

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08898

研究課題名(和文) 炎症老化を介したサルコペニア発症進展機構の解明と予防的応用

研究課題名(英文) Involvement of inflammaging in pathophysiology and regulation of sarcopenia during aging process

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、サルコペニアの病態と制御に関して炎症老化制御の観点から解明する事を中心に、薬剤や栄養等の介入によるサルコペニア制御の可能性を検討した。漢方薬と同成分の中には性ホルモン様作用、抗炎症効果を有する可能性が示され、その一部について抗炎症効果を主にin vitroで検討した。また、骨格筋系培養細胞を用いてビタミンD、漢方薬成分等を介した筋蛋白分解制御作用の可能性について遺伝子レベルでの解析を主体に検討を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, involvement of inflammaging in pathophysiology and regulation of sarcopenia during aging process was studied. It was suggested that some of the Kampo medicines and its elements might possess sex hormone-like agonistic effects and effects on inflammatory regulation, further suggesting that these compounds might improve skeletal muscle property including inhibition of muscle degradation.

研究分野：医歯薬学

キーワード：サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

高齢者において、虚弱（フレイル）の重要な要素として加齢性筋肉減少症（サルコペニア）が知られており、サルコペニアを早期に察知し予防対策や介入を行うことは重要である。その一方でサルコペニアの発症・進展と慢性炎症および老化を基盤とした inflammaging (inflammation+aging) との関連性やサルコペニアの予防・治療基盤については、その病態、分子メカニズムを含め未だ十分に説明が進んでいない。

2. 研究の目的

本課題では、サルコペニアの病態とその制御アプローチに関して、炎症老化制御 inflammaging (inflammation+aging) の観点から明らかにすることを中心として、薬剤（漢方薬、核内受容体リガンドなど）や運動、栄養（アミノ酸など）をはじめとする各介入・導入によるサルコペニア制御の可能性を検討し、介護予防や老年疾患の予防・治療に向けた基盤構築を目指す。

3. 研究の方法

炎症老化を介したサルコペニアの発症・進展機構および薬剤・運動・栄養・遺伝子などを介した炎症老化およびサルコペニア制御の可能性を明らかにするため、加齢に伴う骨格筋レベルでの炎症変化、ならびにビタミンD、漢方薬、アミノ酸などによる骨格筋での抗炎症・老化作用、筋蛋白分解抑制作用について遺伝子レベル、転写調節レベルで解析する。その際、In vitro 実験系として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、定量的PCR法やレポーターアッセイ等による遺伝子・転写制御レベルでの解析を進める。また、後肢懸垂マウスなどを用いて、ビタミンD、漢方薬、アミノ酸などによる抗炎症作用、サルコペニア抑制作用に

関して表現型や骨格筋レベルでの組織変化等について解析を進める。

4. 研究成果

培養細胞系を用いて定量的PCR法による発現解析を行い、一部の核内受容体リガンド（ビタミンD等）や漢方薬、アミノ酸代謝物に、炎症性応答遺伝子群に対する発現抑制作用が認められる可能性が示された。漢方薬の一部やその生薬成分の中には性ホルモン様作用、抗炎症効果を有する可能性が示された。また、骨格筋系培養細胞を用いてLPS (Lipopolysaccharide) などの添加に対するビタミンD、性ホルモン、分岐鎖アミノ酸代謝物のほか、漢方薬抽出物・生薬成分などを介した炎症老化制御や筋蛋白分解抑制作用の可能性について遺伝子レベルでの解析を中心に検討を行った。上記薬剤の中には、Murf1、Atrogin-1をはじめとする筋蛋白分解に関与する遺伝子群の抑制作用を有する可能性が示唆され、サルコペニアの予防・治療に有用である可能性が示された。

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23件)

1. Mori T, Fujishima I, Wakabayashi H, Oshima F, Itoda M, Kunieda K, Kayashita J, Nishioka S, Sonoda A, Yoshitoshi Kuroda Y, Yamada M, Ogawa S. Development and reliability of a diagnostic algorithm for sarcopenic dysphagia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle Clinical Reports* (in press)
2. Ishii M, Yamaguchi Y, Nakamura T, Ogawa S, Akishita M. Vitamin D receptors play a crucial role for the anti-inflammatory effects in the

- pathogenesis of COPD. **Inflammation** (*in press*)
3. Yakabe M, Ogawa S. Diabetes and Frailty. **Diabetes and Aging-related Complications**. Springer, Heidelberg (*in press*)
 4. Yamaguchi Y, Mori H, Ishii M, Yamaguchi K, Iijima S, Ogawa S, Akishita M. The longitudinal changes of elderly patients' wishes about artificial nutrition and hydration during end-of-life care: A pilot study in single hospital. **Geriatr. Gerontol. Int.** (*in press*)
 5. Takumida H, Yakabe M, Marumoto K, Shibasaki K, Kameyama Y, Urano T, Mano T, Mori H, Hayashi A, Ikemura M, Ogawa S, Akishita M. A 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease. **Geriatr. Gerontol. Int.** (*in press*)
 6. 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 disease. **Sci Rep.** 7:4798,2017 (査読有)
 7. Akiyoshi T, Ota H, Iijima K, Son BK, Kahyo T, Setou M, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M. A novel organ culture model of aorta for vascular calcification. **Atherosclerosis** 244:51-58,2016 (査読有)
 8. Koshino S, Hamaya H, Ishii M, Kojima T, Urano T, Yamaguchi Y, Ogawa S, Morita S, Koya J, Nakamura F, Kurokawa M, Akishita M. Efficacy of fine-needle aspiration cytology in the treatment of primary thyroid lymphoma for the elderly. **J Am Geriatr Soc** 64:e52-53,2016 (査読有)
 9. Shibasaki K, Yamada S, Ouchi Y, Akishita M, Ogawa S. The effect of the rehabilitation on the recovery of the sympathetic nervous activity measured by heart rate variability in frail elderly. **J Am Geriatr Soc** 64:e15-16,2016 (査読有)
 10. Tamiya H, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M. Rigid Cooperation of Per1 and Per2 proteins. **Sci Rep.**6:32769,2016 (査読有)
 11. Nanao-Hamai M, Son BK, Hashizume T, Ogawa S, Akishita M. Protective effects of estrogen against vascular calcification via estrogen receptor -dependent growth arrest-specific gene 6 transactivation. **Biochem Biophys Res Commun.** 480:429-435,2016 (査読有)
 12. Yamaguchi Y, Mori H, Ishii M, Okamoto S, Yamaguchi K, Iijima S, Ogawa S, Ouchi Y, Akishita M. Interview- and questionnaire-based surveys on elderly patients' wishes about artificial nutrition and hydration during end-of-life care. **Geriatr. Gerontol. Int.** 16:1204-1210, 2016 (査読有)
 13. Ogawa S, Yakabe M, Akishita M. Age-related sarcopenia and its pathophysiological bases. **Inflamm Regen.** 36:17,2016 (査読有)
 14. Yakabe M, Ogawa S, Ota H, Iijima K, Eto M, Ouchi Y, Akishita M: Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate inhibits lipopolysaccharide-induced interleukin-6 expression by increasing protein phosphatase-1alpha expression. **Biomedical Sciences**

- 1:1-5,2015 (査読有)
15. Nanao M, Kojima T, Yamaguchi Y, Ogawa S, Akishita M. An elderly man with rapidly progressive depression and ADL decline: case report of late-onset hypogonadism syndrome. **Geriatr. Gerontol. Int.** 15:1098-1099,2015 (査読有)
 16. Tamiya H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Ogawa S, Akishita M: Hypnotics and the occurrence of bone fractures in hospitalized dementia patients: a matched case-control study using a national inpatient database. **PLOS ONE**10:e0129366,2015 (査読有)
 17. Yakabe M, Ogawa S, Akishita M: Clinical manifestations and pathophysiology of sarcopenia. **Biomedical Sciences** 1:10-17,2015 (査読有)
 18. 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 α -regulated endothelial nitric oxide synthase in adipocyte lipolysis. **PLOS ONE** 10:e0136597,2015 (査読有)
 19. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Ogawa S, Kawano H, Tanaka S. Association between dementia and postoperative complications after hip fracture surgery in the elderly: analysis of 87,654 patients using a national administrative database. **Arch. Orthop. Trauma Surg.** 135:1511-1517,2015 (査読有)
 20. 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**10:e0139639,2015 (査読有)
 21. 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.** 72:109-116,2015 (査読有)
 22. 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.** 16:799e7-799e12,2015 (査読有)
 23. Tamiya H, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Akishita M, Ogawa S. Comparisson of short-term mortality and morbidity between parenteral and enteral nutrition for adults without cancer: a propensity-matched analysis using a national inpatient database. **Am J Clin Nutr.** 102:1222-1228,2015 (査読有)
- [学会発表](計7件)
1. 小川純人：糖尿病診療に必要な知識 高齢者のフレイル・サルコペニアと糖尿病管理．第52回糖尿病学の進歩、2018年
 2. 小川純人：性差をふまえた内分泌・代謝疾患 骨粗鬆症・サルコペニアとその性差．第11回日本性差医学・医療学会学術集会、2018年
 3. 小川純人：フレイル・サルコペニアに対する栄養薬理学的アプローチ．第1回日本老年薬学会学術大会、2017年
 4. 小川純人：サルコペニアの定義・診断・疫学．第4回日本サルコペニア・フレイル学会大会、2017年
 5. 小川純人：認知症・フレイルを考慮した骨粗鬆症治療．第19回骨粗鬆症学会、2017年

6. 小川純人：サルコペニア予防に向けた栄養・運動. 第 30 回日本老年学会総会、2017 年

7. 小川純人：身体疾患や多剤併用の観点から. 第 32 回日本老年精神医学会、2017 年

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

(4)研究協力者

()