

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590304

研究課題名 (和文) 核内受容体を介した炎症制御機構における性差の解明

研究課題名 (英文) Sex differences in inflammatory control mediated by nuclear receptors

研究代表者

小川 純人 (OGAWA SUMITO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20323579

研究成果の概要 (和文)：本課題では、性ホルモンによる抗炎症、遺伝子発現抑制作用について検討を行った。マウス由来の初代培養細胞系マクロファージや骨格筋細胞系を用いて、グラム陰性菌由来リポ多糖添加後の炎症性応答遺伝子群、細胞特異性についてマイクロアレイ、定量的 PCR 法を用いた解析を行った結果、性ホルモンによる炎症性応答遺伝子の発現抑制、トランスリプレッション、抗アポトーシス作用の可能性が示され、性ホルモン特異的な転写抑制作用の可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：In this study, anti-inflammatory control by sex hormones and its nuclear receptors were investigated based on quantitative PCR and microarray studies and transcription analysis in primary macrophages. It was suggested that each sex hormone exert overlapping and distinct sets of anti-inflammatory control, suggesting sex differences in nuclear receptor-mediated transrepression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：老年病、性差医学

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う免疫機能、炎症性反応の変化により老化が引き起こされる、という老化炎症仮説 (inflammaging) が次第に明らかになってきており、老年病、サルコペニア、慢性炎症の各病態における性ホルモン、核内受容体を介した制御機構が考えられている。

## 2. 研究の目的

加齢とともに顕在化しやすい骨粗鬆症、動脈

硬化症をはじめとする老年病、生活習慣病における性差を、性ホルモンによる炎症制御の観点から明らかにする。

## 3. 研究の方法

マウス由来の初代培養細胞系マクロファージを分離、培養した上で、グラム陰性菌に特有なリポ多糖を添加した際に発現上昇する炎症性応答遺伝子群の同定、およびこれらの遺伝子群に対する男性ホルモン (テストステ

ロン、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)、女性ホルモン (エストロゲン) などの性ホルモンによる RNA レベルでの発現抑制 (トランスリプレッション) について、定量的 PCR 法、マイクロアレイ法を用いて解析した。また、レポーターアッセイを用いて遺伝子転写レベルでの炎症制御について解析を行った。

#### 4. 研究成果

定量的 PCR 法やマイクロアレイを用いた発現解析の結果、エストロゲン、テストステロン等の核内受容体リガンド投与、または DHEA 等の性ホルモン投与により、炎症性応答遺伝子群の一部に性ホルモン特異的なトランスリプレッションが存在する可能性が示唆された。また、炎症性応答遺伝子プロモーター配列を含んだ領域を用いたレポーターアッセイによって性ホルモン、核内受容体リガンドによる遺伝子プロモーター領域における転写抑制作用、アポトーシス抑制作用の可能性も示された。本研究結果より、炎症性応答遺伝子群のうち、男性ホルモン、女性ホルモンなどの各性ホルモンや核内受容体リガンドに特異的なトランスリプレッションや炎症制御機構の可能性、特性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- 1) Fukai S, Akishita M, Yamada S, Ogawa S, Yamaguchi K, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y. Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有 2010 [Epub ahead of print]
- 2) Nomura K, Eto M, Kojima T, Ogawa S, Iijima K, Nakamura T, Araki A, Akishita M, Ouchi Y. Visceral fat accumulation and metabolic risk factor clustering in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 査読有 2010 58:1658-1663.
- 3) Ota H, Eto M, Kano MR, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins

inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 査読有 2010. 30:2205-2211.

4) Fukai S, Akishita M, Yamada S, Toba K, Ouchi Y. Effects of testosterone in older men with mild-to-moderate cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 査読有 2010;58:1419-1421.

5) Yamada S, Akishita M, Fukai S, Ogawa S, Yamaguchi K, Matsuyama J, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有 2010;10:280-287.

6) Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, Kameyama Y, Nomura K, Nakamura T, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res*. 査読有 2010 33:587-591.

7) Ota H, Eto M, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y. SIRT1/eNOS axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 査読有 2010;17:431-435.

8) Yu J, Akishita M, Eto M, Ogawa S, Son BK, Kato S, Ouchi Y, Okabe T. Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway. *Endocrinology*. 査読有 2010 ;151:1822-1828.

9) Fukai S, Akishita M, Miyao M, Ishida K,

Toba K, Ouchi Y. Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有 2010 ;10:32-39.

10) Son BK, Akishita M, Iijima K, Ogawa S, Maemura K, Yu J, Takeyama K, Kato S, Eto M, Ouchi Y. Androgen receptor-dependent transactivation of growth arrest-specific gene 6 mediates inhibitory effects of testosterone on vascular calcification. *J Biol Chem*. 査読有 2010 ;285:7537-7544.

11) Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M, Son BK, Ota H, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 査読有 2010;210:137-144.

12) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 査読有 2010 ;210:232-236.

[学会発表] (計3件)

- 1)小川純人、柴崎孝二、山口潔、山田思鶴、浜達哉、神崎恒一、鳥羽研二、秋下雅弘、大内尉義 (一般口演) . 地域在住高齢者の転倒リスク、活力度と食生活習慣との関連性 日本成人病 (生活習慣病) 学会. 2010. 1. 9, 東京
- 2) 柴崎 孝二、小川 純人、山口 潔、山田 思鶴、浜 達哉、神崎 恒一、鳥羽 研二、秋下 雅弘、大内 尉義 (一般口演) . 地域在住高齢者における食品摂取状況の性差およびBMIとの関連性. 日本成人病 (生活習慣病) 学会. 2010. 1. 9, 東京

3) 小川純人 (口演) : Fracture prevention and hormone. 5<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Society for the Study of Aging Male. 2009. 10. 16, 大阪

[図書] (計4件)

1. 小川 純人、大内 尉義. 性差から見た老年病. *Clinical Neuroscience*. 2009, 27, 1163-1165.
2. 小川 純人. 核内受容体を介した抗炎症作用. *細胞工学*. 2009, 28, 1155-1158.
3. 小川 純人、秋下 雅弘. 性ステロイドと転倒. *Geriatric Medicine*. 2009, 47, 721-724.
4. 小川 純人. 骨粗鬆症の治療法 エストロゲンとSERM. *総合臨床*. 2010, 59, 589-593.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 純人 (OGAWA SUMITO)

東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20323579

(2)研究分担者  
なし

(3)連携研究者  
秋下 雅弘 (AKISHITA MASAHIRO)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：00261975