高齢者と非高齢者の副腎テロメア長の比較検討
―健康長寿マーカーの探索―

東京都健康長寿医療センター病理診断科
医員　野中 敬介

（共同研究者）
東京都健康長寿医療センター病理診断科　部長　新井 冨生
東京都健康長寿医療センター病理診断科　専門部長　井下 尚子
東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
部長　石渡 俊行
東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
副部長　相田 順子
東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野　教授　笹野 公伸

はじめに

ヒトのテロメアはTTAGGGの繰り返し塩基配列からなる非コード領域で、染色体末端に位置する特殊な構造体である[1]。テロメア長は多くの臓器・組織において、加齢や細胞分裂に伴って短縮することが知られている[2、3]。また、幹細胞群がより分化した細胞群へ移行するにつれて、テロメア長が徐々に減少することも報告されている[4]。すなわち、テロメア長は細胞老化や細胞分化の指標として考えられている。我々はこれまで組織quantitative fluorescence *in situ* hybridization（Q-FISH）法を用いてヒト副腎皮質３層の実質細胞のテロメア長を層別に測定し、各々の層の機能的・形態的分化とテロメア長が相関することを示唆した[5]。しかし、この研究では高齢者群の数が少なく、副腎皮質各層のテロメア長の加齢性変化を十分に検討できなかった。

ヒト副腎皮質の網状層（ZR）からは性ホルモンであるdehydroepiandrosterone（DHEA）およびその硫酸エステルであるDHEASが血中に大量に分泌されており、末梢組織で強力な男性ホルモンやEstrogenに変換される[6]。DHEASの分泌は加齢とともに減少するが、健康維持には重要である[7]。この血清DHEASレベルが長命のマーカーになり得るという研究結果がこれまで複数報告されている[8、9]。ZRから分泌されるDHEASの血清レベルが長寿と相関する可能性があるため、副腎皮質の実質細胞、特にZR細胞のテロメア長と長命が関連している可能性がある。

今回の調査研究の目的は、乳児から超高齢者までのヒト副腎皮質３層および髄質の各領域において細胞老化の指標であるテロメア長を測定することで、長命のヒトにみられる特徴（健康長寿マーカー）を探索することである。

本研究では、病理解剖55例から得られた副腎検体を用いた［男性30例（0～100歳、平均52.7歳）、女性25例（0～104歳、平均66.3歳）］。組織Q-FISH法を用いて、球状層（ZG）・束状層（ZF）・網状層（ZR）および髄質Chromaffin細胞の相対的テロメア長を層別に測定した（細胞核内のテロメアとセントロメアに特異的に反応する蛍光色素（Cy3、FITC）付加プローブでハイブリダイズし、両者の蛍光光度比から相対的テロメア長を得た）。

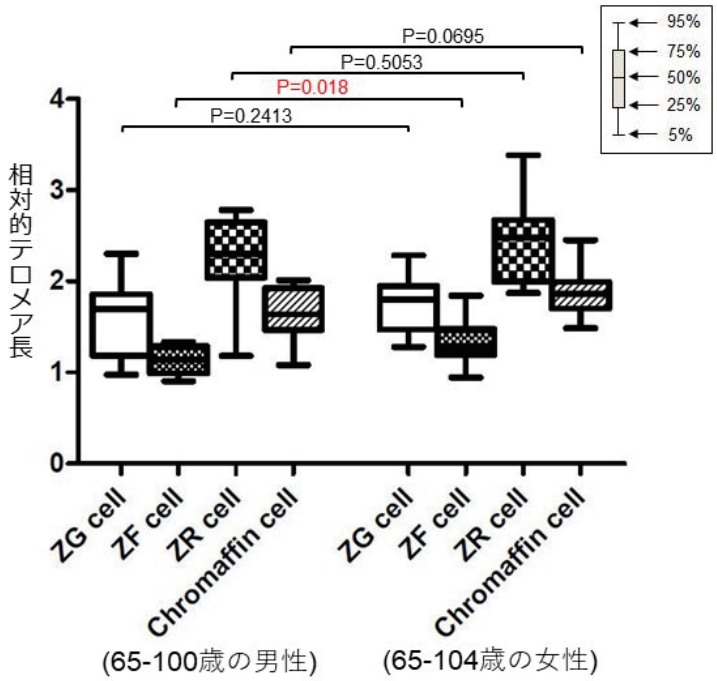
結　果

ZRの相対的テロメア長－年齢の回帰分析では、男女とも相対的テロメア長が加齢とともに有意に増加した（男性: n=30、0-100歳、P = 0.0005、Y = 0.01035X + 1.420、R2 = 0.354、女性: n=25、0-104歳、P = 0.0043、Y = 0.01241x + 1.379、R2 = 0.3039）。特に男性では高齢群（65歳以上、n=14）のZRテロメア長が若年群（64歳以下、n=16）より有意に長かった（P = 0.003、Mann Whiteny）。一方、女性では有意差はみられなかった。

ZFの相対的テロメア長は高齢男性群（n=14、平均83.1歳）が高齢女性群（n=14、平均87.8歳）より有意に短かった（図1）。男性の若年群と女性の若年群で相対的テロメア長の群間比較を行ったところ、4層いずれも有意差は認められなかった。

副腎重量は男性では若年群（64歳以下）では加齢とともに左右とも有意に増加し（左P=0.0128、R2=0.4448；右P=0.0022、R2=0.5885）、逆に高齢群（65歳以上）では左右とも有意に減少した（左P=0.005、R2=0.4949；右P=0.0032、R2=0.5287）。女性では若年群、高齢群いずれも有意な重量変化はなかった。

図1　相対的テロメア長の群間比較（高齢群）



考　察

ZR細胞からは弱い性ホルモンdehydroepiandrosterone（DHEA）が分泌される[6]。27年間の縦断的研究では若い時から血中DHEAS濃度が高い男性が有意に長命であることが報告されている[8]。また、他の横断的研究では男女とも超高齢者の方が中年世代よりもDHEAS濃度が高いことが示されている[9]。つまり、DHEAS濃度が高い人は長命である可能性がある。本研究は横断的研究ではあるが、ZRのテロメア長が加齢とともに長くなっており、とくに男性では高齢者のZRテロメア長が若年層と比べて有意に長い。つまり、ZRのテロメア長が若いころから長い人は長命である可能性がある。

副腎皮質幅の70-80%がZFであり、髄質は副腎全体の体積の10%前後を占めるため、副腎の体積の大半をZF層が占めている[10、11]。つまり、高齢期男性における有意な副腎重量の減少は、ZF細胞が減少することを反映していると推定される。さらに、男性高齢者のZFのテロメア長は女性より有意に短いことから、高齢期になると男性のZFテロメア長減少がZF細胞の変性・脱落を惹起し、副腎重量減少に直結していると想定される。以上より、高齢男性ではZF細胞のテロメア長減少と副腎重量減少が相関しているといえる。

ZF細胞からは、脳・全身の恒常性や抗炎症作用・免疫など生命活動に極めて重要なコルチゾールが分泌されている[12、13]。高齢期では女性よりも男性の方がZF細胞が少ないことから、産生・分泌できるコルチゾール量が少なくなり、これが男女の寿命差に関連している可能性がある。

要　約

乳児から超高齢者まで、病理解剖から得られたヒト副腎のテロメア長を解析し、その加齢性変化や男女差を調べた。本研究の結果、65歳以上の高齢期では男性の副腎重量は減少する一方、高齢女性の副腎重量には変化がみられなかった。また、高齢期では女性に比べて男性の方が副腎皮質の束状層のテロメア長が短いことが明らかになった。以上の結果から、高齢男性の副腎では束状層細胞のテロメア減少が細胞変性・脱落を引き起こし、副腎重量を減少させていると考えられる。束状層細胞は生命活動に極めて重要なホルモン（コルチゾール）を分泌することから、高齢男性における束状層細胞の減少は、男女の寿命差に関係している可能性がある。

さらに、本研究により、男性では高齢者の網状層細胞のテロメア長が若年層と比べて有意に長いことが明らかになった。過去の縦断的研究で若い時から血中DHEAS濃度が高い男性が有意に長命であることが報告されていることも併せると、DHEASを分泌する網状層細胞のテロメア長が若い時から長い人が長命である可能性がある。本研究により、副腎皮質網状層細胞のテロメア長が健康長寿マーカーになり得る可能性が示唆された。

文　献

1. Blackburn EH: Switching and signaling at the telomere, Cell, 106（6）:661–673, 2001.
2. Blackburn EH: Structure and function of telomeres, Nature, 350（6319）:569–573, 1991.
3. Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG, Thompson AM, Green DK, Allshire RC: Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing, Nature, 346（6287）:866–868, 1990.
4. Zhu H, Belcher M, van der Harst P: Healthy aging and disease: role for telomere biology?, Clin Sci（Lond）, 120（10）:427–440, 2011.
5. Nonaka K, Aida J, Takubo K, et al.: Correlation Between Differentiation of Adrenocortical Zones and Telomere Lengths Measured by Q-FISH, J Clin Endocrinol Metab, 104（11）:5642–5650, 2019.
6. Miller WL, Auchus RJ: The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders, Endocr Rev, 32（1）:81–151, 2011.
7. F Labrie, V Luu-The, C Labrie, J Simard: DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology, Front Neuroendocrinol, 22（3）:185-212, 2001.
8. Enomoto M, Adachi H, Fukami A, et al.: Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels predict longevity in men: 27-year follow-up study in a community-based cohort（Tanushimaru study）, J Am Geriatr Soc, 56（6）:994–998, 2008.
9. J Sulcová, M Hill, R Hampl, L Stárka: Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects, J Endocrinol, 154(1):57-62, 1997.
10. Pignatti E, Leng S, Carlone DL, Breault DT: Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex, Mol Cell Endocrinol, 441:146–155, 2017.
11. Berends AMA, Eisenhofer G, Fishbein L, et al.: Intricacies of the molecular machinery of catecholamine biosynthesis and secretion by chromaffin cells of the normal adrenal medulla and in pheochromocytoma and paraganglioma, Cancers, 11（8）:1121, 2019. doi:10.3390/cancers11081121.
12. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU: How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions, Endocr Rev, 21(1):55–89, 2000.
13. Liyanarachchi K, Ross R, Debono M: Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal（HPA）axis, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 31（5）:459–473, 2017.