加齢とカルシウム代謝調節ホルモン

折茂　肇、大内　尉義、中村　哲郎、白木　正孝

東京大学医学部老年学教室，東京都老人医療センター

Changes in Ca regulating hormones with aging

H. Orimo, Y. Ohuchi, T. Nakamura and M. Shiraki
Dept. of Geriatircs, Faculty of Medicine, University of Tokyo.
Section of Endocrinology, Tokyo Metropolitan Geristiric Hospital, Tokyo.

It has been well documented that changes of Ca metabolism occurs with aging.
Loss of bone mass and increase of arterial calcification is the characteristic age-related change of Ca metabolism.
Since Ca++ is involved in various function of platelet and / or arterial endothelial and smooth muscle cells, it is possible that Ca++ plays an important role in the pathogenesis of arteriosclerosis. Involutional osteoporosis is a syndrome characterized by the age-related decrease of bone mass. Although physiological aging of bone is the basic background of this morbid states, other factors such as heredity, Ca deficiency, hormonal unbalance and immobilization are also involved in the pathogenesis of this morbid state.
Uncoupling of bone remodelling, accompanied by increased bone resorption and/ or decreased bone formation is the underlying metabolic defect in involutional osteoporosis Of particular importance is the role of Ca regulation? hormones(parathyroid hormone, calcitonin and 1,25$(OH)_2D$) in the pathogenesis of involutional osteoporosis.

With advancing age, serum level of parathyroid hormone increses, while serum level of calcitonin and $1,25(OH)_2D$ decreases both in male and female. Serum level of parathyroid hormoneis higher in osteoporotics than in age-mached controls.
On the other hand, serum level of calcitonin and $1,25(OH)_2D$ is lower in osteoporotics than in age-matched controls.
Response to parathyroid hormone is higher in older ratst han in younger rats, while response to calcitonin markedly decreases with advancing age.
Since parathyroid hormone stimulctes bone resorption and calcitonin inhibits bone resorption,it is tempting to speculate that the uncoupling of bone remodelling in this morbid state may be explained by the imbarance of parathyroil hormone and calcitonin. Lower level of serum $1,25(OH)_2D$ in osteoporotics may be contributory to the decreased gut absorption of Ca and decreased bone formation in osteoporotics.

動物における後葉ホルモン分泌機能の老化

川島誠一郎
広島大学理学部動物学教室

Aging of neurohypophyseal hormone secretion in animals

Seiichiro KAWASHIMA
Zoological Institute, Faculty of Science
Hiroshima University

1. はじめに

エイジングに伴いさまざまな視床下部機能の低下がみられる。機能低下の原因として，ニューロン数の低下または個々のニューロンの機能の劣化が考えられる。Hsu and Peng(1) は，24-30月齢雌ラットの視索前野中部，視床下部前野，弓状核にニューロン数の減少の認められること，視束上核(SON),室傍核(PVN),腹内側核，背内側核には有意なニューロン減少のないことを報告した。SON と PVNのニューロン数の安定性はわれわれもラット(2) とマウス(3) で報告した。しかし，エイジングに伴いSON とPVN の機能が低下することはよく知られている (4)。SON や PVNから後葉へのホルモン輸送の低下 (5)，軸索内のヘリング小体(Herring body)の増加，抗バソプレッシン(AVP) および抗ニューロフィジン陽性のニューロン数と軸索数の減少(6) などがその例である。

AVP の減少は，下垂体除去や後葉除去で実験的に誘起され，手術を受けた動物は多飲多尿を示す。しかし，やがて軸索の再生に伴う水代謝の回復がみられる (7)。軸索再生をニューロンの可塑性の指標として，その齢差を調べた。また，下垂体除去後のニューロン数の変化をいろいろなエイジのラットやマウスで調べたので (3,8,9)，それらの結果の概略を述べたい。

2. 神経分泌細胞数と神経分泌活性のエイジング

SON および PVN主部のニューロン総数は（表１），ラット，マウスともに比較的安定しているが，神経分泌活性には明らかな齢差がみられる。19月齢のC57BL/Tw系マウスのSON および PVNニューロンの抗AVP に対する反応性は，3 月齢のそれよりも弱かった。このAVP ニューロンの齢差

表1　老若マウスおよび老若ラットにおける SON主部と PVN主部の神経分泌細胞総数

Animals	Age in months	No. of animals	SON	PVN
C57BL/Tw mice	3	5	5826 ± 224	1860 ± 106
	19	5	5688 ± 196	1846 ± 100
Wistar/Tw rats	3	6	17600 ± 580	6800 ± 240
	17-18	7	16600 ± 570	6000 ± 220

に比べると，オキシトシン(OXT) ニューロンの齢差はそれほど顕著ではなかった (3)。

Wistar/Tw 系ラットにおいては，AVP ニューロン・OXT ニューロンともに，細胞体および軸索の免疫組織化学的染色性が16-18 月齢の個体は3,5,または9 月齢の個体よりも弱かった。この染色性の低下は，後葉からのAVP の放出増加と関連しており，血清AVP 濃度の上昇と後葉AVP 濃度の減少が認められた（血清： 3月齢，1.64±0.13pg/ml， 16-18 月齢，4.42±0.41pg/ml； 後葉： 3 月齢，852 ±113ng/mg， 16-18 月齢，212 ±29ng/mg)(10)。Wistar/Tw ラットのAVP 放出増加は，中年での腎障害による多飲多尿の発現時期に一致する。したがって，水代謝を正常化するために多量のAVP の放出が要求されているためだと考えられる。事実，同一条件で飼育していても中年で多飲多尿を示さないSprague-Dawley/Tw ラットには，SON やPVN に明らかな変化が認められない (2)。以上の結果は，ラットの系統により齢差に変異のあることを示す。しかし，Wistar/Tw 系を除き，エイジングに伴い神経分泌活性の低下するのが一般的である(1) 。

3．　下垂体除去後の軸索再生のエイジング

3-1　軸索再配置の基本的特徴

下垂体除去後，下垂体柄の断端に後葉様組織が再生するとともに，正常に近い水代謝を回復する。この時，再生後葉内だけでなく，前方の正中隆起の特に外層部にもAVP の蓄積がみられる。正中隆起外層部は本来AVP やOXT の軸索の少ない部位であるから，後葉ホルモンはもともと存在していた軸索だけでなく，正中隆起に新しく発芽した軸索にも蓄積することを意味する。しかし下垂体除去10日後には，OXT 軸索の正中隆起への投射はAVP 軸索のそれよりも少なく，要求の強いAVP の蓄積が早く進行することを示唆している。正常な水代謝の回復する約１月後には，AVP 軸索の染色性は，逆にOXT 軸索よりもはるかに弱くなる。この時，再生後葉内のAVP/OXT 商は正常対照群よりも有意に小さかった。これらの結果から，再生のほぼ完成した時期にはAVP の選択的放出が起こっていると考えられる (7)。正中隆起外層へのAVP 蓄積は副腎除去でも起こるが，この蓄積はdexamethasone 処理で抑制される(11)。しかし，下垂体除去後のAVP やOXT の蓄積はdexamethasone 処理ではおさえられない。また，AVP 投与でもおさえられない(12)。すなわち，下垂体除去後の後葉再生は，血液中のグルココルチコイドやAVP の低下に対する反応というよりも，基本的にはニューロンに本来備わっている軸索切断に対する反応と考えられるのである。

3-2　老若マウス間の比較

C57BL/Tw系のマウスの下垂体を除去し，10日後に正中隆起外層のAVP 染色性を調べたところ，

表２　老若マウスにおける下垂体除去後の正中隆起内抗AVP 陽性および抗OXT 陽性Herring body数の変化

Antigen	Group	Young (n=5)	Aged (n=5)
AVP	Control	39.0 ± 3.8*	128.4 ± 12.0[a]
	Hypox	25.0 ± 2.3[b]	116.3 ± 19.8[c]
OXT	Control	24.2 ± 2.9	112.4 ± 24.5[a]
	Hypox	24.8 ± 2.2	68.0 ± 8.2[d]

* Mean ± standard error in 10 sections of the median eminence at 40 μm intervals. Herring bodies smaller than 30 μm^2 are omitted. Young, 3-month-old; Aged, 19-month-old; Hypox, 10 days after hypophysectomy.
Difference from young control, [a] P<0.01; Difference from control, [b] P<0.05; Difference from young hypox, [c] P<0.05; [d] P<0.01.

エイジングの進んだ個体は若齢個体よりも明らかに弱かった。つまり，AVP軸索の再生という指標におけるニューロンの可塑性の低下が認められた。表２は，AVP陽性およびOXT 陽性のHerring body数の齢差と下垂体除去10日後にみられる変化を示す。対照群における齢差はきわめて明らかである。下垂体除去は，若齢(3月齢）マウスの正中隆起内のAVP 陽性Herring body数の有意な減少をもたらしたが，19月齢マウスでは効果が認められなかった。しかし，両エイジ群ともに小形Herring bodyが増えていた。これはHerring bodyが分解してAVP が一般循環に放出されることを示唆する (8)。一方，OXT 陽性Herring body数には，下垂体除去による有意な変化が認められなかった。

正常対照群および下垂体除去群におけるSON とPVN の抗AVP ・抗OXT 陽性ニューロン数を調べて表３の結果を得た。AVP ニューロン総数は両核ともにエイジングの進んだマウスで減少していた。下垂体除去10日後，ニューロン数は両エイジ群ともに有意に減少した。しかし，減少率は若

表３　老若マウスにおける視束上核(SON) と室傍核(PVN) の抗AVP 陽性および抗OXT 陽性ニューロン数に対する下垂体除去の影響

Antigen	Nucleus	Group	No. of mice	Young (3 months of age)	Aged (19 months of age)
AVP	SON	Control	5	4285 ± 232*	2931 ± 341[a]
		Hypox	4	1201 ± 53[d]	1130 ± 204[d]
	PVN	Control	5	1627 ± 90	1000 ± 85[b]
		Hypox	4	661 ± 100[d]	604 ± 146[c]
OXT	SON	Control	5	964 ± 91	740 ± 49[b]
		Hypox	4	791 ± 149	648 ± 92
	PVN	Control	5	2103 ± 77	1319 ± 103[b]
		Hypox	4	1371 ± 143[d]	1238 ± 198

* Mean ± standard error. Hypox, 10 days after hypophysectomy.
Difference from young, [a] P<0.05, [b] P<0.01.
Difference from matched control, [c] P<0.05, [d] P<0.01.

齢群の方が著しいために，両エイジ群間の差は有意ではなくなった。OXT ニューロンについてみると，齢差はやはり明らかであった。下垂体除去により，若齢群ではPVN のOXT ニューロンが有意に減少したが，19月齢群では有意な減少が認められなかった。SON のOXT ニューロンは両エイジ群ともに下垂体除去の影響を受けなかった。下垂体除去の影響を若齢個体がより強く受けたことは，影響を受け易いニューロン集団で神経核が構成されていることを示唆している。以上の結果をまとめると，下垂体除去で退化死滅せずに生き残ったAVP ニューロンは，数の上では齢差がないが，正中隆起外層へAVP 軸索を出芽する能力（可塑性）において大きな違いがあったことになる。

4． 幼若ラットにおける後葉ホルモン含有軸索の再生

9,16,23,30,90 日齢のWistar/Tw 系ラットの下垂体を外聴道法により除去し，10日後に正中隆起外層のAVP およびOXT 軸索の免疫組織化学的染色性を調べたところ，幼若ラットの方が成熟ラットよりも反応が強かった。また，齢差はAVP 軸索における方がOXT 軸索よりも大きかった。幼若期にはOXT 軸索の染色性はAVP 軸索の染色性よりも弱いから，再生に加わるニューロンの数がそもそも少なかったためもあると考えられる (9)。

5． 文献

1) Hsu, H.K. and Peng,M.T. (1978) Gerontology, 24: 434-440.

2) Kawashima, S. and Kobayashi, Y.(1982) J. Sci. Hiroshima Univ., Ser. B, Div. 1, 30: 229-242.

3) Kawamoto, K. and Kawashima, S. (1985) Exp. Gerontol., 20: 295-304.

4) Kawashima, S., Kawamoto, K. and Kobayashi, Y. (1986) Zool. Sci., 3: 227-244.

5) Wilkinson, A. and Davies, I. (1981) Mech. Ageing Devel., 15: 129-139.

6) Sladek, J.R.,Jr., Schöler, J. and Armstrong, W.E. (1983) 'Structure and Function of Peptidergic and Aminergic Neurons' (Ed. by Sano, Y., Ibata, Y. and Zimmerman, E.A.). Japan Sci. Soc. Press, Tokyo, pp. 289-298.

7) Kawashima, S., Hirano, T., Matsui, T. and Takewaki, K. (1966) J. Fac. Sci. Univ. Tokyo, IV, 11: 11-28.

8) Kawamoto, K. and Kawashima. S. (1985) Brain Res., 330: 189-193.

9) Kawamoto, K. and Kawashima, S. (1987) Brain Res., 422: 106-117.

10) Kobayashi, Y., Lederis, K. and Kawashima, S. (1986) Endocrinol. Japon., 33: 617-627.

11) Silverman, A.J. and Zimmerman, E.A. (1982) Neurosci., 7: 2705-2714.

12) Kawamoto, K. and Kawashima, S. (1986) Zool. Sci., 3: 723-726.

老齢者の下垂体後葉機能

吉田　尚・山田　研一
千葉大学医学部第二内科

Neurohypophysial functions in elderly patients

Sho YOSHIDA ・ Ken'ichi YAMADA
Department of Second Internal Medicine, School of Medicine,
Chiba University

1．はじめに

下垂体後葉機能のうち、主に argine vasopressin(AVP)分泌機能について述べる。ＡＶＰは抗利尿ホルモンとも呼ばれ、腎集合尿細管において再吸収される水分量を調節するホルモンである。主として血漿浸透圧の調節に関与すると推定されている。本講演では主に老齢者における浸透圧調節機能とその障害の観点から下垂体後葉機能を論じることとする。

2．血漿浸透圧と血漿ＡＶＰの相関

血漿浸透圧と血漿ＡＶＰ値が極めて密接な相関を有することは Robertsonらの研究により明らかにされている。自験例についての検討においても血漿浸透圧（Posm）と血漿ＡＶＰ値(PAVP)は極めて密接な相関をし、血漿浸透圧の上昇と共に血漿ＡＶＰ値はほぼ直線的に上昇する。(PAVP=0.23(Posm-274.6)）。尚、PAVP-Posm 関係については、直線よりむしろ指数関数的であるという説がある。又、血漿浸透圧を感知する受容器（osmoreceptor）についても分泌促進的 inpulseを伝える受容器と抑制的 inpulseを伝える受容器の２種類を想定する説がある。しかし、臨床的にはある浸透圧値（浸透圧閾値）以上で、分泌促進的にosmoreceptorが作動し、これにより血漿ＡＶＰ値が直線的に上昇するとみなしてよい。

生理的にこのPosm-PAVP 関係に最も強く影響するのは、血圧或は循環血液量である。循環血液量減少或は血圧低下は浸透圧閾値を低下させ、勾配を急峻にする（感

受性増大）。加齢の影響についてはむしろ感受性を増大するといわれている。

3．老齢者の血漿ＡＶＰ値

老齢者の血漿ＡＶＰ値を若年健康者と比較すると早朝空腹時の平均値は両者で有意の差を認めないが、老齢者では偏差が大きい。同時に測定した血漿の心房性Na利尿ペプチド（hANP）は高値、血漿レニン活性値は正常ないし低値を示した。若年者に比し、血漿浸透圧値は高値傾向、尿浸透圧は低値であった。尿浸透圧・血漿ＡＶＰ値直線から判断して、高齢者では腎の内因性ＡＶＰに対する感受性は低下していると推測される。ＡＶＰのmetabolic clearance rateは加齢による変化は少ないとされており、老齢者では腎のＡＶＰ感受性低下、血漿浸透圧上昇傾向の結果として血漿ＡＶＰ高値となる症例がある。

4．老齢者の血清Na値

老齢者の下垂体後葉機能異常と関連して、千葉大学附属病院を最近受診した１０万件につき血清Na値をcomputerを用いて検索した。ＡＶＰ分泌異常は水分出納異常をきたし、血清Na値異常に反映される。受診者のうち、初診より２回受診するまでに血清Na値を測定した症例は35,915である。このうち0.5%に血清Na値130mEq／ℓ以下の低値、0.02% に150mEq／ℓ以上の高値が認められた。年齢７０歳以上にて血清Na値を測定した3,449 例のうち低Na血症の頻度は1.2%、高Na血症は0.1%で、高齢者では低Na血症、高Na血症の出現頻度は高い。年齢階層別に血清Na値分布曲線をみると７０歳以上の高齢者では分布曲線が右に偏し（Na高値傾向）、且つ分布の幅が広い。又、140mEq／ℓ付近の他に134mEq／ℓ付近にも頂値をもつ２峰性の曲線を示した。成人（20歳～65歳まで）の低Na血症症例 972例と65歳以上の低Na血症症例 253例につき、その基礎疾患を比較すると、成人症例中悪性腫瘍を基礎疾患とするもの16.7% 、老齢者では36.4% で、老齢者では有意に悪性腫瘍によるものが多い。又、その大部分は肺癌であった。

血清Na値に対する加齢の効果については、その対象により異なる結果が得られている。しかし、猿田らも、大学病院受診者を対象とした多数例の解析により血清Na値が加齢と共に上昇することを示している。既に述べたように、自験例健常老齢者における内分泌学的検討では、血漿レニン活性低値、心房性Na利尿ホルモン高値、腎のＡＶＰ感受性低下が認められており、腎のＡＶＰ感受性低下が血清Na値高値傾向をきたしている可能性がある。又、老齢者では疾病により血清Na値低下をきたしやすく、この為血清Na値分布曲線が７０歳以上で２峰性となる。諸家の報告及び自験例による検討から、この原因としてＡＶＰ分泌の相対的過剰分泌とNa喪失傾向が推側される。

5．立体刺激に対するＡＶＰ分泌反応

１０分間立位に対する自律神経系及び内分泌系の反応を若年成人と老齢者について比較した。立位により若年成人においては平均動脈圧上昇、心搏数増加、血漿ＡＶＰ値軽度上昇、血漿レニン活性上昇、血漿ノルエピネフリン値上昇の反応がみられた。これに対して、老齢者では、平均動脈圧は低下し、血漿ノルエピネフリン、

血漿レニン活性値の反応は共に若年者に比し、低かった。これに対して血漿ＡＶＰ値は若年者に比し、むしろ高値であった。立位刺激に対する反応は諸家により異なる結果が得られている。しかし、自験例の検討結果は、立位による血圧低下に対して血漿ＡＶＰ値は老齢者においてむしろ高値をとると結論される。

６．おわりに

以上の結果から健常老齢者のＡＶＰ分泌能は若年者と比較して低下を認めないと結論される。加齢の後葉機能に及ぼす影響を検討した結果でも、人においては加齢と共に重量増加、結合織増加、血管減少を認めるも、神経分泌物質含量は不変と報告されている。視索上核の細胞の大きさについても加齢の影響は認められていない。これに対して、老齢者では血清Na値異常を示す頻度は若年者に比し高率である。特に低Na血症を示すものが多く、血清Na値分布曲線は老齢者で２峰性を示した。この原因については検討すべき課題であるが、自験例及び諸家の報告から、ＡＤＨの相対的過剰分泌とNa保持力低下によるものと推測される。

脳の老化とホルモン：
老年痴呆と神経ペプチド

西　村　　健

大阪大学医学部精神医学教室

Aging of the brain and hormones:
Senile dementia and neuropeptides.

Tuyoshi Nishimura

Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School

はじめに

一般に脳の老化に伴う化学的変化は顕著なものではなく、人脳についてもこの点は同様である。人脳のエネルギー代謝についてみると、20歳代の脳酸素消費あるいはグルコース代謝率と70歳代のそれらを比較すると約15%、80歳代では約20%の低下が認められる。このような代謝の低下は加齢に伴う神経細胞の減少とほぼ平行しており、RNA、ガングリオシドなど神経細胞の主要構成成分の減少の程度も神経細胞数の減少に相応している。

一方、脳機能の面からみると、老年期にはある程度の高次機能低下は認められるものの、健常人では生活機能が著しく障害されるほどの脳機能低下は起こらない。そのようにみると、健常人の脳では壮年期から老年期にかけての老化に伴う変化は顕著なものではないといえる。

これに対し初老期以後、大脳の高度な老人性変化を生じ、それに伴う高度な知的機能低下をきたすアルツハイマー型痴呆(dementia of the Alzheimer type:DAT)では著明な脳の生化学的変化が認められる。

DATにおける脳の主要な病理学的所見であるアルツハイマー神経原線維変化や老人斑の形成は健常人の脳でも限局性に軽度に認められ、そのことからDATにおける脳の変化は生理的老化と同質の変化が極端に高度に生じたものであるとみなすこともできる。両者の間の連続性が存在するか否かは分からないが、一応形式的な類似性から、ここではDATの脳における神経ペプチドの変化について述べる。

表1: DATの脳あるいは髄液中の神経ペプチドの変化

somatostatin	↓	LHRH	→/↓
CRF	↓	met-enkephalin	→
substance-P	→/↓	neurotensin	→/↓
CCK	→	neuropeptide Y	→/↓/↑
vasopressin	→/↑/↓	oxytocin	↑/→
TRH	→/↓		

1. Somatostatin, GRF

DATの脳における最も顕著な神経ペプチドの変化はsomatostatin(SS)様免疫反応性の減少である。頭頂葉皮質、前頭葉皮質、側頭葉皮質、海馬、扁桃、側坐核などでSSが低下している。PETの成績でグルコース代謝が強く障害されていると考えられる頭頂葉連合野では特にSSの低下が著しい。しかし、Meynert基底核では逆に対照より増加しているといわれる。SSレセプターも前頭葉皮質、側頭葉皮質、海馬などで著明に減少している。

加齢動物や高齢者では、GRFに対する下垂体の反応性は低下している。しかし、早期発症のDATではGRFに対するGHの反応が認められる。この反応は健常老人や晩期発症のDATではみられなかった。早期発症DATでみられるこのGRF性GH反応はDAT患者でGH分泌を抑制するSSが減少しているためと考えられる。この早期発症DATにおけるGRFのGH分泌に及ぼす影響が対照に比して有意に大であることから、GRFによるGHの反応が診断に応用できる可能性が考えられる。

2. Corticotropin

DATの脳でCRFが有意に減少していると報告されている。CRFレベルがコリンアセチルトランスフェラーゼ活性の減少と平行して側頭、前頭および後頭葉皮質で著明に減少し、反応性にCRFレセプター結合が増大しているという。

DAT患者では血中cortisolレベルは対照に比し高値で、dexamethasone抑制試験で50-70%に異常が認められている。

3. Thyrotropin,Gonadotropin,Lactotropin

TRH、LHRH はDAT大脳皮質では変化しないが、髄液中では減少しているという報告がある。血中PRL量はDATと対照の間に差が認められない。

4. Vasopressin,Oxytocin

Vasopressin(VP)が記憶や学習と関連している可能性が考えられることから、DATにおけるVPの変化の有無が注目される。DAT脳でVPレベルが30%前後減少しているという報告がいくつかある。髄液中VPについてもDATで減少しているという報告がある。われわれの成績では減少しているものと増加しているものがあり一定せず、髄液中VP値と臨床症状との関連性も認められなかった。

Oxytocin(OT)量は海馬で上昇しているといわれる。OTが実験的に記憶保持を抑制する作用を有することから、その増加がDATにおける記憶障害と関連している可能性が考えられている。

5. その他ペプチド

Substance P はDAT脳で対照に比し約30%減少しているといわれる。Met-enkephalin、CCK、VIP などでは有意の変化が認められていない。

以上のようにDAT患者の脳や脳脊髄液でいくつかの神経ペプチドの変化が認められているが、それらの変化と他の神経伝達物質の変化や痴呆症状との関係は明らかにされていない。今後の研究の進歩によってそれらが次第に解明され、その成果がDATの治療にも応用されることが期待される。

サイトカインと神経系

西沢　正豊
国立精神・神経センター　神経研究所
疾病研究第６部

Cytokines and the nervous system

Masatoyo Nishizawa
Division of Demyelinating Disease and Aging
National Institute of Neuroscience, NCNP

１、緒言

神経、内分泌系と免疫系の相関に関する研究としては従来、ストレス反応における神経内分泌系による免疫系の調節機構などが主として解析されてきた。ところが最近になって、免疫系の細胞間での液性の情報伝達因子として研究されてきたリンパ球の産生するリンホカイン、および単球系の産生するモノカイン、あるいはこれらの総称としてのサイトカインが神経内分泌系における情報伝達因子としても重要な役割をはたしていることが明らかにされてきた。さらにまた、中枢神経系においてもこれらのサイトカインが産生されており、免疫系の場合とは異なる作用、例えば神経系における栄養因子としての作用を有していることなどが明らかにされて一層注目を集めている。

２、免疫系と神経内分泌系の相互作用

ストレス反応の際に、視床下部－下垂体－副腎皮質軸が賦活化されて分泌されるコルチゾールが免疫系の機能を抑制することはよく知られてきたが、最近マクロファージの分泌するインターロイキン－１(IL-1)がACTHの上昇を介して副腎皮質のステロイド産生を増加させることが示された。ACTHの上昇は下垂体への直接作用によるとする報告[1)]と、視床下部でのCRF 分泌促進によるとするもの[2)]とがあるが、ステロイドはマクロファージによるIL-1産生を抑制するので、下垂体－副腎軸はIL-1をmediatorとしてnegative feedback を受けることになる。

最近の遺伝子組み換え技術の急速な進歩とともに各種のサイトカインの遺伝子もクローニングされて量産が可能となり、全身投与も試みられるようになった結果、これらが中枢神経系に対して多彩な活性を有することが明かにされてきた。一例を挙げると、エンドトキシンの刺激によりマクロファージから産生されるIL-1、およびtumor necrosis factor (TNF) にはPGE_2を介した発熱作用、鎮痛作用、徐波睡眠誘導、あるいは食欲抑制作用などのあることが知られてきた[3]。これらのサイトカインは血液脳関門を通過し得ないとされているので、その作用機序には未だ問題があるが、視床下部の近傍では直接作用の存在する可能性も残されている[4]。

3、中枢神経系におけるサイトカイン

サイトカインの産生細胞、およびその受容体の分布についての研究から、各種のサイトカインが免疫系の細胞のみならず、中枢神経系のグリア細胞においても産生されており、神経細胞の機能を調節している可能性が注目されてきている。例えば、B細胞分化因子として同定されたBSF-2 (IL-6)がIL-1刺激を受けたastroblastoma により産生され[5]、またラットのPC 12 細胞に対してNerve growth factor (NGF) と同様の分化誘導能を有することが示されている。また、IL-2はオリゴデンドログリアの増殖を誘導し[6]、IL-1はアストログリアの増殖を誘導する[7]。

一方、マウス唾液腺より精製され、脊髄運動ニューロンや感覚神経細胞の栄養因子として同定されていたneuroleukin (NLK) には逆に末梢リンパ球に作用して抗体産生を誘導するIL-4様の作用のあることが明らかにされた[8]。ごく最近、NLK の遺伝子が phosphohexose isomerase の遺伝子と同一であることが示され[9]、NLK の作用機序が注目される。

我々の研究部ではマウス胎児脳中隔野のコリン作動性ニューロンの生存、分化誘導における各種サイトカインの効果を追及しており、その成績の一部を紹介する。

4、おわりに

サイトカインの中枢神経作用についての研究は緒についたばかりではあるが、神経系の各種細胞の生存、分化、損傷修復、老化などの過程で調節因子として重要な役割をはたしている可能性が考えられ、今後のこの領域の進展が期待される。

5、文献

1) Bernton EW et al.: Science 238:519,1987
2) Sapolsky R et al.: Science 238:522,1987
3) Oppenheim JJ et al.: Immunol Today 7:45,1986
4) Stitt JY: J Physiol 368:501,1985
5) Yasukawa K et al.: EMBO J 6:2939,1987
6) Benveniste EN et al.: Nature 321:610,1986
7) Giulian D et al.: J Exp Med 164:594,1986
8) Gurney ME et al.: Science 234:574,1986
9) Chaput M et al.: Nature 332:454,1988

社会的環境とストレス

能村哲郎

埼玉大学　理学部　生体制御学教室

Social interaction and life

Tetsuo NOUMURA

Department of Regulation Biology
Faculty of Science
Saitama University

哺乳類は、生涯、資源をめぐって同種の動物と競合し、相互に作用しあい、それにより生じる社会的環境の影響をうけて生活している。出生前は、胎内において母親から直接影響を受けるだけでなく、母親をとりまく他の個体からも母親を介して影響を受ける。マウスやラットなどの多産の動物では、子宮内で隣り合せて発達中や、哺乳中の同腹の同性または異性の胎児や乳児と影響しあう。離乳して独立した後は、生息領域を共有する種々の齢層の同性及び異性個体との関係が存在する。ここでは、マウスやラットにおいて、社会的環境が刺激要因として個体の発育や生理や行動に及ぼす影響に関する知見を紹介し、議論の手がかりに供する。

胎生期の社会的環境：

マウスやラットのように、一回の出産で10匹前後の子を産む動物では、きょうだいでも形態・生理・行動などの表現型に著しい個体差が存在する。vom Saal (1984) は、これらの動物では胎生期間に雌と雄とで分泌するホルモン量が異なり、これが子宮循環系を介して隣接した胎児に影響するのではないかと考え、マウスを用いて胎児の子宮内配置と出生後の表現型との関係を調べた。胎児は、子宮内に雌雄がランダムに並んでいるので、両隣りを雄にはさまれた位置を2M、片側だけ雄に隣り合せの位置を1M、雄と全く隣り合せない位置を0Mとすると、1Mの位置で発育した個体の表現型は、0Mと2Mの位置で発育した個体の中間の形質や性状を示す。
0Mの雄は2Mの雄に比べて、胎児の血中テストステロン値に差はないが、羊水中のエストラジオール値が高く、成長後の闘争性が低く、成長やテストステロン感受性は劣るが、脳の性的二型核が大きく、性行動は盛んで、子殺しを好み、移動力も大である。2Mの雌は0Mの雌に比べて、胎児の血中及び羊水中のテストステロン値は高いが、エストラジオール値は低く、出生時の肛門ー生殖門間が長く、成長もよく、成熟後は攻撃的で雄に類似した性行動や尿による標識行動

にまさるが、回避反応や移動力は劣る。雄をひきつけて性行動を促す性的魅力に劣り、発情周期は長く不規則で、性的成熟は遅延する。若齢時の排卵数や産子数には差がみられぬが、出産回数は少く、出産終了齢は早い。逆に、0Mの雌は2Mの雌より強力な性フエロモンを分泌し、また、フエロモンに対する感度が高い。ラットでも同様の結果が得られている。また、免疫系の機能は生殖腺ステロイドで修飾され、テストステロンに敏感な動物は免疫応答能力が小さい傾向があり、2MのマウスはOMのマウスより病気に対する抵抗性が小さい。

胎生期のストレス効果：

出生時の集団密度によってマウスの寿命は異なり、高密度下で生まれた動物は、たとえ低密度環境で飼育しても寿命が短かく、それから生まれた孫の寿命もまた短かい (DeLong,1967)。妊娠中及び出生直後の過密やストレスが、産まれてきた子の成熟後の行動や生理に影響する (Myersら,1971;Harveyら,1985;Pollardら,1985,1986)。こうした胎生期のストレスの影響は成熟後のストレスでさらに強化される。ストレス効果に性差がみられるが、これは、マウスやラットの副腎皮質が、出生後に性的二型を示すことと関連するのかもしれない。

妊娠マウスがストレスを負荷されると、母親も胎児も血中テストステロン値が高くなり、その結果、0Mや1Mの表現型をもった動物は出現せず、すべてが2Mの表現型の動物になる。雌では出生時の肛門ー生殖門間の長さが無処理の雌から産まれた2Mのものと同じになり、発情周期も長くなる。雄でも2Mなみに性的活動が低下し、子殺しをする個体がみられなくなる。つまり、母親がストレスを受けることにより、子の表現型の多様性が減じ、闘争性が大で、繁殖性の劣る型に近づく。

集団密度効果：

野外または実験室内のマウス自由増殖集団において、個体数が増すと生息密度に依存した生殖率、幼若者生存率、分散移動率に変化が生じる。高密度下では、幼若雌は性的成熟が遅延し成体雌は発情周期が延びたり、停止し、胚胎の子宮内吸収の増加や産子数の減少をもたらし、巣づくりや育児行動が放棄され、肉食性が出現する。これは、生息密度が高まると、雄間の闘争行為が激しくなって社会的ストレスが増し、また、尿のフエロモン刺激も増加して、それらが神経内分泌経路を介して副腎系を刺激したり、生殖腺系や免疫系を抑制することによる。このような状況下でも、すべての個体が等しく影響を受けるわけではなく、健全な雄や、繁殖し子を育て続ける雌も存在する (Christian,1978;Chovnickら,1987;Hurst,1987)。

同様な密度効果は、一定の大きさのケージに個体数を変えて飼育したマウスやラットの定数集団でも観察される。一般に、過密でない限り、社会的（複数個体）飼育が単独個体飼育よりも、発育、生理、行動のそれぞれにおいて優れている。

社会的構成の影響：

マウスやラットの雄の複数個体が存在する集団では、相互干渉の結果として社会的順位が生じる。一般に、集団の社会的構成は少数の優位者と多数の劣位者とからなるが、劣位者も一様ではない。攻撃型と回避型とでは内分泌状態が違う (Leshnerら,1975)。マウスでは、闘争、行動、脳・副腎・生殖腺の各種ホルモンの産生や酵素活性などに、優劣両者間の差異がみられる (Brainら,1983)。Henryら (1977)は、優位者は副腎髄質系の機能が、劣位者では副腎皮質系の機能が、それぞれ高まるとしている。性フエロモンを分泌する包皮腺の大きさや臭い標識度は優劣両者で異なり (Bronson,1973;Barnettら,1980;Brainら,1983)、また、性フエロモン活性は年齢に伴って低下する (Wilsonら,1983)。

こうした個体間の闘争や優劣関係は、一般には雄でのみみられるとされていたが、雌でもマウスで認められている (Yasukawaら,1985; Chovnickら,1987; Hurst,1987; Schuhr,1987)。また、同性集団に異性が加わると、動物の生理や行動に大きな影響を生じる (Drickamar,1979, Vandenbergh,1983; Levinら,1986)。しかも、その効果は、受け入れた動物のストレス状況によって大きく左右される (Taylorら,1987)。

孤独効果：

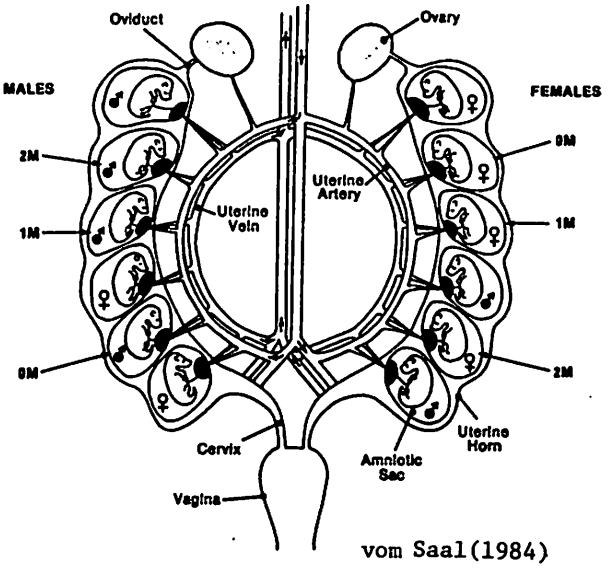
マウスやラットを一匹ずつ隔離して飼育すると、集団飼育動物に較べて過敏になり、闘争性が高まるなど、行動、内分泌機能、免疫応答機能に異なりを示し、寿命も短縮する (Brainら、1983; Rabinsら,1987)。これは、他個体との接触や相互作用の欠除（社会性の剝奪）による不安感がストレス状態を誘起し、主に、中枢の神経伝達物質の代謝系を修飾するためと思われる。雄と較べて、雌の受ける影響が大きい。

文献：

1. Barnett,S.A.,Dickson,R.G.,Warth,K.G.(1980) Zool.J.Linn.Soc.,70,421-430.
2. Brain,P.F.,Benton,D.(1983)'Hormones and Aggressive Behavior',(ed.B.B.Svare) Plenum Press,New York,pp.351-372.
3. Brain,P.F.,Homady,M.H.,Mainardi,M.(1983) Boll.Zool.,50,173-187.
4. Bronson,F.H.(1973) Physiol. Behav.,10,947-951.
5. Chovnick,A.,Yasukawa,N.J.,Monder,H.,Christian,J.J.(1987)Aggr.Behav.,13,367-375
6. Christian,J.J.(1978)'Populatios of Small Mammals under Natural Conditions' (ed.N.P.Snyder), University of Pittsburgh,Linesville, pp.143-158.
7. DeLong,K.T.(1967) Ecology, 48, 611-634.
8. Drickamer,L.C.(1979) J.Mammal., 60, 215-216.
9. Harvey,P.W., Chevins,P.F.D.(1985) Horm. Behav., 19, 86-97.
10. Henry,J.P., Stephens,P.M.(1977) 'Stress,Health,and the Social Environment. A Sociobiologic Approach to Medicine',Springer-Verlag,New York.
11. Hurst,J.L.(1987) Anim. Behav., 35, 1846-1857.
12. Leshner,A.I.,Moyer,J.A.,Walker,W.A.(1975) Physiol.Behav.,15,689-693.
13. Levin,R.N.,Johnston,R.E.(1986) Behav.Neur.Biol., 46,308-324.
14. Myers,K.,Hale,C.S.,Mykytowycz,R.,Hughes,R.L.(1971)'Behavior and Environment. The Use of Space by Animals and Men', (ed.A.H.Esser),Plenum Press,New York, pp.148-187.
15. Pollard,I.(1986) J.Endocrinol., 109,239-244.
16. Pollard,I.,Dyer,S.L.(1985) J. Endocrinol.,107, 241-245.
17. Rabin,B.S.,Lyte,M.,Hamill,E.(1987) J. Immunol.,17, 11-16.
18. Schuhr,B.(1987) Physiol. Behav., 40, 689-693.
19. Taylor,G.T.,Weiss,J.,Rupich,R.(1987) Physiol.Behav., 39, 429-433.
20. Vandenbergh,J.G.(1983)'Pheromones and Reproduction in Mammals',(ed.J.G. Vandenbergh), Academic Press,New York, pp.95-112.
21. vom Saal,F.S.(1984)'Biological Perspectives on Aggression',(eds.K.J.Flannelly,R.J.Blanchard,D.C.Blanchard), Alan R.Liss,Inc.,New York,pp.135-179.
22. Wilson,M.C.,Harrison,D.E.(1983) Biol.Reprod., 29, 81-86.

23. Yasukawa,N.J.,Monder,H.,Leff,F.R.,Christian,J.J.(1985) Aggr. Behav., 11, 49-64.

Intrauterine Position



vom Saal(1984)

加齢に伴う副腎髄質カテコールアミン分泌の増加

佐藤昭夫
東京都老人総合研究所、生理学部

Age related increases in catecholamine secretion from adrenal medulla in rats.

Akio Sato
Dept. of Physiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

はじめに

年をとるとホルモンは一般に減少すると考えられがちであるが、ノルアドレナリン、アドレナリンなどのカテコールアミン濃度は老年者でむしろ増加していることが知られている[1)]。カテコールアミンは、代謝亢進、血糖値増加、気管支拡張などの作用をするが、他に血圧上昇作用もあり、これが老年者に多い循環系の疾患の一因になっていると考えられている[2)]。ではどうして血中カテコールアミンが老年者で増加しているのであろうか。カテコールアミンは主として副腎髄質から分泌されるホルモンであり、カテコールアミン濃度の加齢に伴う増加の原因として副腎髄質の分泌機能亢進、更にこれを支配する交感神経活動の亢進が類推される。

今回は副腎髄質機能の加齢変化について、筆者のラットを用いた実験事実をもとに紹介する。

1．副腎髄質カテコールアミン分泌機能の加齢変化[3)4)]

麻酔ラットの副腎静脈血を直接採取し、副腎髄質からのカテコールアミン分泌機能の加齢変化を調べた。カテコールアミンは高速液体クロマトグラフを用いて測定した。

カテコールアミンの分泌機能はアドレナリン、ノルアドレナリンともに、加齢に伴い亢

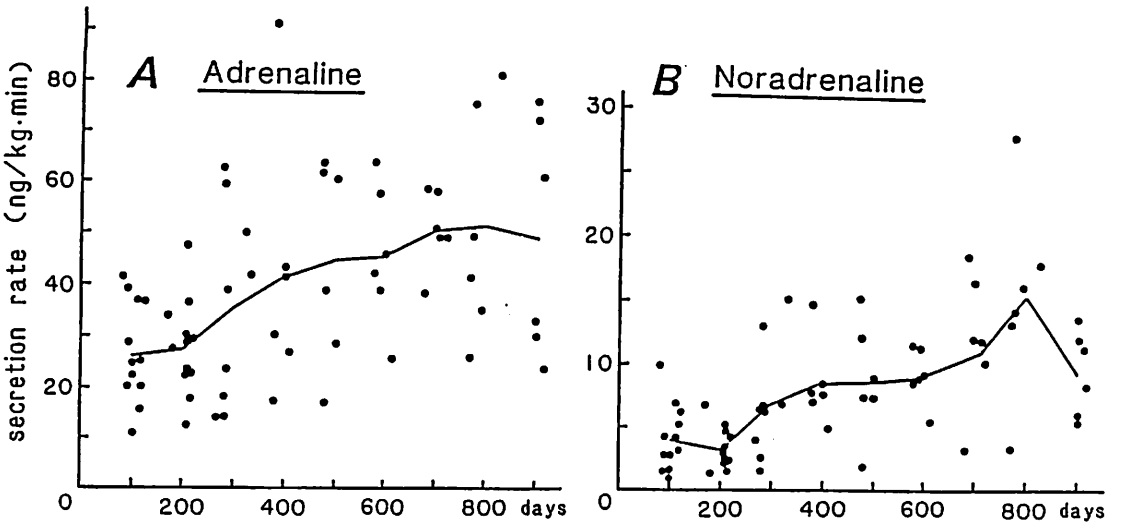


図１．副腎カテコールアミン分泌の加齢に伴う変化　（文献：３、４）

進した。　図１に様々な日令のラットについて調べた、全例のノルアドレナリン及びアドレナリンの分泌量を示す。加齢に伴い個体毎のばらつきも増大するが、平均値で生後100日群と生後800日群を比較すると、その分泌機能は各々約2－4倍と有意に高まっていることが示された。

ヒトやラットの副腎組織中のカテコールアミン含量やカテコールアミン合成酵素の活性は加齢にともない増加するとこれまで報告されており[5)6)]、副腎からのカテコールアミン分泌が亢進していることは予想されていたが、今回の結果から実際に副腎からのカテコールアミン分泌が加齢に伴い亢進していることが証明された。

副腎髄質からのカテコールアミン分泌は、交感神経によって支配されていることが知られており、副腎交感神経遠心性活動が加齢により亢進していることが予想される。そこで次に副腎交感神経を単一線維に分離して単一線維遠心性活動を記録した。

２．副腎交感神経単一線維遠心性放電活動の加齢変化[3)4)]

副腎交感神経単一線維遠心性活動の発射頻度の加齢変化を調べると、カテコールアミン分泌機能と同様、加齢に伴い増加を認めた。図２に検索した全例の活動頻度の加齢変化を示す。生後100日群と800－900日群を比較するとその頻度は約２倍に増大していた。

加齢に伴う交感神経活動の亢進は副腎髄質からのカテコールアミン分泌の加齢に伴う増加とその時期や程度が近似しており、このことから加齢に伴うカテコールアミン分泌機能の増加は主に副腎支配の交感神経活動の増加に起因しているものと考えられる。

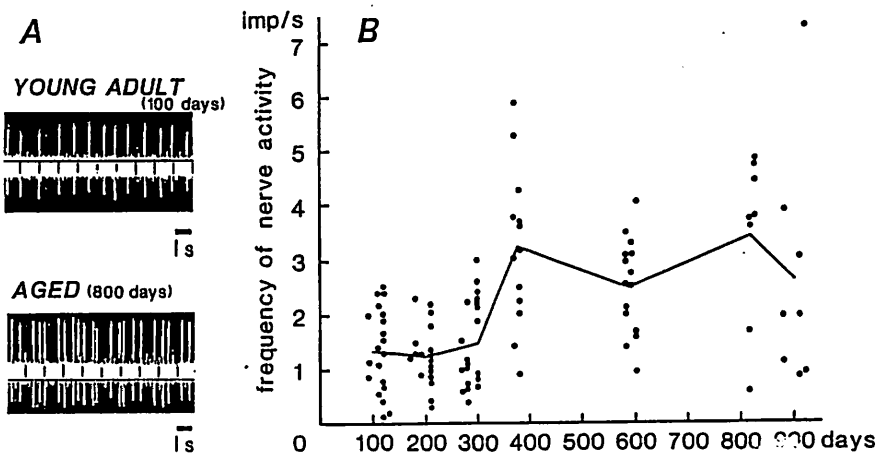


図２．副腎交感神経単一遠心性活動の加齢に伴う変化　（文献：３、４）

副腎支配の交感神経活動の加齢に伴う亢進の原因としては、脊髄の副腎交感神経節前ニューロンに対する上位中枢からの抑制性機構の減弱[7]あるいは興奮性機構の亢進[8]などが考えられる。

そこで次に交感神経系に対する抑制系として良く知られている圧受容器反射、及び興奮系として知られている皮膚－副腎交感神経反射が加齢に伴い減弱しているかどうかを検討した。

３．圧受容器反射の加齢変化[4)9)]

α－アドレナリン受容体作動薬であるフェニレフリンを静脈内投与し、血圧を種々の程度に上昇させた際に副腎交感神経活動に起こる抑制性反射についてその加齢変化を検討した。

成熟群及び老齢群で血圧上昇による交感神経の抑制性反射を比較した。交感神経活動は10－20mmHgの血圧上昇に対し成熟群ではフェニレフリン静注前のコントロール値の80±3%、老齢群では75±4%に抑制された。また40－60mmHgの血圧上昇に対し、成熟群ではコントロール値の34±3%、老齢群では29±9%に抑制された。何れの場合にも成熟群と老齢群の間に有為な差は認められなかった（図３）。以上の事実より圧受容器反射は交感神経水準では老齢ラットにおいても良く維持されていると結論される。

一方、同量のフェニレフリンを静脈内投与した際の血圧上昇の度合は、老齢群で著しく減弱していることが明かとなった（図４）。この事実からα－受容体作動薬に対する血管の感受性は老齢群で低下していることが示された。

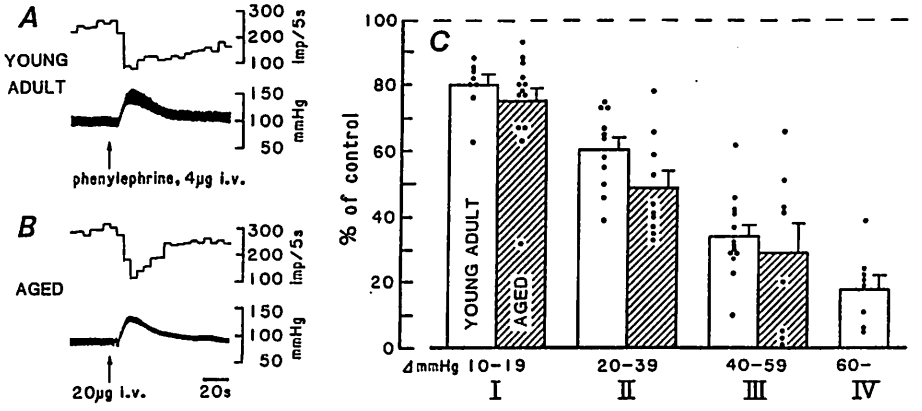


図3．圧受容器刺激時の副腎交感神経反射性反応の加齢変化　（文献：4、9）

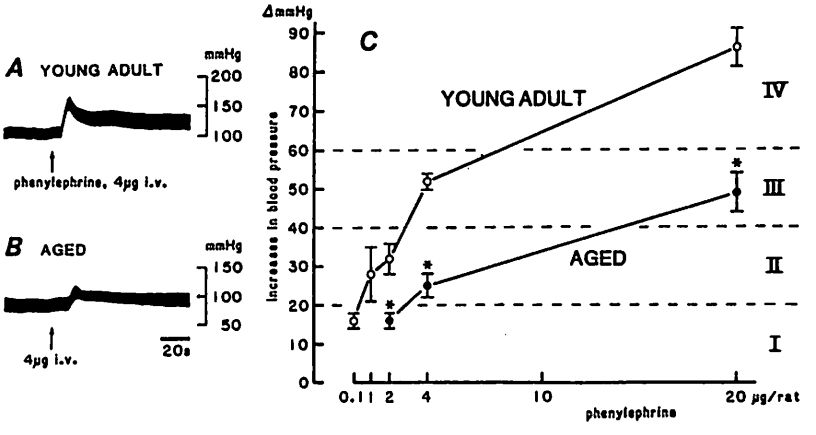


図4．フェニレフリンに対する昇圧反応の加齢変化（文献：4、9）

4．皮膚－副腎交感神経反射に対する加齢の影響[4)9)]

副腎交感神経に興奮性の影響を与える因子として知られている皮膚侵害刺激の効果について、その加齢変化を調べた。更に抑制性の影響を与える因子として知られる皮膚の非侵害刺激の効果[18)]についても、その加齢変化を調べた。侵害刺激による興奮性反応、非侵害刺激による抑制性反応の何れも老齢ラットでも良く維持されていた（図5）。

まとめ

末梢血中のカテコールアミン濃度の加齢に伴う増加の機序を検討した。カテコールアミンの増加は副腎髄質のカテコールアミン分泌機能の亢進によるものであり、副腎髄質機能の亢進はこれを支配する交感神経活動の加齢に伴う亢進によることが示された。

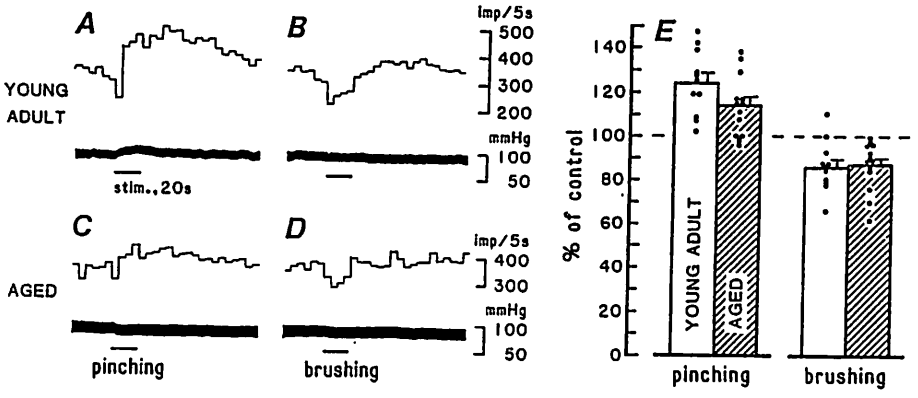


図5．皮膚機械的刺激時の副腎交感神経反射性反応の加齢変化（文献：4、9）

副腎交感神経に対する反射性調節系の機能は老化ラットにおいても良く維持されていることが示された。一方、αアドレナリン作動薬による血管の反応性は老齢ラットで著しく減少しており、効果器水準における反応性の低下が認められた。

これらのことから、効果器のカテコールアミンに対する感受性の低下により、代償性にに副腎交感神経活動の亢進がおこり、副腎からのカテコールアミン分泌の増加を起こしていることが示唆された。

文献

1) Ziegler, M.G., Lake, C.R. and Kopin, I.J.: Plasma noradrenaline increases with age. Nature, 261: 333-335, 1976.

2) Franco-Morselli, R., Elghosi, J.L., Joly, E., Di Giuilio, S. and Meyer, P.: Increased plasma adrenaline concentrations in being essential hypertention. Br. Med. J., 2: 1251-1254, 1977.

3) Ito, K., Sato, A., Sato, Y. and Suzuki, H.: Increases in adrenal catecholamine secretion and adrenal sympathetic nerve unitary activities with aging in rats. Neurosci. Lett., 69: 263-268, 1986.

4) Kurosawa, M., Sato, A., Sato, Y. and Suzuki, H.: The sympathoadrenal medullary functions in aged rats under anesthesia. Ann. N.Y. Acad. Sci., 519: 329-342, 1988.

5) Hokfelt, B.: Noradrenaline and adrenaline in mammalian tissues. Acta. Physiol. Scand., 25 suppl. 92: 1-134, 1951.

6) Kvetnansky, R., Jahnova, E., Torda, T., Strbak, V., Balaz, V. and Macho, L.: Changes of adrenal catecholamines and their synthesizing enzymes during ontogenesis and aging in rats. Mech. Aging Dev., 7: 209-216, 1978.

7) Coote, J.H. and Sato, Y.: Reflex regulation of sympathetic activity in the spontaneous hypertensive rat. Circ Res., 40: 571-577, 1977.

8) Palmer, G.J., Ziegler, M.G. and Lake, C.R.: Response of norepinephrine and blood pressure to stress increases with age. J. Gerontol., 33: 482-487,1978.

9) Kurosawa, M., Sato, A., Sato, Y. and Suzuki, H.: Undiminished reflex responses of adrenal sympathetic nerve activity to stimulation of barorecptors and cutaneous mechanoreceptors in aged rats. Neurosci. Lett., 77: 193-198, 1987.

10)Araki, T., Ito, K., Kurosawa, M. and Sato, A.: Responses of adreanal sympathetic nerve activity and catecholamine secretion to cutaneous stimulation in anesthetized rats. Neuroscience, 12: 289-299, 1984.

老化とヒト精巣機能

大島博幸
東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

Testicular Functions in Senescence

Hiroyuki Oshima
Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Tokyo

精巣機能は精子形成機能と男性ホルモン生成機能に大別することができる。これらの機能は間脳ー下垂体ー精巣系として調節されており、精巣側からもテストステロン、インヒビンがこの系における間脳ー下垂体機能の調節因子として働く。高齢にいたると精巣機能の低下を招くと考えられており、実際に機能が低下した精巣をもつ個体が多いのは事実であるが、その際、精巣自身が原発性に機能低下を来すのか、間脳ー下垂体系の機能低下から二次性に機能低下がおこるかという問題がある。この問題の解答にかかわる事象としては精巣機能は血行障害に対して感受性が高く、しかも動脈系の変化は老化に伴ってほぼ必然的におこる現象であること、老化に伴う精巣機能の変化は個体差が大きく、８０代になっても精巣機能が低下しているとは考えられない例も稀ではないことがある。すなわち老化に伴う精巣機能の低下は間脳ー下垂体、あるいは精

巣の血行障害による現象をみているだけではないかという疑問をまぬがれ得ないことになる。

以上の未解決の疑問を念頭におきつつ、老化に伴う精巣機能の変化について知られていることをヒト中心に述べることとする。

１．精巣容積の変化

ヒト精巣容積は平均的には６０歳代以降は減少する（１）。臨床的にみると、この現象は通常左右同時にはおこらず、いずれかの側からおこり、精巣特有の緊張を失い、軟かになる。そのような精巣を組織標本で観察すると精巣間質は浮腫状となり、精細管も狭少化するが、明らかな変化を認めない部位もある。しかし精細管直径を測定すると、その平均値は減少し、精巣容積の減少は精細管容積の減少を主として反映していることが想定される。

２．精巣内分泌機能

ヒト精巣で生成分泌される主な男性ホルモンはテストステロンで、その主な生成部位は精巣間質細胞と考えられている。テストステロンは一種のプレホルモンであり、遊離型のものが標的細胞にとり込まれ、代謝をうけた後に生理作用を示すことになる。したがって血中の遊離テストステロン濃度が有効な男性ホルモン濃度の指標となる。しかし血中のテストステロンの大部分は蛋白と結合しており、遊離テストステロンは全体の2.5 ～3 %にすぎない。

６０歳以上の男子においては血中黄体化ホルモン（ＬＨ）濃度が５０歳以下の青壮年グループに較べ上昇しており、血中の遊離テストステロン濃度の低下を示唆している。報告により血中総テストステロン濃度は高齢男子において低下を認めたり、認めなかったりする（２）。これに対し血中遊離テストステロン濃度（３）は一日のテストステロン生成率（４）とともに加齢に伴って低下することが多くの報告で認められてい

る。一方、社会的に活動している、心血管障害や代謝性疾患のない老人について調べた成績では血中の遊離テストステロン、総テストステロン濃度共に若年群と変らないという成績が得られている（５）。しかしこの場合でも、血中の黄体化ホルモン（ＬＨ）濃度は老齢群で上昇しており、ｈＣＧ負荷による血中総テストステロン上昇が低下し、ＬＨに対する反応性の低下が示唆された。精巣静脈中のテストステロン濃度も末梢血のそれと同じく、老齢群で低いという報告（６）も、高いという報告（７）もある。しかし精巣組織内テストステロン濃度は老齢群では低下していることが認められている（７）。我々の成績でも老齢群の精巣内テストステロン濃度ないし含有量は低下し（８、９）、ＬＨに対する反応性が低下していることが認められた（９）。

精巣におけるテストステロン生成はミトコンドリアにおけるコレステロールからのプレグネノロン生成、ミクロゾームにおけるプレグネノロンからのテストステロン生成の二段階に大別できる。そこでどちらの部位における代謝が老齢におけるテストステロン生成低下の主因となっているかについて検索した（９）。ミトコンドリアにおけるプレグネノロン生成の指標には精巣中のプレグネノロン以下の主な代謝生成物濃度をすべて測定し、その総量をもってあて、プレグネノロンからテストステロンへの代謝の指標としては、その関与する酵素活性とそこに存在するプレグネノロン量に対するテストステロン量の比の二者を用いた。その結果、精巣中におけるプレグネノロンおよびその代謝物の総量は老齢群で著しく減少していることがわかった。一方プレグネノロンのテストステロンへの変換率は老齢群、若年群、ともに変らなかった。したがって老化に伴うテストステロン生成の低下およびＬＨに対する反応性の低下に対し、ミクロゾームにおけるステロイド代謝は大きな関与はなく、ミトコンドリアにおけるプレグネノロン生成の低下がその大きな原因であることが想定された。しかしこれが、基質となるリポプロテイン結合型のコレステロールの取り込み低下によるものか、ミトコンドリアにおけ

るステロイド代謝そのものによるのかを明らかにするにはまだ今後の検索が必要である。

3．精子形成機能

精巣容積減少を反映して、加齢とともに精子形成機能が低下するが、その機序に関して考慮を払わなければならない精細管の特異な構造が知られている。精細管内腔はセルトリ細胞の細胞質が互いに密着帯tight junction）で結合することにより、basal compartment と内側のadluminal compartment に分けられている。Basal compartment には精祖細胞が存在する。Adluminal compartment には一次精母細胞以下の精上皮が存在するが、この部位は上記の密着帯により体内環境から隔てられ、その内部環境はセルトリ細胞の機能に依存することなる。そこでこのセルトリ細胞による隔壁を血液精巣関門という。したがって造精能の変化をみる時、精祖細胞の増減と一次精母細胞以下の造精細胞の変化とを区別して考える必要がある。

加齢に伴い精祖細胞は減少の傾向が認められる（１０、１１）。この時pale type A精祖細胞は５０代より減少するのに対し、dark type A精祖細胞は７０代で始めて有意に減少する（１１）。このことはpale typeA精祖細胞はdark type A精祖細胞より形成されていることを示しているといえよう。

Pale type A精祖細胞の減少によってB精祖細胞も老化精巣内では減少する。細胞密度の減少はadluminal compartment 内で行われる減数分裂の進行とともに顕著となる（１２）。この原因はセルトリ細胞数の減少によるもので、個々のセルトリ細胞当りに対する精子形成細胞の数は変らないとする説（１２）と、これをセルトリ細胞自身の機能障害によるとする説（１３）がある。

セルトリ細胞の機能は卵胞刺激ホルモンに（ＦＳＨ）より導入され、ＦＳＨとテストステロンにより維持される。テストステロンはさらに精

祖細胞の増殖分化に必要と考えられている。したがってテストステロンの生成分泌の低下がおこると精子形成機能の低下がおこることになる。しかし青壮年期の精巣内テストステロン濃度は血清中のそれの５０～１００倍あり、一方ヒトでは生理的投与量のテストステロンで造精機能を維持できることが知られているので、老化に伴う精子形成機能の低下はテストステロン分泌の低下によるものではないと考えられる。一方老化とともに血中ＦＳＨ濃度の上昇が明らかに認められるが、これはセルトリ細胞の分泌するインヒビン量の低下によるもので精巣全体としてのセルトリ細胞の機能低下によると想定される。このセルトリ細胞の機能低下がその数の減少によるものか、個々の細胞機能の低下によるものかは明らかではない。しかし老齢精巣の精細管にはセルトリ細胞の変性像なども多く認められることを考えると、変性過程にあるセルトリ細胞もある訳で、その両者の共存により全体としてのセルトリ細胞機能が低下し、一次精母細胞以下の造精細胞の減少に拍車をかけているものと想定される。

４．まとめ

老化に伴う精巣機能の衰退はまず生殖腺刺激ホルモンに対する精巣自身の反応性低下に始まると考えて良い。しかしこの原因には精巣の機能性細胞自身の問題と血管障害による血流低下の二つの事象が重なり合っているものと考えられる。ここで注目すべきはセルトリ細胞は精巣間質細胞のＬＨ感受性を増強する物質を分泌しており（１４）、セルトリ細胞の機能低下は間質細胞のＬＨに対する反応性を低下させることが推定されることである。さらに加齢が進むと下垂体ホルモンの血中濃度も低下し、精巣の下垂体ホルモン反応性の低下に対する間脳－下垂体側からの代償作用が失われて、精巣の機能低下は明らかとなる。

文献

1．中村亮：日本泌尿会誌　52: 172, 1961

2．大島博幸、吉田謙一郎：診断と治療　62: 1994, 1974

3．Rubens R, Dhont M, Vermeulen A: J Clin Endocrinol Metab 39: 40, 1974

4．Kent JR, Acone AB: In Androgens in Normal and Pathological Conditions, (eds) Vermeulen A, Exley D, Exc Med Found, ICS, Vol 10, 1966, pp31-35

5．Harman SM, Tsitorus PD: J Clin Endocrinol Metab 51: 35, 1980

6．井林博、山路徹：日本内分泌誌　44: 858, 1968

7．Pirke KM, Sinterman R, Vogt H-J: Gerontology 26: 221, 1980

8．Yoshida K-I, Lanasa JA, Takahashi J, Winters SJ, Oshima H, Troen P: Fertil Steril 38: 712, 1982

9．Takahashi J, Higashi Y, Lanasa JA, Yoshida K-I, Winters J, Oshima H, Troen P: J Clin Endocrinol Metab 56: 1178, 1983

10．Johnson L, Banguyen H, Petty CS, Naeves WB: Biol Reprod 37: 739, 1987

11．Nistal M, Codesal J, Paniagua R, Santamaria A: J Androl 8: 64,1987

12．Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB: Biol Reprod 31: 785, 1984

13．Baker HWG, Hudson B: In Monograph on Endocrinology.The Pituitary and Testis. Clinical and Experimental Studies. Vol 25. (eds) de Kretser DM, Burger HG, Hudson B, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1983, pp71-184

14．Verhoeven G, Cailleau J, Mol Cell Endocrinol 49: 137, 1987

老化と生殖機能—とくに卵細胞の動態について

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室
鈴木秋悦

Aging and reproductive functions—
specially on the biological
problems of aged oocyte

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine, Keio University

近年、種属保存の医学は、生殖生物学（Reproductive Biology）の進歩を起点として発展してきているが、ヒトを含むほ乳類全般の生殖機構の解明は、未だ、充分に行われていないのが現状である。

女性においては、加令に従う性機能の変化は、間脳ー下垂体ー卵巣という内分泌系の相関に大きく修飾されて進行していくが、産婦人科学の領域では、従来から、卵巣の寿命、すなわち、加令に伴う卵巣の形態機能学的な推移が注目されてきた。

女性性機能の衰退の徴候は、３０才代の後半より次第に明らかとなり、妊よう性の低下を中心とした、種々の具体的な現象が把握されている。また、多くの疫学的調査によって先天異常の発生頻度が、母体の高齢化と共に増加することが知られている。

加令におけるこれらの問題点を、基礎的に解明するためには、性周期全体を通じての連続的観察が必要であるが、実験的に、加令に伴う性機能の推移を検討した研究は少ない。

われわれは、加令ラットを用い、性周期、性腺刺激ホルモンの感受性、交尾行動などを観察した。さらに、加令に伴う卵細胞の質的低下が、生殖機能の低下や奇形発生率の増加と関連しているという学説があるが、加令による卵細胞の変性についての詳細は不明とさ

れてきた。従って、われわれは加令ラットの卵細胞とそれをとりまく卵胞環境、さらに排卵誘発によって得られた卵管内未受精卵の超微細構造の観察を行ってきた。

本シンポジウムにおいては、先づ老化に伴う卵巣の形態学的変化を概説し、次いで、妊よう性と関連した卵細胞の成熟動態、ならびに老化に伴う問題点にふれ、合わせて、われわれの実験結果を若干紹介したいと思う。