

insulin, enhances AR transactivation and may shed new light on our understanding of the progression of PC to the androgen-insensitive stage. Pharmacological strategies that reduce IGF1/insulin signaling, in combination with antiandrogen therapies, are expected to have clinical benefits in fighting PC.

REFERENCES

1. Brinkmann, A. O., and Trapman, J. (2004) *Adv. Pharmacol.* **47**, 317–341
2. Greenlee, R. T., Murray, T., Bolden, S., and Wingo, P. A. (2000) *CA-Cancer. J. Clin.* **50**, 7–33
3. Santos, A. F., Huang, H., and Tindall, D. J. (2004) *Steroids* **69**, 79–85
4. Zegarra-Moro, O. L., Schmidt, L. J., Huang, H., and Tindall, D. J. (2002) *Cancer Res.* **62**, 1008–1013
5. Chen, C. D., Welsbie, D. S., Tran, C., Baek, S. H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M. G., and Sawyers, C. L. (2004) *Nat. Med.* **10**, 33–39
6. Buchanan, G., Irvine, R. A., Coetzee, G. A., and Tilley, W. D. (2001) *Cancer Metastasis Rev.* **20**, 207–223
7. Grossmann, M. E., Huang, H., and Tindall, D. J. (2001) *J. Natl. Cancer. Inst.* **93**, 1687–1697
8. Pollak, M., Beamer, W., and Zhang, J. C. (1998) *Cancer Metastasis Rev.* **17**, 383–390
9. Wolk, A., Mantzoros, C. S., Andersson, S. O., Bergstrom, R., Signorello, L. B., Lagiou, P., Adami, H. O., and Trichopoulos, D. (1998) *J. Natl. Cancer. Inst.* **90**, 911–915
10. Burfeind, P., Chernicky, C. L., Rininsland, F., and Ilan, J. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 7263–7268
11. Nickerson, T., Chang, F., Lorimer, D., Smeekens, S. P., Sawyers, C. L., and Pollak, M. (2001) *Cancer Res.* **61**, 6276–6280
12. Culig, Z., Hobisch, A., Cronauer, M. V., Radmayr, C., Trapman, J., Hittmair, A., Bartsch, G., and Klocker, H. (1994) *Cancer Res.* **54**, 5474–5478
13. Orio, F., Jr., Terouanne, B., Georget, V., Lombroso, S., Avances, C., Siatka, C., and Sultan, C. (2002) *Mol. Cell. Endocrinol.* **198**, 105–114
14. Amling, C. L. (2005) *Curr. Opin. Urol.* **15**, 167–171
15. Hsing, A. W., Gao, Y. T., Chua, S., Jr., Deng, I., and Stanczyk, F. Z. (2003) *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 67–71
16. Kops, G. J., and Burgering, B. M. (1999) *J. Mol. Med.* **77**, 656–665
17. Nakae, J., Barr, V., and Accili, D. (2000) *EMBO J.* **19**, 989–996
18. Chen, G., Nomura, M., Morinaga, H., Matsubara, E., Okabe, T., Goto, K., Yanase, T., Zheng, H., Lu, J., and Nawata, H. (2005) *J. Biol. Chem.* **280**, 36355–36363
19. Tomura, A., Goto, K., Morinaga, H., Nomura, M., Okabe, T., Yanase, T., Takayanagi, R., and Nawata, H. (2001) *J. Biol. Chem.* **276**, 28395–28401
20. Saitoh, M., Takayanagi, R., Goto, K., Fukamizu, A., Tomura, A., Yanase, T., and Nawata, H. (2002) *Mol. Endocrinol.* **16**, 694–706
21. Nakae, J., Cao, Y., Daitoku, H., Fukamizu, A., Ogawa, W., Yano, Y., and Hayashi, Y. (2006) *J. Clin. Investig.* **116**, 2473–2483
22. Fan, W., Yanase, T., Wu, Y., Kawate, H., Saitoh, M., Oba, K., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Yanagisawa, J., Kato, S., Takayanagi, R., and Nawata, H. (2004) *Mol. Endocrinol.* **18**, 127–141
23. Wu, Y., Kawate, H., Ohnaka, K., Nawata, H., and Takayanagi, R. (2006) *Mol. Cell. Biol.* **26**, 6633–6655
24. Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Mu, Y. M., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Harada, N., and Nawata, H. (2005) *Endocrinology* **146**, 85–92
25. Fan, W., Yanase, T., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Sato, T., Kawano, H., Kato, S., and Nawata, H. (2005) *Diabetes* **54**, 1000–1008
26. Pfaffl, M. W. (2001) *Nucleic Acids Res.* **29**, e45
27. Xin, L., Teitell, M. A., Lawson, D. A., Kwon, A., Mellinghoff, I. K., and Witte, O. N. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 7789–7794
28. McMenamin, M. E., Soung, P., Perera, S., Kaplan, I., Loda, M., and Sellers, W. R. (1999) *Cancer Res.* **59**, 4291–4296
29. Liao, G., Chen, L. Y., Zhang, A., Godavarthy, A., Xia, F., Ghosh, J. C., Li, H., and Chen, J. D. (2003) *J. Biol. Chem.* **278**, 5052–5061
30. Pollak, M. N., Schernhammer, E. S., and Hankinson, S. E. (2004) *Nat. Rev. Cancer* **4**, 505–518
31. Hellawell, G. O., Turner, G. D., Davies, D. R., Poulosom, R., Brewster, S. F., and Macaulay, V. M. (2002) *Cancer Res.* **62**, 2942–2950
32. Grzmil, M., Hemmerlein, B., Thelen, P., Schweyer, S., and Burfeind, P. (2004) *J. Pathol.* **202**, 50–59
33. Modur, V., Nagarajan, R., Evers, B. M., and Milbrandt, J. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 47928–47937
34. Verras, M., and Sun, Z. (2005) *Mol. Endocrinol.* **19**, 391–398
35. Stattin, P., and Kaaks, R. (2003) *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 1086–1087
36. Baron, S., Manin, M., Beaudoin, C., Leotoing, I., Communal, Y., Veysiere, G., and Morel, L. (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 14579–14586
37. Castoria, G., Lombardi, M., Barone, M. V., Bilancio, A., Di Domenico, M., De Falco, A., Varricchio, L., Bottero, D., Nanayakkara, M., Migliaccio, A., and Auricchio, F. (2004) *Steroids* **69**, 517–522
38. Tao, R. H., Kawate, H., Wu, Y., Ohnaka, K., Ishizuka, M., Inoue, A., Hagiwara, H., and Takayanagi, R. (2006) *Mol. Cell. Endocrinol.* **247**, 150–165
39. McInerney, E. M., Rose, D. W., Flynn, S. E., Westin, S., Mullen, T. M., Kronen, A., Inostroza, J., Torchia, J., Nolte, R. T., Assa-Munt, N., Milburn, M. V., Glass, C. K., and Rosenfeld, M. G. (1998) *Genes Dev.* **12**, 3357–3368
40. Li, P., Lee, H., Guo, S., Unterman, T. G., Jenster, G., and Bai, W. (2003) *Mol. Cell. Biol.* **23**, 104–118
41. Huang, H., Muddiman, D. C., and Tindall, D. J. (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 13866–13877

血管老化とホルモン

Vascular aging and hormones

特集

大中 佳三
OHNAKA Keizo

高柳 涼一*
TAKAYANAGI Ryoichi

高齢者の循環器疾患を予防する
—動脈硬化性疾患の克服に向けて—

Key words 血管老化 動脈硬化 性ホルモン エストロゲン

「ヒトは血管とともに老いる」といわれるとおり、血管は加齢に伴い老化し、動脈硬化を中心としたさまざまな血管障害を発症する。事実、悪性腫瘍を除くと高齢者の主な死因は、虚血性心疾患や脳血管障害などの血管疾患である。血管の老化と動脈硬化は必ずしも同義ではないが、動脈硬化と密接に関係しており、加齢は動脈硬化の独立した危険因子であることが明らかにされている。動脈硬化性疾患の発症には加齢に加えて性差が存在するため、性ホルモンの影響が古くから考えられている。本稿では動脈硬化を中心として、血管の老化とホルモンの関連について概説する。



血管老化とは

老化とは一般に個体の身体的成長が終了し、成熟を迎えた後の加齢変化をいう。血管も加齢に伴い老化し、次のような変化がみられる。

1. 形態学的変化

加齢に伴い動脈壁は肥厚し、弾性・伸展性が低下する。病理学的には内膜のびまん性線維性肥厚、中膜平滑筋細胞や弾性線維の断裂・変性・減少、微細網状間質物質の増加や脂質・細胞崩壊物に加えて、カルシウムの沈着が起こる¹⁾。びまん性内膜肥厚(diffuse intimal thickness : DIT)は比較的若年(40代)から見られ、粥性動脈硬化とは異なる

ものであるが、冠状動脈や大動脈、上腸間動脈など粥性動脈硬化の好発部位に一致して起こり、動脈硬化の基盤となる可能性が考えられている。筋性動脈の中膜に、島状ないし輪状の石灰沈着をきたすのは Moenckeberg 型動脈硬化といわれ、高齢者で多く見られる。これらの変化により血管の弾性・伸展性が低下すると、内腔の圧により動脈周径の拡張や長軸方向への伸展・彎曲をきたすことになる。

2. 機能的変化

機能的には、加齢に伴う血管内皮機能の低下が動脈硬化や高血圧の成因として重要である²⁾。血管の内腔を覆う血管内皮は、内腔と血管壁のバリア機能に加え、種々の生理活性物質を産生・放出して、血管トーンスの調整、抗凝固作用、線溶作用、抗動脈硬化作用を担う。加齢に伴い、血管内

九州大学大学院医学研究院老年医学 講師 *同 病態制御内科学 教授

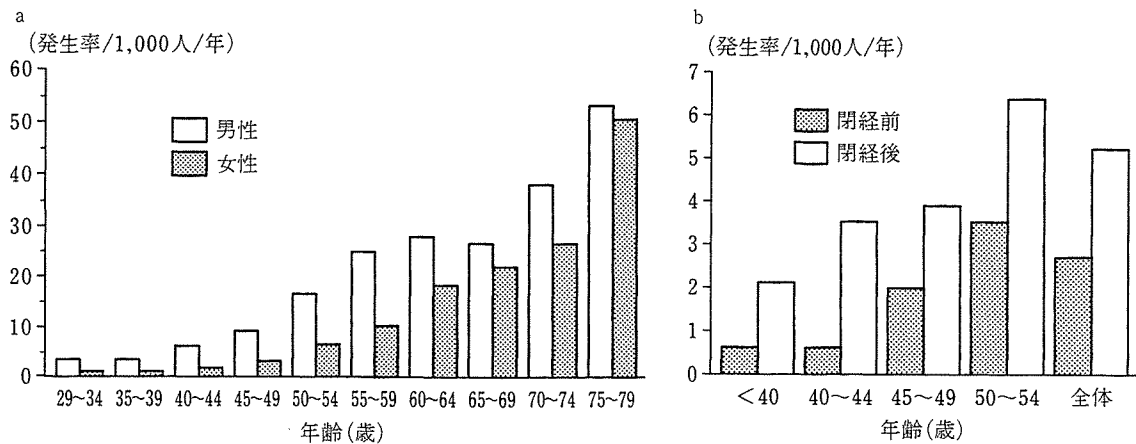


図1 Framingham 研究における心血管系疾患の発症頻度(文献3より引用改変)
 a: 年齢別, 性別による発症頻度 b: 閉経の有無による女性の発症頻度

皮細胞からの一酸化窒素(NO)やプロスタサイクリンなどの血管弛緩因子の産生が低下し, 血管コンプライアンスの低下の原因となる. また炎症性サイトカインや接着因子の発現が増加し, 炎症性も亢進する. これらの変化は動脈硬化の発症・進展にきわめて重要と考えられている. 血管の機能評価には超音波やプレチスモグラフィを用いた内皮機能検査法, 脈波伝播速度などが用いられ, 後述するように加齢に伴う機能低下が報告されている.

血管老化とホルモン変化

血管老化の機序については, いまだ十分には解明されていない. しかしながら, 動脈硬化性疾患の発症は, 加齢とともに増加することや, 男女差が存在することが知られている. この要因の一つとして, ホルモンの変化が関与することが多くの研究により示されている. 加齢に伴い内分泌機能は変化し, 血中のホルモンも変動するが, とくに閉経後の急激なエストロゲン分泌低下をはじめとした性ホルモンの変動は, 動脈硬化性疾患の発症・進展に深く関与する.

1. エストロゲン

虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の発症に性差があることが多くの疫学的研究により明らかになっている. 米国の Framingham 研究³⁾によると, 男性では心血管系疾患の発症頻度は加齢とともに直線的に増加する(図1). 一方, 女性では50歳以下の心血管系疾患の発症頻度は男性の半分以下であるが, 50歳代以降に増加し, 70歳以降は男女差がほとんど見られなくなる. また40~50歳代の女性では, 閉経した女性に比べて未閉経の女性の心血管系疾患の発症頻度は有意に低い(図1). 発症頻度は違うものの, 日本人においても同様の傾向が認められている. これらの背景には閉経後の高脂血症, 高血圧, 肥満などの動脈硬化危険因子の増加が存在し, 女性ホルモン, とりわけエストロゲンの消褪が深く関わっていると考えられる. エストロゲンは血中 LDL の低下, HDL の増加などの脂質代謝への作用に加え, 血管への直接作用により動脈硬化に抑制的に作用しているものと思われる. とくにエストロゲンによる NO の産生刺激を中心とした血管内皮への作用が, 重要な役割を担うことが臨床研究でも示されている.

Celermajer ら⁴⁾は, 超音波装置にて上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilata-

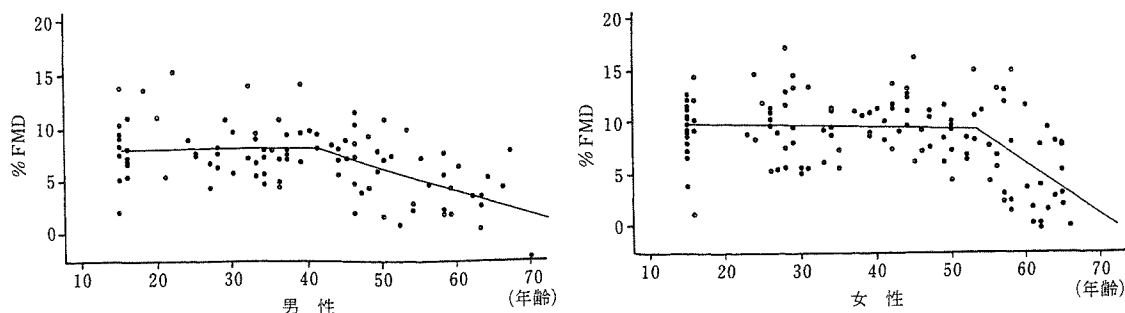


図2 加齢による血管内皮機能の変化
—超音波により測定した血流依存性血管拡張(FMD)—(文献4より引用改変)

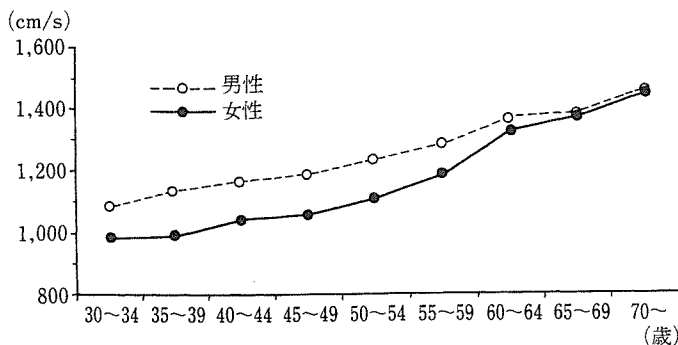


図3 加齢による脈波伝播速度(PWV)の変化(文献6より引用改変)

tion : FMD) を測定して血管内皮機能を評価する方法を開発し、明らかな動脈硬化を有さない男女でも加齢に伴い血管内皮機能が低下することを報告している。男性では40歳以降に血管内皮機能が低下し始めるのに対し、女性では50歳まで低下を認めないものの、それ以降の低下はむしろ女性の方が急速であり、閉経に伴うエストロゲンの変動の影響と考えられている(図2)。プレチスモグラフィを用いた検討⁵⁾でも、加齢に伴い血管内皮機能が低下することが報告されている。この方法では内皮非依存性血管拡張反応と内皮依存性血管拡張反応を測定できるが、内皮非依存性血管拡張反応が男女とも加齢によりあまり変化しないのに対し、内皮依存性血管拡張反応は加齢とともに低下する。男性では直線的に低下するのに対し、女性では40歳前後を境に低下が加速し、ここでも閉経の影響が示唆されている。動脈の硬さを評価する方法として、非侵襲的な脈波伝播速度(Pulse wave velocity ; PWV)の測定もよく用いられる。

Tomiyama ら⁶⁾は動脈硬化の危険因子をもたない7,881名の健常者のPWVを検討し、男女ともPWVが加齢とともに増加すること、女性では60歳以下では男性より有意に低いが、60歳以降はその差がなくなり、閉経の影響が考えられることを報告している(図3)。このように女性では閉経を境に血管の機能低下が加速することが認められており、エストロゲンの重要性を強く示唆していると考えられる。

エストロゲンは血管内皮細胞においてPI3キナーゼ(PI3K)/Aktを介して、内皮型NO合成酵素(eNOS)の発現増加や活性化作用によりNO産生を刺激すること⁷⁾、またNOは血管内皮細胞の細胞老化を抑制すること⁸⁾が知られている。エストロゲンは血管内皮細胞前駆細胞(EPC)の細胞老化も抑制する⁹⁾。テロメアは染色体末端に存在するTTAGGGリピートで染色体の安定性に寄与し、細胞分裂に伴い一定の長さまで短縮すると細胞は分裂を停止し細胞老化に至る。エストロゲン

は PI3K/Akt 活性化を介してテロメラーゼの catalytic unit である TRET を調節し、テロメラーゼ活性を増強することにより細胞老化を抑制することが、その機序として報告されている⁹⁾。

活性酸素種(reactive oxygen species : ROS)は蛋白質の酸化修飾, DNA 酸化変性, 細胞膜脂質過酸化などにより血管の細胞障害を招き, 細胞老化のプロセスに関与することが知られている。エストロゲンは血管平滑筋細胞において ROS 産生系である NADPH 活性の抑制, ならびに ROS 消去に関与する extracellular superoxide dismutase (ecSOD) や manganese superoxide dismutase (MnSOD) の活性化により ROS を減少させ, 酸化ストレスを抑制する¹⁰⁾。

このほかエストロゲンには, 内皮細胞に対する PAI-1 の低下, ACE 活性の低下や接着分子の低下の作用, プロスタサイクリンの増加作用, 血管平滑筋細胞の遊走・増殖抑制作用など動脈硬化を抑制する作用が存在する。一方で, エストロゲンは中性脂肪の増加作用や, 血管内皮からのアンチトロンビンⅢの産生低下など動脈硬化に好ましくない作用の報告もある。米国での大規模臨床試験 WHI (Women's Health Initiative) ではエストロゲン補充療法群でむしろ冠動脈疾患や脳卒中の発症リスクの増加が報告されており¹¹⁾, 場合によって有害作用が前面に出ることもあり, エストロゲン補充療法を行うにあたってはその危険性と利益をよく考慮して慎重に行う必要があると考えられる。

2. アンドロゲン

従来, アンドロゲンはエストロゲンに比べて動脈硬化に促進的に働き, これが動脈硬化発症の性差の一因であるとの考え方があった。しかし, 最近の研究によりエストロゲン同様にアンドロゲンの低下は, 動脈硬化を助長することが明らかになってきた¹²⁾。去勢した雄ウサギの動脈硬化モデルでは動脈硬化が亢進しているが, テストステロンや後述する副腎アンドロゲンの投与によってそ

れが抑制される¹³⁾¹⁴⁾。このアンドロゲンによる抗動脈硬化作用には, 血管壁でのアロマターゼによるエストロゲンへの変換が重要¹⁵⁾とされており, アロマターゼ阻害剤投与によりアンドロゲンによる抗動脈硬化作用が阻止される。

3. プロゲステロン

プロゲステロンの血管老化や動脈硬化発症に対する影響については, エストロゲンに比べよくわかっていない。臨床的にはアンドロゲン作用の程度により, ホルモン補充療法でのプロゲステロンの心血管系への作用が異なると報告されている¹⁶⁾。実験的にはプロゲステロンは血管平滑筋細胞においてエストロゲンとは逆に, ecSOD や MnSOD の抑制, NADPH 活性の活性化により ROS を増加させ, エストロゲンによる抗酸化作用, 抗動脈硬化作用に拮抗することが報告されている¹⁰⁾。このようなプロゲステロンの拮抗作用はプロゲステロンを併用したエストロゲン補充療法における心血管イベント増加の機序の一因となる可能性がある。

4. 副腎アンドロゲン

デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロン・サルフェート (DHEA-S) は副腎アンドロゲンと呼ばれ, その血中濃度は加齢に伴い特徴的な変動を示す¹⁷⁾。思春期をピークとして加齢とともに直線的に低下することから, 老化のよい指標と考えられている。加齢に伴う DHEA の低下はヒトおよびアカゲザルのような霊長類においてのみ観察される。興味深いことに, アカゲザルでは摂取カロリーを制限することにより寿命が延長し, 体温の低下, 血中インスリン値の低下とともに血中 DHEA-S の低下速度が緩徐となる。また米国の住民を対象にした調査でも, 体温低値, 血中インスリン低値, DHEA-S 高値の人の方が長寿であることが認められている¹⁸⁾。実験的にも DHEA (-S) には抗動脈硬化作用, 抗糖尿病作用, 抗肥満作用, 抗

骨粗鬆症作用などが報告されている¹⁷⁾。作用メカニズムはいまだ不明の部分が多いが、一部は末梢組織でエストロゲンに変換されて作用すると考えられる。



終わりに

血管の老化にはホルモンを含めたさまざまな因子が関与しており、今後さらにその老化機構を明らかにすることにより、動脈硬化をはじめとした血管の障害の予防と治療の方法が開発されることを期待したい。

文 献

- 1) 米満吉和, 居石克夫: 加齢に伴う血管壁の病理学的変化. *Modern Physician* 24 : 1671-1674, 2004.
- 2) 大中佳三, 高柳涼一: 加齢による血管内皮機能の変化. *日本臨床* 63 : 989-993, 2005.
- 3) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 85 : 447-452, 1976.
- 4) Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al: Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 24 : 471-476, 1994.
- 5) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 28 : 576-582, 1996.
- 6) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, et al: Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 166 : 303-309, 2003.
- 7) Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, et al: Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 407 : 538-541, 2000.
- 8) Hayashi T, Mastui-Hirai H, Miyazaki-Akita A, et al: Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 17018-17023, 2006.
- 9) Imanishi T, Hano T, Nishio I: Estrogen reduces endothelial progenitor cell senescence through augmentation of telomerase activity. *J Hypertens* 23 : 1699-1706, 2005.
- 10) Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G: Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res* 97 : 1046-1054, 2005.
- 11) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 : 321-333, 2002.
- 12) Liu PY, Death AK, Handelsman DJ: Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 24 : 313-340, 2003.
- 13) Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, et al: Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res* 84 : 813-819, 1999.
- 14) Gordon GB, Bush DE, Weisman HF: Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J Clin Invest* 82 : 712-720, 1988.
- 15) Nathan L, Shi W, Dinh H, et al: Testosterone inhibits early atherogenesis by conversion to estradiol: critical role of aromatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 3589-3593, 2001.
- 16) Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, et al: Metabolic and vascular effect of progestins in post-menopausal women. Implications for cardioprotection. *Maturitas* 46 Suppl 1 : S17-S29, 2003.
- 17) 高柳涼一, 大中佳三, 後藤公宣ほか: 老化とホルモナーホルモンの加齢変動と副腎アンドロゲン DHEA の補充療法— *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 7 : 357-363, 2000.
- 18) Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al: Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 297 : 811, 2002.