

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07931

研究課題名(和文) アンドロゲンの抗炎症作用に基づくサルコペニア改善機序の解明と治療戦略の提案

研究課題名(英文) Suggestion of therapeutic strategies of sarcopenia by unraveling mechanism through anti-inflammatory actions of androgen

研究代表者

孫 輔卿 (Son, Bo-Kyung)

東京大学・未来ビジョン研究センター・特任講師

研究者番号：20625256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴うアンドロゲンの低下がサルコペニアの要因となる分子機序を解明することを本研究の目的とする。特に抗炎症作用に着目し、アンドロゲン低下による骨格筋での炎症惹起、主たる炎症性細胞や筋特異的な炎症経路の解明を試みた。その結果、精巣摘出およびワイヤー固定による筋萎縮で、アンドロゲン受容体、筋分解因子や炎症性サイトカインの発現低下が認められた。また8週の運動を精巣摘出マウスで行った結果、アンドロゲン受容体の発現上昇とともに筋力と運動機能が有意に改善した。これらの結果からアンドロゲンはその受容体を介した抗炎症作用と関連して骨格筋の代謝および機能改善に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アンドロゲンの抗炎症作用に基づくサルコペニアの予防および改善は老化基盤である慢性炎症に対するアンドロゲンの生理的作用を理解するうえでも重要である。また、サルコペニア病態における炎症因子の同定とその因子に対するアンドロゲン及びアンドロゲン受容体による制御機序を明らかにすることができれば、新たなサルコペニアの予防・治療薬として社会的に貢献できることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Age-related decline of androgen is one of causes of sarcopenia. The aim of this study is to unravel preventive mechanisms of androgen against sarcopenia, especially focusing on anti-inflammatory actions for inflammatory cells or muscle-specific inflammatory pathway. Results showed decline of androgen receptor, genes relating muscular atrophy and inflammatory cytokines, using castration and wire-induced immobilization mice. Furthermore, 8 week-treadmill exercise in castrated mice, significantly reversed expressions of androgen receptor, muscle strength, and function, respectively. Taken together, androgen/androgen receptor might contribute to improve of muscular metabolism and function through anti-inflammatory actions.

研究分野：老年医学

キーワード：アンドロゲン 慢性炎症 サルコペニア アンドロゲン受容体 廃用性筋萎縮

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴うアンドロゲンの低下はサルコペニアだけではなく、肥満、高血圧、動脈硬化性疾患などの生活習慣病、骨粗鬆症や認知症などの老年疾患との関連も強く、さらに高齢男性のテストステロン低下は死亡リスクと関連するという疫学研究も相次ぎ、Late-onset hypogonadism (LOH)という疾患概念が提唱されている。したがって、加齢に伴う様々な臓器にわたるアンドロゲン低下の影響には各臓器老化や機能低下を引き起こす直接的な作用だけではなく、老化現象の本質にかかわるアンドロゲンの作用があると考えられる。そこで申請者らはアンドロゲンの抗炎症作用に注目した。古くから免疫系細胞において、テストステロンがTNF α 、IL-1、IL-6の発現を抑制する一方、抗炎症性サイトカインであるIL-10の発現を誘導する作用が報告されている。また、テストステロン欠損が認められたヒトを対象にテストステロン補充療法を実施するとサイトカインのバランスを調節し、炎症反応の抑制や脂肪代謝の改善につながることも報告されている。したがって、サルコペニアの発症および進行にはアンドロゲンの低下による骨格筋に対する直接的な影響に加えて全身性炎症惹起を介した影響が考えられる。しかしながらこのような検討ができる適切な実験モデルがないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究はアンドロゲンの抗炎症作用に着目し、アンドロゲン低下による全身の炎症促進が筋炎症・老化を介してサルコペニアの発症要因となるという仮説を基礎的に解明することを目標とした。具体的には、申請者らが確立した血管炎症マウスモデルを用いて、アンドロゲンの低下が血管炎症を促進し、全身的な炎症惹起を介して筋炎症・老化に寄与すること、その分子機序として骨格筋選択的な炎症誘導因子や主体となる炎症性細胞の同定とその役割、以上を明らかにすることを目的とする。さらに、アンドロゲン補充や運動によるサルコペニア改善機序をアンドロゲンの抗炎症作用に基づき研究し、今後のサルコペニアの予防・治療法の開発につなげることを目指す。

3. 研究の方法

本研究では申請者らが確立した血管炎症マウスモデルを用いて、アンドロゲン低下による全身の炎症惹起が骨格筋の炎症や老化に及ぼす影響を分子生物学的、形態学的、病理組織学的、血清学的に解析・評価する。さらに血中炎症性サイトカインや Senescence-Associated Secretary Phenotype (SASP)、エクソソームなどを網羅的に探索し、筋炎症・老化に寄与する中核因子と炎症性細胞の同定を試みる。さらに同定された炎症誘導因子や主体となる炎症性細胞に対してアンドロゲン補充や運動により制御できるかを検討した。

4. 研究成果

(1) アンドロゲン低下が血管炎症を発端に全身の炎症を惹起するマウスモデルを確立して、骨格筋への影響(筋炎症・老化や機能低下)を検討した。具体的には野生型マウスにおいて、精巣摘出後に血管炎症を塩化カルシウムの刺激とアンジオテンシンIIの持続投与により誘導した。精巣摘出 + 血管炎症誘導後、下肢骨格筋(ヒラメ筋、腓腹筋)を回収して、筋重量を測定したところ、精巣摘出のみの群に比べて、ヒラメ筋、腓腹筋ともに有意な重量の低下が認められた。骨密度においても、精巣摘出 + 血管炎症誘導マウス群において、低下の傾向を示した。これらの結果からアンドロゲン低下が全身の慢性炎症を介して骨格筋へ影響を与える作用が示唆された。この精巣摘出 + 血管炎症誘導群での有意な筋重量の低下を説明する作用機序を明らかにするために、筋合成系因子(myogenin, PGC1 α , CyclinD1 など)、分解系因子(Myostatin, MuRF-1, Atrogin1 など)、炎症関連因子(TNF α , MCP-1, iNOS, IL-6、

IL-1b など)の発現変化をヒラメ筋および腓腹筋で検討したが、精巣摘出 + 血管炎症誘導群での有意な変化は認められなかった。

(2)精巣摘出によるアンドロゲン欠乏が下肢骨格筋(ヒラメ筋、腓腹筋)の老化・機能に及ぼす影響を炎症性細胞および炎症制御因子を中心に組織学的、分子生物学的な検討および分析を行った。精巣摘出後に有意な血中テストステロン値の低下とともに、筋重量および筋横断面積の低下、骨密度の低下が認められた。筋力、運動機能においても同様の低下傾向が見られた。その機序として、筋合成系因子には影響がなく、分解系因子の上昇が見られたこと、さらに特定の炎症因子の発現上昇が明らかになった。

(3)運動による骨格筋内アンドロゲンの上昇が骨格筋の代謝・機能にもたらす効果を検討した。さらに、ワイヤー固定による廃用性筋萎縮モデルを用いて、筋萎縮におけるアンドロゲン受容体の関与を検討した。精巣摘出後は血中テストステロン値の有意な低下とともに、筋重量および筋横断面積、骨密度の有意な低下が認められた。筋力と運動機能においても同様の低下傾向が見られた。作用機序としては筋分解因子や炎症性サイトカインの発現上昇が関わることが分かった。さらに、精巣摘出後に8週のトレッドミル負荷による運動効果を検討した結果、筋力と運動機能が有意に改善したことがわかった。筋量においては運動による有意な改善効果が認められなかった。筋合成・分解因子の発現にも有意な変化はなかった。

(4)ワイヤー固定による廃用性筋萎縮モデルを用いて、アンドロゲン受容体の筋萎縮への関与を経時的に検討した結果、ワイヤー固定1日後からアンドロゲン受容体の急激な発現低下が認められ、2週間まで続いた。これからの結果から、骨格筋(特に腓腹筋)においてアンドロゲンおよびアンドロゲン受容体が筋分解因子や炎症性サイトカインの発現制御を介して筋炎症および筋代謝を制御することが考えられる。今後、運動介入やアンドロゲン受容体の制御による炎症抑制の機序を明らかにすることでサルコペニア予防および治療策として提案できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Umeda-Kameyama Yumi, Kameyama Masashi, Tanaka Tomoki, Son Bo-Kyung, Kojima Taro, Fukasawa Makoto, Iizuka Tomomichi, Ogawa Sumito, Iijima Katsuya, Akishita Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Screening of Alzheimer 's disease by facial complexion using artificial intelligence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 1765 ~ 1772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cherbuin Nicolas, Iijima Katsuya, Kalula Sebastiana, et al.,	4. 巻 6
2. 論文標題 Societal Need for Interdisciplinary Ageing Research: An International Alliance of Research Universities "Ageing, Longevity and Health" Stream (IARU-ALH) Position Statement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine Hub	6. 最初と最後の頁 42 ~ 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513513	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内山瑛美子, 高野渉, 中村仁彦, 今枝秀二郎, 孫輔卿, 松原全宏, 飯島勝矢	4. 巻 39
2. 論文標題 転倒・骨折者へのインタビューデータを用いた転倒実態調査手法の検討-Study on Fact-Finding Investigating of Falls Using Interview Survey to The Hospitalized Patients Who Had Experienced Falls-Caused Hip Fractures. Journal of the Robotics Society of Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本ロボット学会誌	6. 最初と最後の頁 189-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今枝秀二郎, 孫輔卿, 内山瑛美子, 田中友規, スタッヴォラヴットアンヤポーン, 角川由香, 馬場絢子, 田中敏明, 飯島勝矢, 大月敏雄	4. 巻 85
2. 論文標題 転倒・大腿骨近位部骨折で入院した高齢者の環境移行事例から見た多職種による建築的な転倒予防対策の検討 <1>: 自宅内の転倒原因となる建築的要因の解明	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本建築学会計画系論文集	6. 最初と最後の頁 1387-1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nanao-Hamai M, Son BK, Komuro A, Asari Y, Hashizume T, Takayama KI, Ogawa S, Akishita M	4. 巻 859
2. 論文標題 Ginsenoside Rb1 inhibits vascular calcification as a selective androgen receptor modulator	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 172546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Son BK, Eto M, Oura M, Ishida Y, Taniguchi S, Ito K, Umeda-Kameyama Y, Kojima T, Akishita M	4. 巻 65
2. 論文標題 Low-Intensity Exercise Suppresses CCAAT/Enhancer-Binding Protein /Myostatin Pathway Through Androgen Receptor in Muscle Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gerontology	6. 最初と最後の頁 397-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000499826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Son BK, Kojima T, Ogawa S, Akishita M	4. 巻 241
2. 論文標題 Testosterone inhibits aneurysm formation and vascular inflammation in male mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 307-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-18-0646	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	矢可部 満隆 (Yakabe Mitsutaka) (10747265)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------