2. 内分泌環境と抗加齢医学

橋爪 潔志 鈴木 悟 稲垣 毅 宮本 高秀 平松 邦英
 小松 亜位 大岩 亜子 山崎 雅則 西尾 真一 稲葉 秀文
 森 淳一郎 柿沢 供子 武田 貞二 重松 理

Key words : 甲状腺ホルモン受容体, 成長ホルモン, 副甲状腺ホルモン, 線維芽細胞成長因子 21, proliferator-activated receptor α

(日老医誌 2008 ; 45 : 145-148)

はじめに

加齢に伴い, 人は様々な変化を経験する。生物学的変化である。肉体的変化のみならず, 精神的にも変化を経験する。いずれも, それらは死というゴールを目指す変化であると考えられている。しかし, そうではない。死というゴールがあるからこそ生命としての本来の姿を老化の中に表現する。それを発見するのが抗加齢というプロセスを明確にする研究である。本稿では我々の教室で蓄積されたデータの一部を紹介して内分泌・代謝の抗加齢への関与を考察したい。

1) 加齢と内分泌機能

50 歳を過ぎると人は加齢とともに体重が減少する。その大きな要因は摂取食事量の低下である。一般に生活習慣病とかメタボリックシンドロームと言われる病態は内臓脂肪の増加, あるいは体重増加がその進展に大きな役割を果たしていると言われている。しかしデータをみると, そのような対象は少ない。もちろん, メタボリックシンドロームへ進む症例も存在するが逆の方向に進展する症例も存在する。両者は全く異なった事象であるように思われるが実際は密接な関連を持っている。その接点に高次中枢機能の荒廃とそれに対する抗高次中枢荒廃のメカニズムが交差する¹⁾。

体重減少は生命の存続に極めて危険であることが知られている。糖尿病と診断されている対象に摂取食事量の制限を加えると鬱状態, 認知症などのほか, 極めて多くの症例で多彩な QOL の低下が誘導された。このことは生活習慣病などで体重が増加するのは, 老化に附随する摂取食事量低下にともなう高次中枢機能低下に対する防御的機能が作動していた結果であることを暗示する。生活習慣病 (いわゆるメタボリックシンドローム) が心血管系や脳血管系の危険因子であることは証明されている。そうであれば, 老化に伴う抗高次中枢機能荒廃と血管系のリスクとは表裏一体であることが推定される。

体重減少に伴う内分泌の変化を観察すると, 副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone) (PTH) の上昇²⁾, インスリン様成長因子 1 (insulin-like growth factor 1) (IGF 1), トリヨードサイロニン (triiodo-L-thyronine) (T3) の低下³⁾が観察される。これらは加齢に伴う現象でもある。IGF1 分泌促進に作用する成長ホルモン (growth hormone) (GH) レベルも低下する。

PTH の上昇は高回転型の骨減少症のみならず, 心の拡張 (心筋の伸展) 機能低下を誘導し高齢者の心不全発症にも関与する。高次中枢機能の恒常性を保つための血中カルシウム濃度は加齢と共に低下する。これを正常に維持するための PTH 上昇は, 心筋機能をも犠牲にして高次中枢を維持する作用であったことが推定される⁴⁾。このことは, 加齢 (老化) に伴う内分泌変化の一部は個体の高次機能維持に要求される事象を負のフィードバックによって回復させる適応であり, その過剰適応が病的イベントを生じていったと考えることが可能である。

2) 甲状腺ホルモンと加齢

老化に伴う GH 低下は, 細胞増殖を刺激する IGF1 の

Anti-aging in endocrinological aspect

Kiyoshi Hashizume, Satoru Suzuki, Tsuyoshi Inagaki, Takahide Miyamoto, Kunihide Hiramatsu, Ai Komatsu, Ako Oiwa, Masanori Yamazaki, Shinichi Nishio, Hideo Inaba, Junichiro Mori, Kyoko Kakizawa, Teiji Takeda, Satoshi Shigematsu : 信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学加齢病態制御学

図1 加齢に伴う情報回転とその阻止の内分泌機構

加齢（または老化）のトリガーが摂食の低下であると仮定した時、それはPPAR α の発現上昇を誘導する。PPAR α はFGF21の発現を上昇させるが、このFGF21は体温の低下を誘導して個体を冬眠状態にする。一方、この状態は高次中枢でのエネルギーとしてのブドウ糖を利用できないため、PPAR α による脂肪酸の酸化、FGF21による脂肪分解が促進され、ブドウ糖の代わりにケトン体利用ができるように作用する（ketogenesis）（Inagaki T, et al. Cell metabolism 5: 415-425, 2007, Reitman ML Cell metabolism 5: 405-407 2007）。この状態の生命は個体の死への方向である。一方、これに対し、この状態を回復させようとする機転のスイッチも入れられる。PPAR α はブドウ糖センサーとしての役割を有しており（Miyamoto et al. 未発表）、これは視床下部へ作用して各種内分泌系を介して高血糖を誘導する。下垂体への情報は成長ホルモン分泌を促し、これは甲状腺ホルモンの活性化を促す（Hashizume et al Endocrine J 54: 319-327 2007）。成長ホルモン、甲状腺ホルモンは高次中枢機能を機能的に維持し、高血糖値はケトン体に代わる高次中枢のエネルギー源となる。このプロセスは抗加齢といつてよい。なお、FGF21は老化関連因子であるKlothoと相互作用を有し、また、成長ホルモン作用を調節することも知られている（Inagaki et al. 未発表）。

低下を誘導する。一方、GHは活性型甲状腺ホルモンであるT3のサイロキシン（thyroxine）（T4）からの変換をも促進するため、GH低下を示す高齢者ではT3レベルが低下することを意味する。甲状腺ホルモン受容体 α （thyroid hormone receptor α ）（TR α ）を遺伝子レベルで欠失（KO）させた動物は行動の異常を示す。この動物の高次中枢でのブドウ糖利用は激減している。同時に血糖値の上昇も観察された。この事実は甲状腺ホルモンがTR α を介して高次中枢のブドウ糖利用を促進させ、その機能維持に関与していることを示唆する。

摂取食事を制限され、高次中枢に異常を来した症例

に甲状腺ホルモン（T4）を投与すると、その機能は改善した。同時に血糖値の低下、腎機能の改善を観察できる。このことは、甲状腺ホルモン作用の上昇によって高次中枢機能や腎での有効なブドウ糖利用が可能になったことを意味し、末梢でのエネルギー源として要求されていた高血糖値維持のプロセスが解除されたものと推測できる⁵⁾。甲状腺ホルモンだけではない、活性型甲状腺ホルモン産生に貢献する成長ホルモン単独でも高次中枢機能改善に大きな役割を果たすことが判ってきた⁶⁾。

3) 加齢に伴う高血糖値要求のプロセス

ブドウ糖とケトン体が高次中枢のエネルギー源であ

図2 生命の流れからみた加齢と抗加齢

個体は誕生後、小児期、思春期を経て高齢期を迎え、そして寿命が尽きる。多くの動物では最後の出産で獲得された児の発育を見届けると寿命が尽きる。しかしヒトは、その後も生き続ける。この間、ヒトは認知症 (cognition disorder) などの高次中枢機能の荒廃を経験するが、これに対し、いわゆるメタボリック症候群が出現し、高次中枢荒廃を阻止する。最近の報告ではいわゆるテロメアー依存性の生命は前者 (最後の児の発育完了まで) に大きく関与し、後者 (最後の児の発育完了後) にはブドウ糖代謝、すなわち解糖系 (Embden-Meyerhof 経路) が関与すると考えられている。図1の説明からも判るように後者の期間は高次中枢の老化の時期であるが、これに逆行するイベントの一つは血糖値の上昇であると考えられる。個体の老化に伴う高血糖値の発生は、ヒトでの抗加齢機序、特に高次中枢老化に対する抗加齢機序の一つとして要求されていると考えてよい。

る。相対的なエネルギー源低下に対し、交感神経系や視床下部を介した内分泌系機能の亢進によりブドウ糖やケトン体の供給が促進され、同時に摂食中枢は刺激される。高齢者では摂食中枢への刺激が導入されても実際の行動には至らないことが多い。結果として交感神経系や視床下部を介した組織からのブドウ糖放出を刺激することになる。肝などに蓄積されたグリコゲンからのブドウ糖放出は高次中枢へのブドウ糖供給には欠かせない機能である。末梢でのブドウ糖利用が正常に (若年期のそれを正常と考える) 復帰できるまで血糖値は上昇するが (因みに2型糖尿病でのインスリン高値は、この血糖値上昇に対する応答である。), これらの機能の限界を超えると個体は冬眠状態を要求する。この冬眠状態がどのように惹起されるか、その詳細が判明している⁷⁾。絶食状態は peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) という核受容体を介して線維芽細胞成長因子 21 (fibroblast growth factor 21 (FGF21)) の転写を上昇させる。この FGF21 は老化関連分子である β Klotho 遺伝子にも関与

するが⁸⁾、個体の体温を低下させ (尚、Inagaki らによる FGF21 の機能発現の発見は FGF21 を新しいホルモンとして承認させることになった⁸⁾。), ブドウ糖が利用できない状態での高次中枢のエネルギー源であるケトン体の産生を刺激する⁷⁾⁹⁾。一方 PPAR α は LXR などともに glucose sensor としての役割がある¹⁰⁾。高次中枢でのエネルギー産生の限界を来している断末魔でさえ個体は生きる為に血糖値の上昇を試みている (図1)。抗加齢に高次中枢でのブドウ糖代謝の回転を促進する内分泌治療が要求されて不思議ではない。著者らは非特異的認知症症例で脳のブドウ糖利用を促進する甲状腺ホルモンを投与することによって高次中枢機能の改善を観察している (未発表)。

4) 生命とブドウ糖代謝

テロメアーが生命を決定する因子であると判断されてから、人間の生命もそれに依存すると考えられてきた。しかし現在、テロメアーとは別に、解糖系のブドウ糖利用が生命や老化の決定に関与する因子であることが判明

している¹¹⁾。もちろんここには抗酸化作用という老化阻止機構が内在されていることも判明している。

合併症の原因であるという理由のみで糖尿病患者の血糖値を無闇に低下させることは生命維持にはむしろ危険であることが、老化、あるいは加齢という意味でのブドウ糖の役割から既に明白である。末梢でのブドウ糖利用が満足する状態になれば必然的に血糖値は低下する。しかもそこに要求される血糖値は個々の症例で異なっているはずであることは自明である。加齢とともに高血糖値の症例やメタボリックシンドロームの症例が増加するのは、抗加齢という個体の有している機能から考えれば、必然である(図2)。生活習慣によるものではない。我々はこの必然性を真摯に受け止めて高齢者医療に関与しなければならない。

おわりに

生活習慣にすべての責任を負わせる宗教的とも言える理念の先行、旧態然たる血糖値に振り回される糖尿病の考え方、老いて朽ちるという老化の考え方、すべての症例に同一数値で満足させようとする方法、これらを一切排除し、初心に戻って、あるいは原点に戻って「生命とは何か」、「一人ひとりの最高の状態とは何か」、さらに「ヒトの死とは何か」を考えるサイエンスが介入しなければならない。その原点へ立ち戻るエッセンスを内分泌学は潜在させていると考える。

文 献

- 1) Hashizume K, Suzuki S, Takeda T, Shigematsu S, Ichikawa K, Koizumi Y: Endocrinological aspects of aging: Adaptation to and acceleration of aging by the endocrine system. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 1-6.
- 2) Hashizume K, Ichikawa K, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi M, Ma X-Y: Calorie restriction increases serum parathyroid hormone and decreases serum calcitonin levels in patients with maturity onset diabetes mellitus. *J Bone Mineral Metab* 1992; 10: 173-183.
- 3) 市川和夫, 鈴木 悟, 駒津光久, 山内恵史, 橋爪潔志: 高齢者における橋本病の特徴. *日本老年医学会雑誌* 1998; 35: 771-776.
- 4) Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S, Hayashi Y, Ishihara F, Aizawa T, et al.: Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Mineral Electrolyte Metab* 1995; 21: 63-66.
- 5) Hashizume K, et al.: Unpublished Data
- 6) Hashizume K, Suzuki S, Komatsu A, Hiramatsu K, Mori J-I, Yamazaki M, et al.: Administration of recombinant human growth hormone normalizes GH-IGF1 axis and improves malnutrition-related disorders in patients with anorexia nervosa. *Endocrine J* 2007; 54: 319-327.
- 7) Inagaki T, Dutihak P, Xhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al.: Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metabolism* 2007; 5: 415-425.
- 8) Moore DD: Sister act. *Science* 2007; 316: 1436-1438.
- 9) Reitmen ML: FGF21: A missing link in the biology of fasting. *Cell metabolism* 2007; 5: 405-407.
- 10) Miyamoto T, Hashizume K: Unpublished data
- 11) Kondoh H, Leonart MF, Gil J, Wang J, Degan P, Peters G, et al.: Glycolytic enzymes can modulate cellular life span. *Cancer Res* 2005; 65: 177-185.