

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590876

研究課題名(和文)核内受容体を介した加齢性サルコペニア抑制機構の解明と治療戦略への応用

研究課題名(英文)Therapeutic basis for sarcopenia 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・准教授

研究者番号：20323579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、ビタミンDなどの核内受容体リガンドを介したサルコペニアや骨格筋制御の可能性について検討を行った。マウス由来骨格筋細胞株等を用いて定量的PCR法をはじめとする解析を行った結果、炎症性応答遺伝子群に対するビタミンDやアミノ酸代謝物による発現抑制、転写抑制の可能性が示された。また、マウスに対する上記介入により、全身・骨格筋レベルでの抗炎症作用や骨格筋量減少に対する改善作用の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, therapeutic basis for age-related sarcopenia control mediated by nuclear receptor ligand including vitamin D was investigated in vitro and in vivo, based on quantitative PCR and body composition analyses, respectively. It was suggested that vitamin D and leucine metabolite exert inflammatory control and improve skeletal muscle property, suggesting that nuclear receptor-mediated transcriptional control including vitamin D receptor might be effective for prevention and therapy of sarcopenia.

研究分野：医歯薬学

キーワード：ビタミンD

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者に特有な老年疾患、老年症候群の成因・背景の一つとして、慢性炎症および老化を基盤とした inflammaging (inflammation + aging) という概念が提唱され理解されつつある。その一方で虚弱（フレイル）、転倒、寝たきり、自立度低下などの要因・要素として重要な加齢性筋減少症（サルコペニア）に関しては、その病態、分子機序やサルコペニアの予防・治療に向けたアプローチについて未だ確立するに至っていない状況である。

### 2. 研究の目的

フレイルの主な要素であるサルコペニアの発症機構ならびにビタミンDをはじめとする核内受容体リガンドや栄養（分岐鎖アミノ酸）介入、運動介入などを介したサルコペニア発症・進展抑制機構を明らかにする。

### 3. 研究の方法

In vitro 実験系については、マウス骨格筋細胞株（C2C12 細胞）やマクロファージ様培養細胞を用いて、LPS 依存的に発現上昇する炎症性応答遺伝子群（炎症性サイトカイン遺伝子等）に対するビタミンD、性ホルモンなどの核内受容体リガンドを投与した際の RNA レベルでの発現抑制（トランスリプレッション）の可能性について、定量的 PCR 法等を用いて解析した。In vivo 実験系においては疾患モデルマウスとして後肢懸垂マウスなどを用いて、ビタミンDや分岐鎖アミノ酸などを投与した際の全身・骨格筋レベルでの抗炎症作用や骨格筋をはじめとする体組成に関する解析を行った。また、ビタミンDや分岐鎖アミノ酸投与を併用した際の相乗的な抗炎症作用、サルコペニア抑制作用、およびその相乗的抑制作用の分子機序について調べた。

### 4. 研究成果

培養細胞系において定量的 PCR 法を用いた発現解析の結果、ビタミンD等の核内受容体リガンド投与により、サイトカイン遺伝子などの炎症性応答遺伝子群の一部にリガンド依存的な発現抑制作用の可能性が示された。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などの核内受容体リガンドや分岐鎖アミノ酸代謝物による転写抑制作用の可能性も示された。また、後肢懸垂マウスを用いた骨格筋などの体組成に関する検討により、ビタミンDや分岐鎖アミノ酸代謝物を投与した際の全身・骨格筋レベルでの抗炎症作用の可能性、および骨格筋量減少に対する上記介入による改善が認められ、サルコペニア予防・治療の可能性が示唆された。

### 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) Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y: Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of elderly in long-term care. *Geriatr. Gerontol. Int.* 査読有 2014. 14:159-166.

2) Ogawa S. Nutritional management of elderly with cognitive decline and dementia. *Geriatr. Gerontol. Int. Suppl* 査読有 2014 2:17-22.

3) Ota H, Akishita M, Tani H, Tatefuji T,

Ogawa S, Iijima K, Eto M, Shirasawa T, Ouchi Y: trans-resveratrol in gnetum gnetum protects against oxidative-stress induced endothelial senescence. J. Nat. Prod. 査読有 2013. 76:1242-1247.

4) Son BK, Akishita M, Iijima K, Ogawa S, Arai T, Ishii H, Maemura K, Aburatani H, Eto M, Ouchi Y: Thrombomodulin, a novel molecule regulating inorganic phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. J. Mol. Cell Cardiol. 査読有 2013. 56:72-80.

5) Y Gotanda H, Kameyama Y, Yamaguchi Y, Ishii M, Hanaoka Y, Yamamoto H, Ogawa S, Iijima K, Akishita M, Ouchi Y: Acute exogenous lipoid pneumonia caused by accidental kerosene ingestion in an elderly patient with dementia: a case report. Geriatr. Gerontol. Int. 査読有 2013. 13:222-225.

6) Yu J, Akishita M, Eto M, Koizumi H, Hashimoto R, Ogawa S, Tanaka K, Ouchi Y, Okabe T: Src kinase mediates androgen receptor-dependent non-genomic activation of signaling cascade leading to endothelial nitric oxide synthase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 査読有 2012. 2424:538-543.

7) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. Geriatr. Gerontol. Int. 査読有 2012. 12:425-430.

8) Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y: Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. PLoS One.

査読有 2012 7:e29598.

[学会発表] (計9件)

- 1) Ogawa, S: [Plenary Session] Fragility and fracture risk in Japan. IOF 5<sup>th</sup> Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Taipei. 2014.11.14, 2014, Taiwan
- 2) Ogawa, S: [シンポジウム] Management of geriatric diseases and prospects of geriatric medicine in Japan. 1<sup>st</sup> APEC conference on health promoting hospitals and health services. 2014.7.31, 2014, Taiwan
- 3) 小川純人: [シンポジウム] ロコモティブ シンドロームの管理と予防. 第55回日本人間ドック学会学術集会. 2014.9.14, 福岡
- 4) 小川純人: [特別講演1] 高齢者と栄養. 第4回日本臨床スポーツ栄養学会. 2014.10.18, 東京
- 5) 小川純人, 小島太郎, 秋下雅弘: [シンポジウム] 高齢者外来におけるメンズヘルスと老年・代謝疾患. 第14回日本Men's Health医学会. 2014.9.28, 大阪
- 6) 小川純人: [シンポジウム] サルコペニアと骨粗鬆症. 第32回日本骨代謝学会学術集会. 2014.7.26, 大阪
- 7) 小川純人: [Hot Topics] 肥満症と認知症. 第34回日本肥満学会. 2013.10.11, 東京
- 8) Ogawa, S: [シンポジウム] Risk assessment and prevention of falls in elderly. 13<sup>th</sup> annual meeting of the Korean Society of Osteoporosis. 2012.10.21, Korea
- 9) Ogawa, S: [シンポジウム] Biomarkers of functional decline in elderly. 12<sup>th</sup> Japan-Korea Joint Symposium in geriatrics. 2012.6.28, June 28, 2012, 東京

[図書] (計9件)

1. 小川純人:サルコペニアと骨代謝. 医学のあゆみ. 2014, 248:723-726.
2. 小川純人:サルコペニアと骨代謝異常. 実験医学. 2014, 32:158-163.
3. 小川純人:サルコペニア・フレイルと性ホルモンとの関連. Geriatric Medicine 2014, 52:349-352.
4. 小川純人, 秋下雅弘:サルコペニア. 医学のあゆみ 2014, 249:468.
5. 小川純人:サルコペニアと高齢者肺炎の関 係 . Geriatric Medicine 2014, 52:1307-1310.
6. 小川純人:高齢者におけるサルコペニア. 栄養 2014, 31:29-31.
6. 小川純人:高齢者の虚弱と宇宙医学への応用. 日本抗加齢医学会雑誌 2013, 9:60-64.
7. 小川純人:加齢性サルコペニアの分子メカニズムと老化関連代謝疾患. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2013, 37:120-125.
8. 小川純人:サルコペニア. 高齢者の転倒予防ガイドライン, 2012, p91-95, メジカルビュー社
9. 小川純人:栄養バランス. 高齢者の転倒予防ガイドライン, 2012, p112-116, メジカルビュー社

[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・准教授  
研究者番号 : 20323579

### (2) 研究分担者

大田 秀隆 (OTA HIDETKA)  
東京大学・医学部附属病院・特任講師  
研究者番号 : 20431869

### (3) 連携研究者

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