
 - 7) 折茂 肇 : 原発性骨粗鬆症の診断基準-1996年度改訂版. *Osteoporosis Japan* 4, 643-652, 1996.
 - 8) 折茂 肇 : 原発性骨粗鬆症の診断基準-2000年度改訂版. *Osteoporosis Japan* 9, 9-14, 2001.
 - 9) Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, et al : Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men : biochemical evidence for both hypovitaminosis D- and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res* 12 : 2119-2126, 1997.
 - 10) Marcus R, Leary D, Schneider DL, et al : The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance : lessons from the androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 1032-1037, 2000.
 - 11) Leifke E, Korner HC, Link TM, et al : Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 138 : 51-58, 1998.
 - 12) Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, et al : Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int* 65 : 417-421, 1999.
 - 13) Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, et al : Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* 20 : 133-140, 1993.
 - 14) Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al : Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 331 : 1056-1061, 1994.
 - 15) Carani C, Qin K, Simoni M, et al : Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 337 : 91-95.
 - 16) Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF : Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 11 : 697-701, 2000.
 - 17) Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al : Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106 : 1553-1560, 2000.
 - 18) Matsumoto C, Inada M, Toda K, et al : Estrogen and androgen play distinct roles in bone turnover in male mice before and after reaching sexual maturity. *Bone* (in press)
 - 19) Tanaka S, Haji M, Takayanagi R, et al : 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances the enzymatic activity and expression of the messenger ribonucleic acid for aromatase cytochrome P450 synergistically with dexamethasone depending on the vitamin D receptor level in cultured human osteoblasts. *Endocrinology* 137 : 1860-1869, 1996.
 - 20) Compston JE : Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 81 : 419-447, 2001.
 - 21) Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, et al : Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *J Bone Miner Res* 12 : 464-471, 1997.
 - 22) Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, et al : Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* 139 : 546-550, 1998.
 - 23) Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, et al : Effects

- of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 140 : 5579-5586, 1999.
- 24) Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S : The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res* 14 : 1330-1337, 1999.
- 25) Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, et al : Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest* 100 : 1980-1990, 1997.
- 26) Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, et al : Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 95 : 2886-2895, 1995.
- 27) Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, et al : Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology* 142 : 3800-3808, 2001.
- 28) Chen Q, Kaji H, Kanatani M, et al : Testosterone increases osteoprotegerin mRNA expression in mouse osteoblast cells. *Horm Metab Res* 36:674-678, 2004.
- 29) Hofbauer LC, Hicok KC, Chen D, et al : Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *Eur J Endocrinol* 147 : 269-273, 2002.
- 30) Kawano H, Sato T, Yamada T, et al : Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 9416-9421, 2003.



副腎アンドロゲン(DHEA)

DHEA

足立 雅広

Masahiro Adachi (助手) / 九州大学大学院医学研究院老年医学

高柳 涼一

Ryoichi Takayanagi (教授) / 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

key words

DHEA
テストステロン
エストロゲン
アロマトラーゼ
intracrine 作用

DHEA は、加齢とともに減少を示し老化の指標とされているが、近年、抗老化作用を有していることが示唆されている。DHEA は閉経後女性において intracrine 作用にてエストロゲンの供給源となり、抗骨粗鬆症作用を有する。それに対して DHEA の男性における骨量維持効果は現在のところ明確ではない。今後、骨組織における DHEA 独自の作用の解明や、中高年男性における DHEA 投与の大規模な臨床試験などを通して、男性における DHEA の骨組織に対する作用が明らかになってくることが期待される。

はじめに

デヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone : DHEA) は、加齢とともに減少を示すことから、老化の指標とされている。DHEA は、以前より生体内で有益な種々の作用が報告されていたが、最近そのメカニズムが序々に解明されてきている。欧米において、中高年に対する DHEA 投与は抗生活習慣病作用および抗加齢作用の効果が報告され、注目を集めている。その中で、DHEA の閉経後女性における抗骨粗鬆症作用についての報告は多いが、男性における DHEA の骨組織に対する作用は現在のところ明確ではない。本稿では、男性における DHEA の骨代謝に関して、女性の場合

と比較して概説する。

DHEA とは

DHEA とその硫酸抱合体の DHEA-sulfate (DHEA-S) は、テストステロン (T) やその活性型であるジヒドロテストステロン (DHT) などと同じ C19 ステロイドであるアンドロゲン的一种である。アンドロゲンは、性腺(睾丸, 卵巣) および副腎で合成・分泌されるが、DHEA の90%、DHEA-S はその99% が副腎で産生され、副腎アンドロゲンといわれている。DHEA-S のアンドロゲン活性は T の約5%と極めて弱いが、その血中濃度は数10nM とステロイドの中では最も高濃度である。DHEA と DHEA-S の血中濃度は、6~

7歳ごろから上昇し始め、12~13歳ごろに頂値に達し、17歳ごろまでその高値を持続した後、加齢に伴い直線的に減少し、60歳以降では20歳代の5~10%に減少する¹⁾(図1)。海外の住民調査において、血中 DHEA 濃度が高い集団は、低体温および低インスリン血症の集団とともに、生存率が高いことが示された²⁾。また、動物を用いた研究において、カロリー制限によってアカゲザルの寿命は延びるが、高 DHEA 血症、低体温、低インスリン血症を伴っていることが明らかになったことから、DHEA は長寿の指標であるとともに、抗老化作用を有していることが強く示唆される。

DHEA (DHEA-S) の作用機構としては、骨芽細胞に存在する各種ステロイ