

図1 加齢に伴う血中DHEAの変動

A : 男性  
 $n = 156, y = 195.23 - 1.94x, r = -0.61, p < 0.01 (n = 94)$   
 B : 女性  
 $n = 148, y = 137.53 - 1.20x, r = -0.74, p < 0.01 (n = 85)$

(文献5)より引用)

ると、褐色脂肪組織の uncoupling protein (UCP)-1とUCP-3の発現を増加させ<sup>6)</sup>、また、DHEAをWisterラットに投与すると、肝臓と白色脂肪組織においてPPAR  $\alpha$ とともに、レジスタチンの発現増加を誘導する<sup>7)</sup>など、興味深い報告がなされている。男性の骨量は、筋肉量や筋力、耐動性や肥満などの要因に影響を受けやすく、男性においてはDHEAの骨代謝以外の作用により骨量に影響を与えている可能性がある。

### DHEAと骨代謝

DHEA (DHEA-S)の抗骨粗鬆症作用に関しては、以前より、閉経後女性において骨密度と血中DHEA (DHEA-S)濃度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密度が $E_2$ とは関連しないがDHEA-S、エストロンと相関することを見出している<sup>8)</sup>(図3)。これは、閉経後女性における骨量維持には、末梢におけるDHEA-Sのエストロゲンへの変換が重要であることを示す。また、卵巣摘出術を受けた女性患者の血中DHEA-S濃度と、骨吸収マーカーの尿中デオキシピリジノリン濃度は逆相関していることより<sup>9)</sup>、低エストロゲン血症の状態では、DHEA-Sが骨吸収抑制の重要な働きを示していると考えられる。骨粗鬆症を有する閉経後女性の血中DHEA-S濃度は骨粗鬆症を認めない閉経後女性と比較して有意に低く、また血中DHEA-S濃度と血中IGF (insulin-like growth fac-

ド合成酵素の作用により、DHEA (DHEA-S)がT, DHTあるいはエストラジオール( $E_2$ )に変換され、それぞれアンドロゲン受容体(AR)およびエストロゲン受容体(ER)を介して作用する、いわゆる intracrine 作用が重要である(図2)。近年、DHEAの直接的な作用機構を解明するため、DHEA受容体のクローニングが精力的に行われてきた。最近、血管内皮細胞において、Gai2, 3とリンクした膜受容体が

同定された<sup>3)</sup>。また、活性型Tリンパ球細胞においてDHEAにより誘導される新規のフォスファターゼ遺伝子がそれぞれ同定された<sup>4)</sup>。

DHEA (DHEA-S)の作用として、抗肥満作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗骨粗鬆症作用、抗腫瘍作用などが報告されており、その分子レベルでのメカニズムも徐々に解明されてきている<sup>5)</sup>。特に抗肥満作用に関しては、OLETF肥満ラットにDHEAを投与す

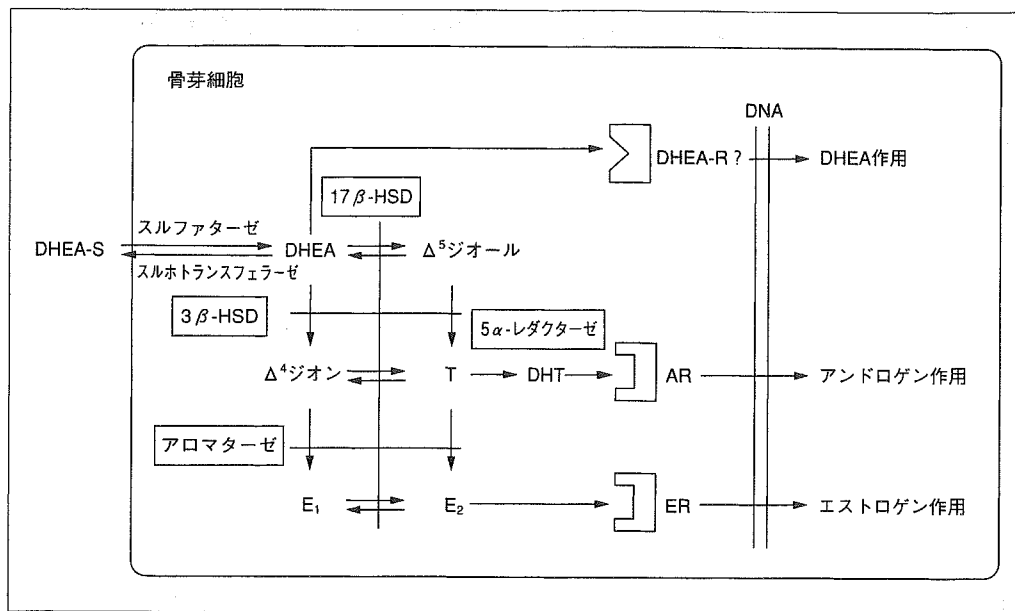


図2 骨芽細胞におけるステロイド代謝と intracrine 機構

骨芽細胞における DHEA (DHEA-S) の作用は、各種ステロイド合成酵素の働きにより、DHEA (DHEA-S) がジヒドロテストステロン(DHT)やエストラジオール( $E_2$ )に変換され、それぞれアンドロゲン作用および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。  
HSD: ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ,  $\Delta^4$ -ジオン:  $\Delta^4$ -アンドロステンジオン,  $\Delta^5$ -ジオール:  $\Delta^5$ -アンドロステンジオール, T: テストステロン,  $E_1$ : 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

tor)-I 濃度は正の相関、血中 IL (interleukin)-6濃度は負の相関を示していることより、DHEA-S の骨吸収抑制作用に IL-6 が関与している可能性が示された<sup>10)</sup>。去勢あるいは卵巣摘出ラットおよびマウスにおける骨吸収の亢進状態においても IL-6 の上昇を認めるが、去勢 IL-6 ノックアウトマウスは破骨細胞の形成の亢進をきたさなかったことより<sup>11)</sup>、男性ホルモンにおける骨吸収作用において、IL-6 が主要な働きをしていると考えられる。さらに、初経前女性においても血中 DHEA-S 濃度と骨密度が正相関を示すことが示された<sup>12)</sup>。19~21歳の若年

男女について検討した結果、女性においては、血中 DHEA-S 濃度は骨形成マーカーの血中オステオカルシン濃度と骨吸収マーカーの尿中デオキシピリジノリン濃度と正相関を示すことから、DHEA-S が骨形成と骨吸収をともに活性化しており、閉経後女性とは異なり、若年女性においては DHEA-S のアンドロゲン様作用が骨量の維持に重要な働きをしていることが示唆された<sup>13)</sup>。逆に、若年男性において血中 DHEA-S 濃度と血中オステオカルシン濃度は逆相関を示しており、エストロゲン様作用を示すことが明らかになった。

閉経後女性に関する研究が多く報告されているのに対して、男性における DHEA (DHEA-S) と骨密度に関する報告は極めて少ない。平均年齢69.5歳の134名の健常男性を対象に、血中 DHEA-S 濃度と腰椎と大腿骨の骨密度の相関について検討したが、相関を認めなかった<sup>14)</sup>。同様に、50~89歳の534名の男性(平均年齢68.6歳)と457名の女性(平均年齢72.1歳)を対象に、血中 DHEA-S 濃度と、腰椎、脊椎、前腕における骨密度の相関を検討した結果、女性においては血中 DHEA-S 濃度とすべての部位における骨密度の相関を認めたが、男性においては血中

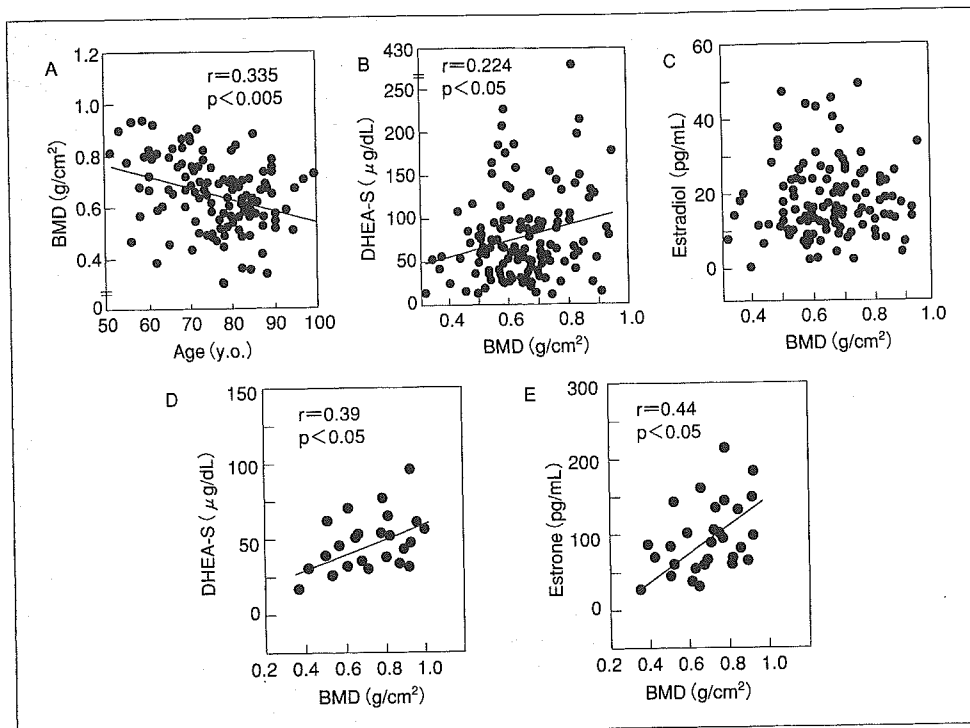


図3 閉経後女性における骨密度 (bone mineral density : BMD) と年齢 (A), 血清 DHEA-S (B と D), 血清エストラジオール (C), 血清エストロン (E) の関係  
A, B, C は51~99歳の女性127名, D, E は51~69歳の女性28名を対象とした。閉経後女性における骨密度と、血中 DHEA-S 濃度、血中エストロン濃度の正相関を示したが、血中エストラジオールは相関を認めなかった。

(文献8)より引用)

DHEA-S 濃度とすべての部位の骨密度において相関を認めなかったとしている<sup>15)</sup>。それに対して、青年男性を含めた22~76歳の174名の男性を対象とした検討では、血中 DHEA-S 濃度と、腰椎、脊椎骨密度の相関は認めなかったものの、年齢、body mass index (BMI) と喫煙で補正した前腕近位部の骨密度と緩やかな相関 ( $p = 0.051$ ) を認めた<sup>16)</sup>。男性において、DHEA と骨密度の相関が明確でない理由として、T の加齢に伴う漸減は40~60歳から始まり、1年間に約1%と、女性の閉経の

ような急激な性ホルモンの変化がなく、DHEA-S の T およびエストロゲンの補完効果が出にくいためと考えられる。さらに、高齢男性の骨密度は、筋力低下などの身体的な老化や、飲酒などの環境要因の影響を受けやすいことも考えられる。

### 骨組織における DHEA の作用機構

前述のように、骨芽細胞における DHEA (DHEA-S) の作用も、各種ステロイド合成酵素による intracrine 作用

が重要である (図2)。すなわち、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。次に、 $17\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( $17\beta$ -HSD) の働きで T へ変換され、さらにアロマターゼの作用にて  $E_2$  へ変換される。以上より、骨量維持に関して、DHEA-S は T と  $E_2$  へ変換されて作用しており、特に卵巣機能廃絶後の低エストロゲン状態を呈する閉経後女性においてエストロゲンの主要な性ホルモンの供給源となっている。

我々は、 $10^{-9}$ ~ $10^{-7}$  M のコルチゾールが骨芽細胞において特異的にアロマターゼを誘導することを示した<sup>17)</sup>。ヒト初代培養骨芽細胞において、アロマターゼ活性を示すアンドロステンジオンからエストロンへの変換の解離定数 ( $K_m$  値) は、脂肪組織や皮膚線維芽細胞と比較して低く、骨芽細胞においてアロマターゼの働きは他の組織と比較して強いことが示された。このコルチゾールによるアロマターゼの誘導は活性型ビタミン  $D_3$  である  $1,25(OH)_2D_3$  の添加により相乗的に増加し、コルチゾール単独によるアロマターゼの誘導は一過性であるが、 $1,25(OH)_2D_3$  の同時投与によりアロマターゼの発現は維持される。また、この  $1,25(OH)_2D_3$  の効果は、骨芽細胞のビタミン  $D$  受容体の数に依存する。このことは、DHEA と活性型ビタミン  $D_3$  製剤の併用投与が、骨でのアロマターゼ活性を上昇させることでエストロゲン作用を増強し、抗骨粗鬆症効果をきたすことが期待できる。

ER 欠損症の男性例やアロマターゼ欠損症の男性例は骨量減少を示し、アロマターゼ欠損症男性患者に対して男性ホルモンを投与しても効果を認めず、エストロゲンを投与することにより高回転型の骨代謝が抑制され骨量が増加した。アロマターゼノックアウトマウスの雄は、海綿骨、皮質骨ともに骨量の減少を認めた<sup>18)</sup>。以上の所見より、男性の骨量維持に関して、DHEA や T から変換されたエストロゲンが重要な働きを示している。アロマタ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ターゼ活性が低く、有意な骨量減少を認めた<sup>19)</sup>。

骨組織における DHEA の作用機構については、DHEA の intracrine 作用の他に、DHEA の直接作用も報告されている。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  $\alpha \cdot \beta$  に対しては agonist として働き、特に ER  $\beta$  においては  $30nM$  濃度の DHEA が<sup>8)</sup>、閉経前女性の血中エストロゲン濃度と同等の転写活性化能を示した<sup>20)</sup> ことより、DHEA の一部分は ER に直接働く可能性もあると考えられる。さらに、DHEA をヒト初代培養骨芽細胞に添加すると TGF (transforming growth factor) -  $\beta$  の発現の増加とアルカリフォスファターゼの上昇を認めたが、この現象は、 $3\beta$ -HSD、 $5\alpha$ -レダクターゼ阻害剤投与下でも認めた<sup>21)</sup> という報告があり、骨芽細胞においても DHEA の直接作用が存在する可能性がある。そのメカニズムの解明のためにも、前述した血管内皮細胞における DHEA の膜受容体同様に、骨芽細胞や破骨細胞における DHEA (DHEA-S) の特異的な受容体や標的遺伝子の同定が待たれる。

### DHEA の補充療法

わが国では DHEA は医薬品として承認されていないが、海外、特に米国においては、DHEA を健康補助食品として摂取しており、DHEA の経口

投与による種々の臨床的効果に関する研究結果が多数報告されている。1日 50mg の DHEA の内服で若年成人レベルと同等の血中 DHEA (DHEA-S) 濃度が維持されるといわれている。

閉経後女性に対する DHEA の投与は、末梢にてエストロゲンへ変換され、骨量の増加を認めたという報告がなされている。60~70歳の14名の健常女性に10%DHEA クリームを1年間にわたり塗布したところ、血中オステオカルシン濃度の上昇とともに、大腿骨の骨量増加を認めた<sup>22)</sup>。60~79歳の280名の健常男女に DHEA (50mg/日) を1年間内服させると、70歳以上の女性において骨量の増加を認めている<sup>23)</sup>。一方、60~79歳の140名の男性に関しては、DHEA (50mg/日) の1年間投与後において、骨密度や血中オステオカルシン濃度に変化を認めなかった<sup>23)</sup>。また、56~80歳の43名の健常男性に対する DHEA (50mg/日) の6ヵ月間投与後においても、血中オステオカルシン濃度や尿中デオキシピリジノリン濃度に変化を認めなかった<sup>24)</sup> などの報告がなされており、男性における DHEA の抗骨粗鬆症作用に関しては、女性と比較して報告例は少ないが、否定的な意見がみられる。しかし、中高年男性を対象に DHEA (90mg/日) を6ヵ月間投与した結果、骨代謝マーカーに変化はなかったものの、血中  $E_2$  濃度の上昇を認めたという報告があり<sup>25)</sup>、投与期間の延長によって効果が出現する可能性が指摘されている。現在のところ、男性における DHEA 投与についての大規模な検討はない。今後、DHEA 投

与期間を延長したり, 活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤などを併用することで, 中高年男性を含めた, さらなる骨粗鬆症に対する DHEA の効果が期待できる可能性がある。

### おわりに

男性における DHEA 抗骨粗鬆症作用は, 女性と比較して明確ではない。男性において, T の加齢変化は少なく, 女性の閉経時にみられるような急激な性ホルモン欠乏状態が生じないことが一つの原因と思われる。今後, 骨組織での DHEA 受容体のクローニングなどを通して, DHEA 特異的な働き 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の施行などから男性における DHEA の骨への作用が明確になるものと思われる。

### 文 献

- 1) Nawata H, Yanase T, Goto K, et al : Adrenopause. *Horm Res* **62** : 110-114, 2004
- 2) Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al : Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* **297** : 811, 2002
- 3) 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
- 4) Ashida K, Goto K, Zhao Y, et al : Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel mitogen-activated protein kinase phosphatase. *Biochim Biophys Acta* **1728** : 84-94, 2005
- 5) Nawata H, Yanase T, Goto K, et al : Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* **123** : 1101-1106, 2002
- 6) Ryu JW, Kim MS, Kim CH, et al : DHEA administration increases brown fat uncoupling protein 1 levels in obese OLETF rats. *Biochem Biophys Res Commun* **303** : 726-731, 2003
- 7) Kochan Z, Karbowska J : Dehydroepiandrosterone up-regulates resistin gene expression in white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol* **218** : 57-64, 2004
- 8) 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 D<sub>3</sub> in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* **123** : 1107-1114, 2002
- 9) Nozaki M, Hashimoto K, Nakano H : Relationship between bone resorption and adrenal sex steroids and their derivatives in oophorectomized women. *Fertil Steril* **82** : 1556-1560, 2004
- 10) Haden ST, Glowacki J, Hurwitz S, et al : Effects of age on serum dehydroepiandrosterone sulfate, IGF-I, and IL-6 levels in women. *Calcif Tissue Int* **6** : 414-418, 2002
- 11) 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
- 12) Bonfiglio D, Garofalo C, Catalano S, et al : Low calcium intake is associated with decreased adrenal androgens and reduced bone age in premenarcheal girls in the last pubertal stages. *J Bone Miner Metab* **22** : 64-70, 2004
- 13) Bardocz Z, Kocsis I, Treszl A, et al : Independent effect of endogenous dehydroepiandrosterone-sulphate levels and birth weight on bone turnover parameters in young adults. *J Bone Miner Metab* **23** : 483-487, 2005
- 14) Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, et al : Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner* **20** : 133-140, 1993
- 15) Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E : Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men ; the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* **12** : 1833-1843, 1997
- 16) Keles I, Aydin G, Basar MM, et al : Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy men. *Joint Bone Spine* : 2005 (in press)
- 17) Tanaka S, Haji M, Takayanagi R, et al : 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 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
- 18) 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
- 19) Gennari L, Masi L, Merlotti D, et al : A polymorphic CYP19 TTGA repeat influences aromatase activity

- and estrogen levels in elderly men ; effects on bone metabolism. J Clin Endocrinol Metab **89** : 2803-2810, 2004
- 20) Chen F, Knecht K, Birzin E, et al : Direct agonist/antagonist functions of dehydroepiandrosterone. Endocrinology **146** : 4568-4576, 2005
- 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) Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al : Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab **82** : 3498-3505, 1997
- 23) 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 USA **97** : 4279-4284, 2000
- 24) Arlt W, Callies F, Koehler I, et al : Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. J Clin Endocrinol Metab **86** : 4686-4692, 2001
- 25) 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

**足立 雅広(Masahiro Adachi)**

出身：愛媛県松山市，九州大学医学部卒業

1992年 九州大学医学部附属病院病態制御内科（第三内科）入局

2002年 米国国立衛生研究所（NIH）National Cancer Institute 研究員

2005年 九州大学医学研究院 特任助手

2002年 第15回日本内科学会奨励賞 受賞

研究テーマ：AR, PPARなどの機能解析