

加齢と副腎

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理病態学講座病理診断学分野
教授 笹野公伸

はじめに

多くの臓器は形態学的にも機能的にも加齢に伴い種々の変化を遂げる事はよく知られている。中でも副腎、特に副腎皮質は胎児期から小児、青年、壮年そして老年期とステロイド合成動態ばかりではなくその形態学的所見もかなり異なる事はよく知られてきた。そこで本項では近年の研究の進歩とあわせて副腎皮質の機能と形態の加齢に伴う変化を述べる。

Key words : 副腎、加齢、ストレス、細胞回転

胎児副腎

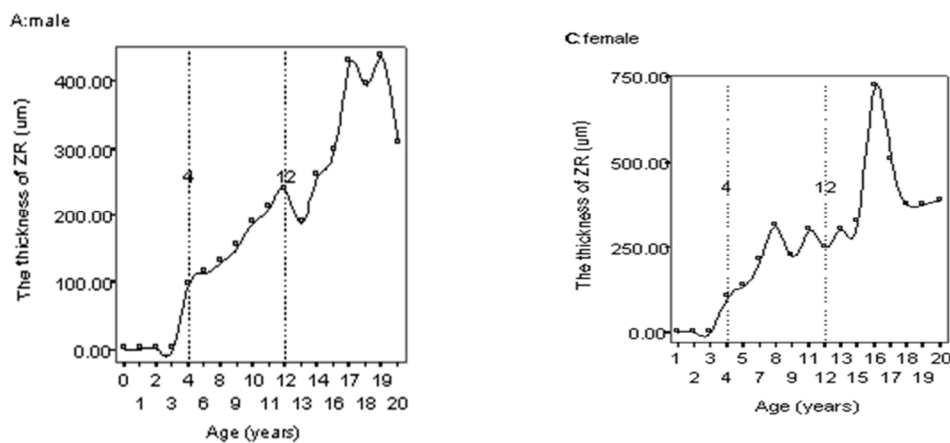
どこの臓器であれ通常その大きさは生誕時が一番小さくその後大きくなる事はよく知られている。しかしヒト臓器で副腎だけはこの例外となる。すなわち副腎の重量は生誕時が一番大きくその後一時的に小さくなり、成人になるにつれ大きくなり、18・9 歳時でもようやく副腎は生誕時と同じ重量に達する。この理由／原因として胎児期には好酸性の豊富な細胞質を有する胎児副腎が後の球状層、束状層、網状層に分化する成人副腎層の内側でよく発達している事に由来する。

この胎児副腎はヒト及び一部の類人猿に特異的な組織構造、内分泌現象であり、胎児副腎皮質細胞からは pregnenolone, DHEA, DHEA-S 等のステロイドホルモンが多く分泌され胎盤と共に胎児内の内分泌環境を整え胎児の発達に極めて重要な役割を果たしている。我々の研究成果から胎児副腎は胎生 22 週くらいまでは移行層、成人層ではコレステロールをステロイド合成の為に細胞内に運ぶ StAR 蛋白の発現もまったく認められず、ほとんどステロイド合成は行われない。しかし胎生 23 週以降では移行層ではコーチゾールが、成人層ではアルドステロン合成、分泌が行われ成人の副腎皮質に類似したステロイド合成動態を示してくる。すなわち胎生 22-23 週を境にヒト副腎皮質は糖質コルチコイドであるコーチゾールを合成、分泌出来、この事が母体外で胎児が生存出来るかどうかの大きな要因の一つとなっている。この胎児層が生後どうなるのか？という事が次に重要になるが、個人差はあるものの生後 1 年までには多くの場合副腎内血流が低下することにより apoptosis を生じ退縮して繊維化の状態になり組織学的に認識する事が出来なくなる。副腎皮質の発生段階で胎児副腎を有する事はヒト及び一部の類人猿の大きな特徴であり、副腎皮質あるいはそのホルモン合成／代謝動態の発達他を検討するに際し実験動物を用いるのには限界がある大きな理由の一つになっている。

Adrenarche/Pubertyに伴う副腎皮質の変化

上記のように誕生後ヒト副腎は成人層が発達していくが、次に大きな変化が副腎皮質に生じるのは6-8歳頃に訪れるいわゆるAdrenarcheである。臨床的には腋窩や陰部の毛の発達や骨の成熟が生じ、内分泌学的にはDHEA, DHEA-Sと言った比較的生物学活性が低い副腎皮質網状層由来のアンドロゲンの増加をAdrenarcheは特徴としている。そしてこの現象は 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素(HSD)が発現していない網状層が発達する事により生じる。我々の検討でも図1に示すように男女共に実際4歳くらいから網状層は発達し、DHEA-Sの発現が増大してくる。すなわち副腎皮質の発達の観点から見ると、4歳から副腎皮質はadrenarcheの動態を示している事がわかる。

図1 男性 (male)と女性 (female)における副腎皮質網状層の厚さの経時的变化のまとめ



Clinical Endocrinology 53 739-747, 2000より

次に副腎皮質の経年的変化として重要な契機はいわゆる思春期/pubertyとなる。Pubertyは男性/女性ホルモンの血中濃度が亢進する事はよく知られているが、我々の研究成果で特に副腎皮質では網状層での5型 17β 水酸化ステロイド脱水素酵素の発現亢進が生じテストステロン合成が促進される事で、性腺と共に思春期の形成に大きく関与している事が示された。そして副腎皮質の成人層は、この思春期の変化を終えて13-14歳で細胞動態を含む成長、成熟は完成し、これ以降ヒト副腎皮質はいわゆる個体/細胞老化の種々の影響を受ける事になる。

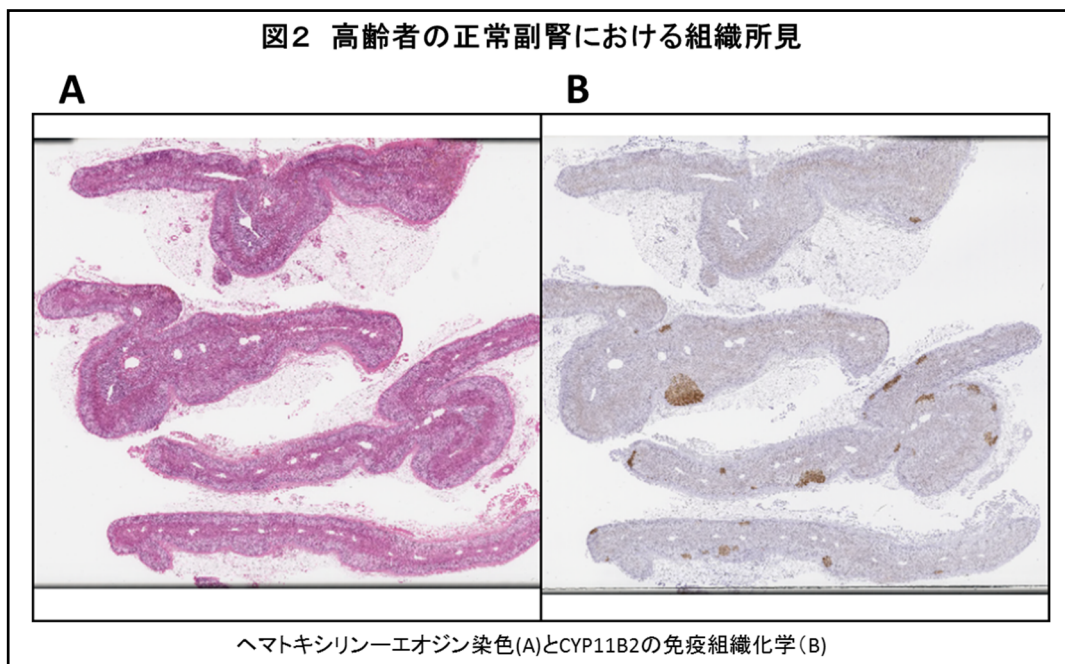
Lipid depletion

組織学の成書などで見ると副腎皮質束状層細胞は多くの細胞内脂肪滴が含まれており淡明な細胞から構成されているのが見られる。しかし実際剖検例等で検索すると半数以上の成人症例では脂肪滴が低下し、好酸性の細胞質を有するlipid depletionとして組織学的には認められる。特に罹病期間、臥床期間の長い症例ではそのほとんどの患者でこのlipid depletionは剖検時に見られる。この副腎皮質細胞で認められるlipid depletionは、加齢に伴い慢性的な

ストレスに対しての視床下部-下垂体-副腎皮質系の動態を示す生理学的適応反応である。例えば同じ副腎でも生前のストレスがあまり認められなかった突然死の若い患者の剖検で得られた副腎の皮質束状層細胞は豊富な淡明な細胞質を有している。しかし長期の慢性疾患で死亡した高齢者の剖検で得られた皮質の束状層細胞は顕著にこの **lipid depletion** が認められる事が多い。個々のストレスに対しての反応が異なるように同じ長期臥床の患者でも剖検時にまったくこの **lipid depletion** が認められない症例も数多く見られる。この事は同じストレス負荷を受けてもその反応に個人差があるように副腎皮質細胞での細胞内脂肪滴の低下は様々である。この束状層細胞での **lipid depletion** も副腎皮質の加齢現象の一つとして考えられる。

アルドステロン合成動態の加齢変化と副腎皮質結節の形成

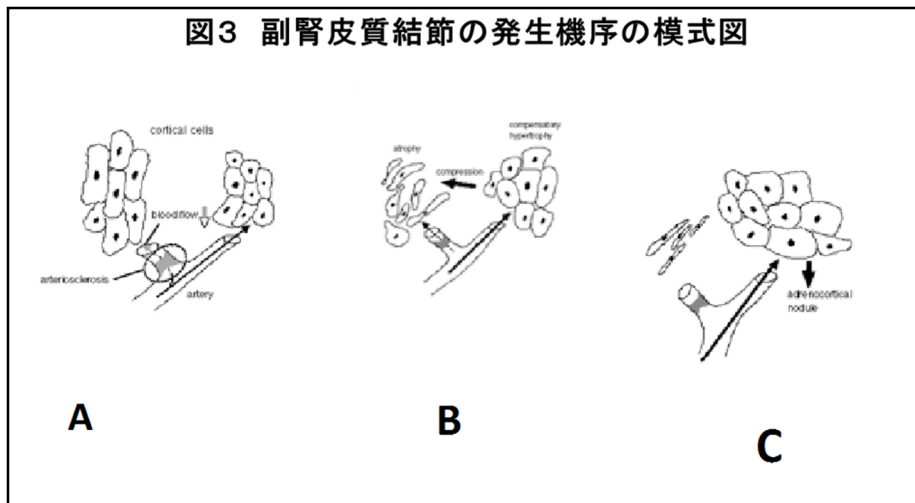
アルドステロンは副腎皮質球状層のみで合成、分泌され、細胞内外での水分と電解質を制御している生体維持において最も重要なホルモンの一つである。この副腎皮質におけるアルドステロン合成動態も加齢により変化する。若年者では球状層全体でびまん性にアルドステロン合成が行われている事が多いが、加齢と共に球状層のアルドステロン合成細胞は一部で集塊を形成するようになる。図 2 に示すようにこのアルドステロン合成細胞塊は **APCC (aldosterone producing cell cluster)/APN (aldosterone producing nodule)** とも呼ばれている。現在問題になっているのは、本態性高血圧症患者の 5-10% を占めると考えられ、最も発生頻度が高い内分泌疾患として注目されてきた原発性アルドステロン症 (**primary aldosteronism**) との関係である。すなわちこの **APCC/APN** は加齢と共にその頻度は有意に高くなるが、加齢と共に増加する高血圧症の病因としてどのくらいの割合があるのかというところが臨床的にも大きな問題とされてきている。



もう一つ加齢と高血圧に関係する副腎皮質の変化としては副腎皮質結節があげられる。剖検時に副腎皮質結節は本邦でもかなり高い頻度で認められ、通常本邦も含め 60 歳以上の高齢者では 10-20%に、特に高血圧、糖尿病などの疾患を有している者ではその頻度は更に高くなることが知られている。実際この副腎皮質結節は臨床的、画像的に副腎偶発腫(adrenal incidentaloma)、特にステロイド合成をほとんど伴わない副腎皮質腫瘍(non-functioning adrenocortical tumor)と鑑別することが極めて困難である。

さてこの副腎皮質結節は図 3 に示すように、副腎皮質内の血管病変に伴う副腎皮質内血流の変化に伴う皮質細胞の代償性変化と現在では考えられている(図 3A,B,C)。副腎皮質内の血流が加齢と共にその頻度が増加する糖尿病、高脂質血症、高血圧等によって生じる副腎皮質内の動脈硬化性病変、中膜の肥厚などにより一部で低下すると(図 3A)、その血流の支配を受けていた領域の皮質細胞は虚血の影響で委縮し apoptosis 他により消失する(図 3 B)。これに対して周囲の副腎皮質が ACTH の作用等で代償的に肥大し増殖して副腎皮質結節として出現してくる(図 3C)。すなわち大部分の副腎皮質結節は皮質細胞が異常増殖し結節状に大きくなったのではない。あくまでも周囲の副腎皮質の虚血性変化とそれに伴う局所的萎縮、喪失に対し ACTH が副腎皮質細胞に作用し代償的に機能を喪失した副腎皮質を補償しようとして発生してきた血流障害による虚血性病変に起因する臓器傷害に対する適応現象である。更にここでもう一つ重要な点として副腎皮質細胞は、消化管や皮膚同様に細胞回転(cell turn over)が極めて高い増殖動態が極めて活発な臓器である事があげられ、この事が副腎皮質結節の形成に関しては重要な背景の一つとなる。このように副腎皮質結節はいわば代償的な副腎皮質細胞の反応性動態とも考える事が出来る。

図3 副腎皮質結節の発生機序の模式図



副腎皮質の細胞回転と加齢

副腎皮質細胞の細胞回転は **centripetal** 説と呼ばれる仮説で、副腎皮質の幹細胞は球状層に由来し外側から内側に向けて増殖、分化して最終的には最も内側の網状層でアポトーシスにより生体系から除去されるという学説であり従来はこの学説が主体を占めていた。ところが近年もう一つ別な仮説も提唱されてきている。すなわち副腎皮質の幹細胞は **transitional zone** と呼ばれる外側束状層にあり、そこから外側と内側に向けて皮質細胞が増殖、分化していくといういわば **bi-directional** な学説である。我々の研究成果でも **TUNEL**/ヘキスト法他で副腎皮質細胞のアポトーシスの動態を検討してみると確かに網状層だけではなく、球状層にも認められる。この事から確証はないものの現時点では後者がより有力と考えられている。

更に近年ヒト副腎皮質 3 層の実質細胞のテロメア長を層別に測定し、各層のテロメア長の加齢性変化や 3 層間のテロメア長の相関を検討することで、副腎皮質層構造形成異常の機序・病因解明の一助となることが示されて来ている。副腎皮質 3 層の実質細胞の標準化 **TCR** (**telomere to centromere ratio**) は、組織 **quantitative fluorescence in situ hybridization(Q-FISH)**法を用いて測定したが、20~68 歳の群では網状層>球状層>束状層の順に有意な序列を認めた。一方、0~19 歳の群では 3 層の細胞間の標準化相対的 テロメア長に有意差はみられなかった。また、20~68 歳の群では、加齢とともに網状層細胞の標準化 **TCR** が有意に増加したが、0~19 歳の群では、標準化 **TCR** に有意な加齢性変化はみられなかった。この事は成人期のヒト副腎皮質 3 層において、各々の層の機能的・形態的分化とテロメア長が相関しているが、乳児期～青年期では上記の相関は認めなかった。

まとめ

ヒト副腎皮質は生誕から高齢に至るまで、その機能も形態も最も顕著に変化する臓器の一つである。特に消化管、骨髓と並んで細胞回転が顕著な臓器であり、加えて視床下部—下垂体—副腎皮質系の一環で、外部からの種々の影響を受けやすいいわば身体全体の鏡のような役割を果たしている臓器である。このように副腎皮質はその機能も加齢により大きく影響を受けやすく、今後の高齢化社会においてその適切な理解を得る事は極めて重要になる。

【参考文献】

- 1) Sasano H. New approaches in human adrenocortical pathology: assessment of adrenocortical function in surgical specimen of human adrenal glands. *Endocr Pathol* 3:4-13, 1992.
- 2) Sasano H. Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders. *Endocrine J* 41:471-482, 1994.
- 3) Hui XG, Akahira J, Suzuki T, Nio M, Nakamura Y, Suzuki H, Rainey WE, Sasano H. Development of the human adrenal zona reticularis: morphometric and immunohistochemical studies from birth to adolescence. *J Endocrinol*. 203:241-252. 2009.
- 4) Narasaka T, Suzuki T, Moriya T, Sasano H. Temporal and spatial distribution of Corticosteroidogenic Enzymes Immunoreactivity in developing human adrenal. *Molecular and cellular Endocrinology*. 28:111-120. 2001.
- 5) Suzuki T, Sasano H, Takeyama J, Kaneko C, W A. Freije, WE. Rainey. Developmental changes in steroidogenic enzymes in human postnatal adrenal cortex: immunohistochemical studies. *Clinical Endocrinology*. 53:739-747. 2000.
- 6) Omata K, Anand SK, Hovelson DH, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y, Ito S, Satoh F, Sasano H, Rainey WE, Tomlins SA. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate With Age in Normal Adrenals. *J Endocr Soc*. 1(7):787-799. 2017.
- 7) Sasano H, Imatani A, Shizawa S, Suzuki T, Nagura H. Cell proliferation and apoptosis in normal and pathologic human adrenal. *Modern Pathology*. 8(1):11-17. 1995.
- 8) Nonaka K, Aida J, Takubo K, Yamazaki Y, Takakuma S, Kakizaki M, Matsuda Y, Ishikawa N, Ishiwata T, Chong JM, Arai T, Sasano H. Correlation between Differentiation of Adrenocortical Zones and Telomere Lengths measured by Q-FISH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun 20. pii: jc.2019-00592. doi: 10.1210/jc.2019-00592
- 9) Nonaka K, Aida J, Takubo K, Yamazaki Y, Gao X, Komatsu A, Takakuma S, Kakizaki M, Inoshita N, Gomi F, Ishiwata T, Chong JM, Arai T, Sasano H. Correlation between Telomere Attrition of Zona Fasciculata and Adrenal Weight Reduction in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 20. pii: dgz214.