

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04800

研究課題名(和文)エイジングドミノ理論に基づくフレイルの病態解明と治療法の探索

研究課題名(英文) Investigation of pathological mechanism and therapeutic strategies of frailty based on AgingDomino theory

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：フレイルの基盤を成す臓器老化の過程には階層構造が存在することが想定され、その構造を明らかにすることで、フレイルと老年症候群の予防や治療戦略へつなげることが本研究の目的である。研究の結果、血管をフレイル関連臓器の上流臓器と捉えた階層構造を示し、その機序に慢性炎症を軸とした炎症波及・拡大が寄与することを明らかにした。具体的には、自然老化マウスや老化促進マウスを用いた検討により、血管炎症の誘導が脳・神経や骨格筋の加齢変化と機能低下を加速することがわかった。また血管炎症がIL-6などの血中炎症性サイトカインを上昇させることで炎症制御機構の破綻を介した下流臓器への炎症波及・拡大機序が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Based on AgingDomino theory that indicates hierarchical relationship in the process of cell/tissue aging leading frailty, the hypothesis of this study was that unraveling this relationship could innovate the preventive and therapeutic strategies of frailty or aging-related diseases. Especially, in this study, we found vascular aging is an upstream trigger for aging of other frailty-related cell/tissue and mechanistically, found that expansion of inflammation causes this relationship. In detail, in normal aging or senescence accelerated mice, vascular inflammation promoted aging-dependent changes or dysfunction of skeletal muscle and brain tissue. Also, enhancement of circulating inflammatory cytokines (e.g. IL-6) by vascular inflammation leads to exaggerated inflammatory response in downstream tissue through perturbation of systemic inflammatory regulation.

研究分野：老年医学

キーワード：フレイル 階層構造 老化 慢性炎症 大動脈瘤

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者においてフレイルとは、加齢に伴い生体の予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、要介護状態に陥りやすくなった状態であり、身体、精神・心理、社会的側面から成る老年医学の特徴を包括的に凝縮した概念である。

(2) フレイルの発生基盤となるのが全身の各臓器・細胞にみられる老化である。遺伝素因、環境因子など様々な要因により老化が進みフレイルを規定すると考えられるが、老化プロセスの各要素には、“エイジングドミノ”とも呼ぶべき階層構造が存在することが想定される。この概念は、最初に遺伝子や分子レベルの一つのピースが倒れることで臓器レベルまで、次々とピースが倒れて老化が進み、フレイルから老年病、さらには老年症候群、要介護状態に至る連鎖の過程（適応破綻と病的老化）をモデル化したものである。このように、エイジングドミノ理論に基づいてフレイルおよび加齢適応破綻の分子機構を理解することは、老年病、老年症候群克服のためにも不可欠であり、健康長寿の達成に極めて重要と考えられる。

2. 研究の目的

(1) フレイルの基盤は全身老化であり、その過程には、多要因が織り成す階層構造が存在すると想定される。フレイル形成に中心的役割を果たす因子を解明し、フレイルと老年症候群の予防・治療法の探索へと道筋を付けることが本研究の目的である。

(2) 特に血管、脳・神経、骨格筋といったフレイル関連臓器の老化の階層関係を血管炎症を上流因子と想定し、特に慢性炎症に着目して、フレイル関連臓器へ炎症が波及・拡大する機序を明らかにすることでフレイル発症の階層構造を明確にする。具体的にはフレイル関連臓器の老化に関わる炎症性細胞の役割や炎症性サイトカイン、性ホルモンを含む老化関連因子の役割を網羅的に検討し、臓器炎症の分子機序を明らかにする。さらに、中核因子の同定や制御を試み、フレイルの連鎖を断ち切る治療戦略につなげることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 自然老化および老化促進マウスを用いて、加齢に伴うフレイル関連臓器の炎症・老化形質およびフレイルの発症を継時的に観察し、その階層関係や炎症拡大・波及の機序を検討した。

(2) 血管炎症誘導マウスモデルを用いて、血管炎症による脳・神経および骨格筋の炎症・老化や機能に及ぼす影響を形態学的、病理組織学的、血清学的に解析・評価した。血管炎症が全身の炎症制御機構の破綻へつながる発端となり、脳・神経および骨格筋へ炎症が波及・拡大する構造を想定し、脳・神経

および骨格筋に浸潤する外因性のマクロファージ及びミクログリアなどの内在性炎症性細胞の局在や形質、炎症性サイトカインの分泌、臓器細胞の炎症に対する応答シグナル経路を検討した。さらに、自然老化マウスや血管炎症誘導マウスでフレイルの発症や進行に寄与する炎症関連因子を網羅的に探索し、標的となる炎症関連制御因子の同定や制御方法の開発に展開した。

4. 研究成果

(1) 加齢に伴う臓器老化の階層構造について老化マウスと疾患モデルマウスを用いて検討した。特に筋骨格系と脳神経系の階層関係に注目し、自然老化の若齢（2~3ヶ月）、中齢（12ヶ月）、老齢（24ヶ月）のマウスを用いて行動観察を行った。運動能力や筋力についてはロータロッド試験、グリップストレングステストを用いて評価、また、学習能力についてはモリス水迷路試験で評価を行った。その結果、運動能力や筋力は若齢に比べ、中齢と老齢マウスにおいて低下しているのに対して（図1A）、学習能力は老齢マウスのみ低下していることが分かった（図2A）。これらの結果から、マウスの自然老化では、身体的フレイルから精神的フレイルへと段階的に進行することが明らかになった。さらに、骨格筋と海馬の形態学的、病理組織学的な評価を行った結果、骨格筋では加齢に伴い筋線維数の低下とともに筋線維の間質拡大や脂肪化が進行することが分かった（図1B）、海馬では加齢に伴う神経細胞数の低下とIBA1とMHCII二重陽性の活性化ミクログリア数が増加することが明らかになった（図2B）。

図1. 加齢に伴う骨格筋の運動能力の低下と形態的な変化

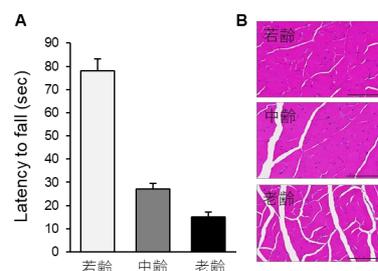
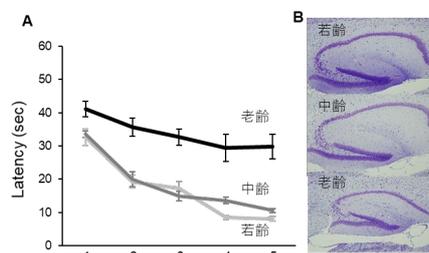


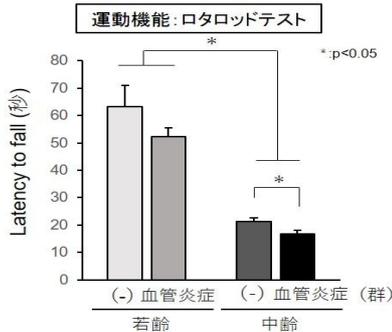
図2. 加齢に伴う学習能力の低下と海馬の形態的な変化



(2) 次に、血管老化が筋骨格系と脳神経系の老化に影響を及ぼす上流因子であるかについて検討した。若齢（2~3ヶ月）と中齢（12ヶ月）マウスを用いて、大動脈瘤を誘導し、

運動能力および筋力（ロータロッド試験およびグリップストレングステスト）、学習能力（モリス水迷路試験）を評価した。その結果、若齢マウスにおいては大動脈瘤の誘導により、運動能力および筋力が sham 処置マウスに比べて有意に低下したが、学習能力においては有意な差はなかった。一方、中齢マウスの大動脈瘤誘導群では sham 処置マウスに比べて運動能力および筋力と学習能力いずれも有意な低下が認められた（図 3、4A）。したがって、血管炎症・老化は筋骨格系のフレイルおよび脳・神経系のフレイルを加速する上流因子になりうるということが分かった。

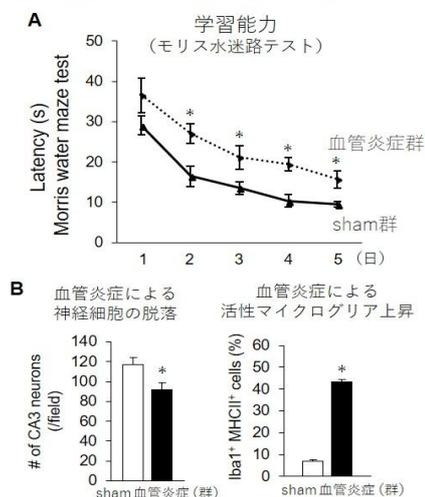
図3. 血管炎症による身体機能の低下



(3) 中齢マウスの大動脈瘤誘導により学習能力低下が認められた群において、海馬の形態学的、病理組織学的な評価を行った結果、神経細胞数の低下と IBA1 と MHCII 二重陽性の活性化ミクログリア数が増加することが明らかになった（図 4B）。この結果から、血管炎症が神経炎症の惹起につながった可能性が示唆され、さらに、マクロファージとミクログリアとの相互作用も示唆された。

(4) 認知機能障害を呈する老化促進マウス SAM (senescence accelerated mouse) P8 を用いて、ここまでに明らかにした脳・神経の加齢変化や血管炎症による老化促進作用を踏まえて、血管炎症が脳・神経老化および機能低下を促進する機序を追求した。その結果、SAMP8 マウスに血管炎症を誘導すると sham

図4. 血管炎症による神経老化と学習能力の低下



処置群に比べて、血中 IL-6 や GM-CSF の濃度が上昇することがわかった。また自然老化マウスにおいても、加齢に伴い血中 IL-6 や GM-CSF が増加傾向であることを明らかにした。さらに SAMP8 マウスにおいては血中 IL-6 の濃度と学習能力が負の相関関係にあることも分かり、血管炎症による血中 IL-6 や GM-CSF の上昇が脳・神経の炎症や老化に関わる可能性が示唆された。我々が以前報告した血管炎症による血中マクロファージ数の増加や GM-CSF がマクロファージから分泌される結果を踏まえると、血管炎症から脳・神経の炎症・老化への作用には血中炎症性サイトカインによる直接的な作用とともに、マクロファージをはじめとする炎症性細胞の活性化を介した間接的な作用、またマクロファージとミクログリアとの相互作用も関与する可能性が示唆された。

(5) 性ホルモン、特にアンドロゲンが臓器老化や老化の連鎖を阻止する中核因子であるかについても検討した。精巣摘出处置を行った野生型マウスに大動脈瘤の誘導モデルを組み合わせるとテストステロン低下に伴い大動脈瘤の形成と進行が顕著になることが明らかとなり、性ホルモンの血管老化抑制作用が示された。その機序として血管病変にマクロファージの浸潤が認められることや大動脈において炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1 β 、TNF α) の発現が上昇していることがわかった。さらに、精巣摘出处置後大動脈瘤を誘導したマウス群において、テストステロンを補充すると瘤の形成が抑制された。大動脈での炎症性サイトカインの発現抑制とマクロファージの浸潤を抑制することによる抑制作用である機序を明らかにした。

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 24 件、すべて査読有)

1. Akiyoshi T, Ota H, Iijima K, Son BK, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita MA: novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis*. 2016;244:51-8.
2. Ota H, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M: Protective effects of NMDA receptor antagonist, memantine, against senescence of PC12 cells: A possible role of nNOS and combined effects with donepezil. *Exp Gerontol*. 2015;72:109-16.
3. Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Ouchi Y, Akishita M: Favorable effect of sympathetic nervous activity on rehabilitation outcomes in frail elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:799.
4. Yamada Y, Eto M, Ito Y, Mochizuki S, Son BK, Ogawa S, Iijima K, Kaneki M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y: Suppressive Role of PPAR γ -Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One*. 2015;10:e0136597.

5. Ishii S, Ogawa S, Akishita M: The State of Health in Older Adults in Japan: Trends in Disability, Chronic Medical Conditions and Mortality. *PLoS One*. 2015;10:e0139639.
 6. Son BK, Sawaki D, Tomida S, Fujita D, Aizawa K, Aoki H, Akishita M, Manabe I, Komuro I, Friedman SL, Nagai R, Suzuki T: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is required for aortic dissection/ intramural haematoma. *Nat Commun*. 2015;6:6994.
 7. Kuroda A, Tanaka T, Hirano H, Ohara Y, Kikutani T, Furuya H, Obuchi SP, Kawai H, Ishii S, Akishita M, Tsuji T, Iijima K: Eating alone as social disengagement is strongly associated with depressive symptoms in Japanese community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:578-85.
 8. Hanaoka Y, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Ishii M, Nagase T, Kurihara H, Akishita M, Ouchi Y: In Vitro and In Vivo Anticancer Activity of Human β -Defensin-3 and Its Mouse Homolog. *Anticancer Res*. 2016;36:5999-6004.
 9. Nanao-Hamai M, Son BK, Hashizume T, Ogawa S, Akishita M: Protective effects of estrogen against vascular calcification via estrogen receptor α -dependent growth arrest-specific gene 6 transactivation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;480:429-35.
 10. Ishii S, Chang C, Tanaka T, Kuroda A, Tsuji T, Akishita M, Iijima K: The Association between Sarcopenic Obesity and Depressive Symptoms in Older Japanese Adults. *PLoS One*. 2016;11:e0162898.
 11. Tamiya H, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M: Rigid Cooperation of Per1 and Per2 proteins. *Sci Rep*. 2016;6:32769.
 12. Shibasaki K, Yamada S, Ouchi Y, Akishita M, Ogawa S: Effect of Rehabilitation on Recovery of Sympathetic Nervous Activity Measured According to Heart Rate Variability in Frail Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:e15-6.
 13. Niimi A, Suzuki M, Yamaguchi Y, Ishii M, Fujimura T, Nakagawa T, Fukuhara H, Kume H, Igawa Y, Akishita M, Homma Y: Sleep Apnea and Circadian Extracellular Fluid Change as an Independent Factor for Nocturnal Polyuria. *J Urol*. 2016;196:1183-9.
 14. Akiyoshi T, Ota H, Iijima K, Son BK, Kahyo T, Setou T, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita MA: novel organ culture model of aorta for vascular calcification. *Atherosclerosis*. 2016;244:51-8
 15. Kojima T, Shimada K, Terada A, Nishizawa K, Matsumoto K, Yoshimatsu Y, Akishita M: Association between polypharmacy and multiple uses of medical facilities in nursing home residents. *Geriatrics and Gerontology Int*. 2016;16:770-1
 16. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, Takeya Y, Isaka Y, Rakugi H, Sudo N, Arai H, Aoki H, Horie S, Ishii S, Iwasaki K, Takayama S, Suzuki Y, Matsui T, Mizokami F, Furuta K, Akishita M: Screening Tool for older Person's Appropriate Prescriptions in Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly. *Geriatrics and Gerontology Int*. 2016;16:983-1001.
 17. Chen LK, Arai H, Chen LY, Chou MY, Djauzi S, Dong B, Kojima T, kwon KT, leong HN, Leung EM Liang CK, Liu X, Mathai D, Pan JY, Peng LN, Poblete ER, Poi PJ, Reid S, Tantawichien T, Won CW: Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infectious Disease*. 2017;17:213.
 18. Ishii S, Umeda-Kameyama Y, Akishita M: Brain Health: A Japanese viewpoint. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:455.
 19. Ishii M, Yamaguchi Y, Isumi K, Ogawa S, Akishita M: Transgenic Mice Overexpressing Vitamin D Receptor (VDR) Show Anti-Inflammatory Effects in Lung Tissues. *Inflammation*. 2017;40:2012-9.
 20. Tanaka T, Takahashi K, Akishita M, Tsuji T, Iijima K: "Yubi-wakka" (finger-ring) test: A practical self-screening method for sarcopenia, and a predictor of disability and mortality among Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2018;18:224-32.
 21. Yakabe M, Ogawa S, Ota H, Iijima K, Eto M, Ouchi Y, Akishita M: Inhibition of interleukin6 decreases atrogenic expression and ameliorates tail suspension-induced skeletal muscle atrophy. *PLoS One*. 2018;13:e0191318.
 22. Umeda-Kameyama Y, Ishii S, Kameyama M, Kondo K, Ochi A, Yamasoba T, Ogawa S, Akishita M: Heterogeneity of odorant identification impairment in patients with Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2017;7:4798.
 23. Kidana K, Tatebe T, Ito K, Hara N, Kakita A, Saito T, Takatori S, Ouchi Y, Ikeuchi T, Makino M, Saido TC, Akishita M, Iwatsubo T, Hori Y, Tomita T: Loss of kallikrein-related peptidase 7 exacerbates amyloid pathology in Alzheimer's disease model mice. *EMBO Mol* 2018 (ePub ahead of print).
 24. Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, Kikutani T, Watanabe Y, Ohara Y, Furuya H, Tsuji T, Akishita M, Iijima K: Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018 (ePub ahead of print).
- 〔学会発表〕(計 30 件)
1. 秋下雅弘 (シンポジウム): 高齢者の周術期循環管理．循環器系の加齢変化と老年症候群．日本麻酔科学会学術集会，神戸 2015.5.29.
 2. 秋下雅弘 (シンポジウム): 新しい高齢者の定義．老年疾患の時代推移：有病率は高齢期へシフトしているか．日本老年学会総会，横浜 2015.6.12.
 3. 秋下雅弘 (特別講演): 我が国の健康寿命とフレイル：課題と展望．日本 Men's Health 医学会総会，埼玉 2015.9.4.
 4. 秋下雅弘 (シンポジウム): JSH2014 推奨グレード C1: 現状と今後への課題．認知症を見据えた降圧治療：予防効果と認知症患者へのアプローチ．日本高血圧学会

- 総会, 松山 2015.10.10.
5. Akishita M (Lecture): How the Asian Consensus for Sarcopenia Diagnosis Improves Research of Sarcopenia. 1st Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. Taipei, Taiwan 2015.11.13.
 6. 秋下雅弘(シンポジウム): 内部機能の再生と腎臓リハビリテーション: 高齢者・CKDにおけるフレイル、サルコペニアの病態解明と予防・治療法. 日本腎臓リハビリテーション学会学術集会, 岡山 2016.3.26.
 7. Ishii S, Ogawa S, Kojima T, Iijima K, Kozaki K, Toba K, Akishita M: Recent sex-and age-specific changes in disability, chronic medical conditions and mortality in Japanese older adults. American Geriatric Society Annual meeting (国際学会)、カルフォルニア 2016.5.19
 8. 小島太郎、鈴木裕介、竹屋泰、松井敏史、富田尚希、葛谷雅文、神崎恒一、楽木宏実、荒井啓行、秋下雅弘: 高齢入院患者における薬物有害事象の危険要因の包的検討(第2報)、第58回日本老年学会学術集会、金沢 2016.6.8.
 9. 小島太郎、秋下雅弘: 高齢者薬物療法における医師・薬剤師協働の構築へ向けて高齢者の薬物有害事象 overview一、第58回日本老年医学会学術集会、金沢 2016.6.8.
 10. 石井伸弥、亀山祐美、宮尾益理子、秋下雅弘: 高齢者の聴力低下危険因子としての生活習慣および生活習慣病、抗加齢医学会年次学術集会、横浜 2016.6.10.
 11. 孫輔卿:[シンポジウム]テストステロンの抗血管老化作用第16回日本抗加齢医学会. 横浜 2016.6.12.
 12. 孫輔卿、小川純人、秋下雅弘: テストステロン低下による大動脈瘤形成の促進と炎症の関与-精巣摘出マウスを用いた検討- 第59回日本老年学会. 名古屋 2017.6.16.
 13. 秋下雅弘(講演): バランスの良い老化とは. 日本女性薬剤師会学術講演会、東京、2016.6.19.
 14. Akishita M (Lecture): Role of sex hormones in cardiovascular disease: implication for drug development. International and Interdisciplinary Symposium 2016 "Towards a New Era of Cardiovascular Research" (ISC2016). Tokyo 2016.7.12.
 15. Son BK, Ogawa S, Akishita M. Testosterone deficiency promotes development of abdominal aortic aneurysm in mice. ISC 2016 「新時代の循環器研究を考える」医工連携シンポジウム、東京 2016.7.13.
 16. 孫輔卿、小川純人、秋下雅弘. Testosterone deficiency proceeds abdominal aortic aneurysm through exuberant inflammation. 第48回日本動脈硬化学会、東京 2016.7.15.
 17. Son BK, Ogawa S, Akishita M. Effects of testosterone deficiency on development of abdominal aortic aneurysm 10th APSAVD (Asian-Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease). 東京. 2016.7.15
 18. 小島太郎: 高齢者高血圧の病態と治療「高齢者の高血圧と転倒」、第34回日本高血圧学会学術集会、仙台 2016.9.30.
 19. Kojima T, Akishita M: Falls prevention strategies in Asia. Polypharmacy and falls, 第12回欧州老年医学会(国際学会)、リスボン 2016.10.5.
 20. 秋下雅弘(特別講演): 超高齢社会と生活習慣病. 日本成人病(生活習慣病)学会学術集会、東京 2017.1.15.
 21. 秋下雅弘(特別講演): フレイルやポリファーマシー、高齢者の定義見直し等について. 日本老年脳神経外科学会、東京 2017.4.21.
 22. Hashizume T, Son BK, Nanao-Hamai M, Ogawa S, Akishita M: Characteristics of age-related skeletal muscle decline and cognitive impairment in mouse: Influence of vascular inflammation. International conference on frail & sarcopenia research (ICFSR), Barcelona 2017.4.27.
 23. 秋下雅弘(教育講演): 動脈硬化性疾患と性ホルモン. 日本動脈硬化学会学術集会、広島 2017.7.6
 24. 孫輔卿、小川純人、秋下雅弘: 低テストステロンによる大動脈瘤形成と炎症の関与-精巣摘出マウスを用いた検討. 第49回日本動脈硬化学会. 広島 2017.7.7.
 25. Son BK, Ogawa S, Akishita M. Preventive effects of testosterone on development of abdominal aortic aneurysm. 21st International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) World Congress. San Francisco 2017.7.25
 26. 橋詰剛、孫輔卿、濱井道子、小川純人、秋下雅弘: 大動脈瘤による認知機能低下への影響-炎症制御破綻を介した作用-. 第8回日本脳血管・認知症学会. 東京 2017.8.5.
 27. Akishita M (Plenary lecture): Sex, Aging and Cognitive Decline. 8th Congress of the International Society for Gender Medicine. Sendai 2017.9.15
 28. Son BK, Ogawa S, Akishita M: Preventive effects of testosterone/androgen receptor against the formation of abdominal aortic aneurysm in mice. 8th Congress of the International Society for Gender Medicine. Sendai 2017.9.15
 29. 秋下雅弘(育講演): 循環器系の加齢とフレイル. 日本心臓病学会学術集会、大阪 2017.9.29
 30. 孫輔卿、小川純人、秋下雅弘: 大動脈瘤形成に対するテストステロンの抑制作用と炎症の制御-精巣摘出マウスを用いた検討-. 第8回テストステロン研究会. 東京 2017.10.7.
- {図書}(計 0 件)
- {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：
出願年月日：
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

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

(2) 研究分担者

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

小島 太郎 (KOJIMA TARO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：40401111

石井 伸弥 (ISHII SINYA)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：80710996

孫 輔卿 (SON BOKYUNG)
東京大学・高齢社会総合研究機構・特任助教
研究者番号：20625256