

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02726

研究課題名(和文)血管炎症を標的とした新しいフレイルの病態解明

研究課題名(英文)Unraveling novel pathological mechanism of frailty targeting vascular inflammation

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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴うフレイルの発症には慢性炎症を軸とした階層構造が想定される。本研究では血管を上流として、血管細胞死が主導する炎症機序解明から下流臓器への炎症波及・拡大機序を明らかにすることを目的とする。研究成果として、血管平滑筋細胞のアポトーシスがIL-1などの炎症性因子の発現上昇と関係すること、さらに血管炎症が主体の大動脈瘤モデルでは高リン負荷、性ホルモン低下などの老化促進要因が、アポトーシスおよび炎症を誘導し、病態を悪化させることが分かった。さらに、血管炎症から海馬での活性マイクログリアの増加や骨格筋での筋重量の低下、骨密度の低下傾向の結果は、血管を上流としたフレイル病態進行の構造を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化基盤である慢性炎症からフレイル病態機序を明らかにすることは、フレイル予防・診断及び治療の戦略策に一助となる。

研究成果の概要(英文)：Hierarchical relationship between aging and dysfunction of frailty-related tissues might exist via chronic inflammation. In this study, we aimed unravelling the mechanism of this hierarchical relationship focusing on vascular inflammation, as an upstream trigger of chronic inflammation. Furthermore, apoptosis of vascular cells is one of important phenomenon increasing inflammation.

Our results show that in vitro apoptosis of vascular cell was associated with IL-1 upregulation and in vivo inflammation-derived aneurysm formation was enhanced by aging factors such high phosphate or deficiency of sex hormone through apoptosis and inflammation. Furthermore, aneurysm caused increase in activated microglia in hippocampus and decrease in muscle mass and bone mineral density in skeletal muscle, which suggests hierarchical structure started from vascular disease to frailty-related tissues including hippocampus and skeletal muscle.

研究分野：老年医学

キーワード：血管炎症 フレイル 階層構造 老化 大動脈瘤

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 加齢に伴うフレイルの発症には慢性炎症を軸とした階層構造が想定され、上流となる臓器の炎症が下流の臓器へと炎症反応を波及・拡大し、最終的には臓器の老化や機能低下を引き起こすことが考えられる。

(2) 血管炎症は血管老化の重要な要因であり、心血管疾患の発症・進行のみならずサルコペニアや認知機能障害を誘導することから、血管炎症を上流とした炎症の波及・拡大機序を明らかにすることがフレイルの発症機序を解明するのに重要であることが示唆された。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究は血管細胞のアポトーシスやネクローシスが主導する炎症惹起機序を明らかにすることで炎症に対する血管細胞の主体的な役割および血管老化の新規機序を解明することを目的とする。

(2) 血管炎症による血中炎症性サイトカインなどの炎症誘導因子の変動や炎症細胞の分布および形質変化を検討し、下流臓器特異的な炎症の波及・拡大機序を明らかにすることを目的とし、骨格筋、脳・神経といったフレイル関連臓器の炎症を反映するバイオマーカー、さらにサルコペニアや認知機能障害の予防・治療につなげる中核炎症因子を同定することを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 血管細胞のアポトーシスが炎症を引き起こす機序を明らかにするために、第一、培養系血管平滑細胞を用いて、リン刺激によるアポトーシス誘導と炎症性サイトカインやケモカインの発現上昇の関係を検討した。次に、血管炎症のモデル動物を用いて、血管炎症誘導により変動する炎症誘導因子を網羅的に検討した。さらに、高リンおよび性ホルモン低下などの老化促進条件が血管のアポトーシス、炎症、病態に与える影響を組織学的および分子生物学的に検討した。

(2) 血管炎症を上流としたフレイル関連臓器への影響については、具体的に脳・神経の場合は海馬における炎症、学習機能への影響を、骨格筋の場合はヒラメ筋(遅筋)、腓腹筋(速筋)の重量、骨密度への影響を組織学的および分子生物学的に検討した。

### 4. 研究成果

(1) 培養血管平滑筋細胞を用いて、血管老化病態における血管細胞のアポトーシスが炎症を惹起する分子機序を検討した。具体的には高リン刺激によるアポトーシスが血管石灰化を引き起こす培養系モデルを確立し、アポトーシスのシグナル経路と炎症性サイトカインやその受容体の発現を網羅的に検討した。その結果、IL-1、colony stimulating factor (CSF2) などが高リン刺激下の血管平滑筋細胞で発現が上昇し、アポトーシスとの関連を示した。さらに、inflammasome との関連も確認するため、関係因子である NLRP や ASC、IL-18 の発現を検討したが、高リン刺激による影響は認められなかった。

(2) 動物実験系では血管炎症が主体である大動脈瘤(塩化カルシウム+アンジオテンシンIIの持続投与)動物モデルを用いて、12週間の高リン食が正常リン食と比べて、大動脈瘤の形成を促進するとともに大動脈中膜の石灰化を誘導することが分かった(図1)。さらに、高リン食により、大動脈での pAkt の発現低下、Caspase3 の発現上昇のアポトーシスシグナル経路の活性化が認められた(図1)。また高リン食による大動脈瘤形成の促進には F4/80 および IL-1 の発

現の上昇も認められた。これらの結果から高リン食による大動脈瘤の形成促進は、(1)の培養系の結果を踏まえて、血管細胞のアポトーシスと炎症惹起の関係を検討できる動物モデルとして新たに確立できた。

(3) テストステロンには心血管保護作用があり、加齢に伴うテストステロンの低下は血管病態を発症・悪化させる要因であることから、大動脈瘤におけるテストステロン欠乏の影響およびアポトーシスとの関係を検討した。具体的には精巣摘出を行ったうえで大動脈瘤を誘導し、テストステロン欠乏の影響を検討した結果、大動脈での pAkt 発現の低下 (アポトーシス) と IL-1b、IL-6 など炎症性サイトカイン発現の上昇、血中 IL-6 の上昇、さらに大動脈瘤形成が促進されることが明らかになった(図2)。したがって、テストステロンの低下は血管のアポトーシス及び炎症を介して血管老化を引き起こすことが示唆され、さらなる機序解明を行うことで、血管老化病態におけるアポトーシスと炎症の関係を解明することができると示唆された。

(4) 血管炎症・老化からフレイル関連臓器である脳神経の炎症・学習能力低下との関係については、12 か月齢マウスを用いた大動脈瘤の誘導による海馬への影響で検討を行った。その結果、大動脈瘤の形成とともに空間記憶機能の低下が認められた。また、海馬 CA3 領域において、神経細胞数の減少や活性マイクログリア数の上昇が観察でき海馬での炎症惹起が確認

できた。さらに、腹部大動脈径と空間記憶機能の間には有意な負の相関関係がみられることから、血管炎症から神経炎症への影響を介して、認知機能の低下を引き起こすことが示された。

(5) 血管炎症による骨格筋の炎症、筋萎縮および機能低下への影響を検討した。雄マウスにおいて大動脈瘤を誘導し、下肢骨格筋(遅筋:ヒラメ筋、速筋:腓腹筋)の重量、骨密度への影響を検討した結果、大動脈瘤の誘導によりヒラメ筋および腓腹筋の重量が有意に低下し、骨密度においても低下傾向を認めた(図3)。その作用機序として、筋代謝制御因子(筋合成系: myogenin、PGC1a、CyclinD1 など、分解系因子: Myostatin、MuRF-1、Atrogin1 など)、炎症関連因子(TNFa、MCP-1、iNOS、IL-6、IL-1b など)の発現をヒラメ筋および腓腹筋でそれぞれ検討したが、大動脈瘤の誘導による有意な変化は認められなかった。この結果

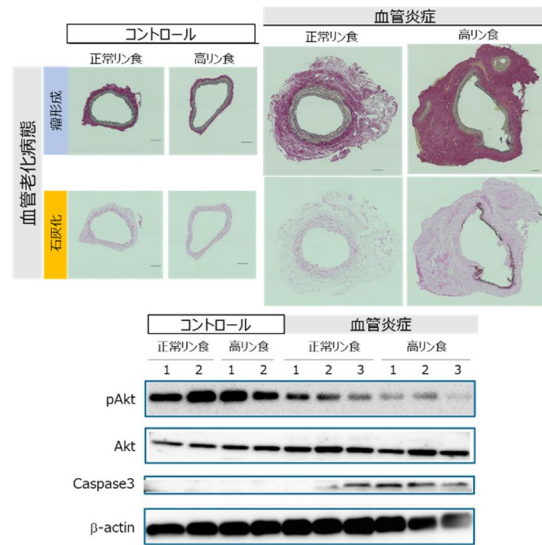


図1. 血管炎症誘導モデルにおける高リン食によるアポトーシス、石灰化、大動脈瘤の誘導

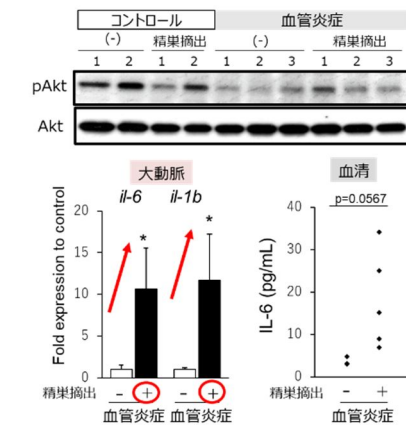


図2. テストステロン欠乏による大動脈でのアポトーシス、炎症、大動脈瘤形成の促進

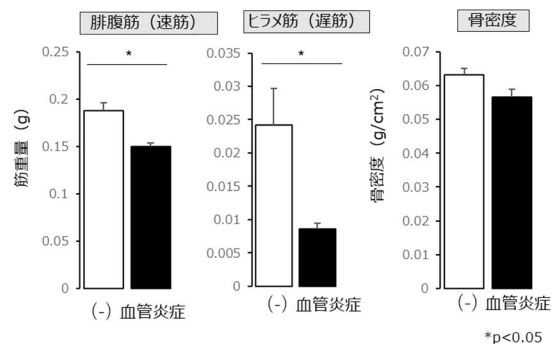


図3. 血管炎症による骨格筋の重量および骨密度の影響

を踏まえて、血管炎症から全身炎症を介した骨格筋への炎症波及を検討するには、早期の炎症拡大・波及の時間軸が存在することが考えられ、経時的なモニタリングを行うことでその時間軸を見つけることが今後、検討事項であると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nanao-Hamai Michiko, Son Bo-Kyung, Komuro Aya, Asari Yusuke, Hashizume Tsuyoshi, Takayama Ken-ichi, Ogawa Sumito, Akishita Masahiro	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 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172546 ~ 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 Bo-Kyung, Eto Masato, Oura Miya, Ishida Yuki, Taniguchi Sakiko, Ito Koichi, Umeda-Kameyama Yumi, Kojima Taro, Akishita Masahiro	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 Bo-Kyung, Kojima Taro, Ogawa Sumito, Akishita Masahiro	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 Journal of Endocrinology	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 -
1. 著者名 Hashizume T, Son BK, Taniguchi S, Ito K, Noda Y, Endo T, Nanao-Hamai M, Ogawa S, Akishita M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Establishment of Novel Murine Model showing Vascular Inflammation-derived Cognitive Dysfunction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4023-4034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40726-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashizume T, Son BK, Kojima T, Nanao-Hamai M, Asari Y, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Akishita M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Sex difference in the association of androgens with aortic calcification.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 1137-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13306.	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 Shibasaki K, Asahi T, Mizobuchi K, Akishita M, Ogawa S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Rehabilitation strategy for hip fracture, focused on behavioral psychological symptoms of dementia for older people with cognitive impairment: A nationwide Japan rehabilitation database.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0200143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0200143.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura K, Kojima T, Ishii S, Yonekawa T, Akishita M, Akazawa M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Identifying drug substances of screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Geriatr	6. 最初と最後の頁 154-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-018-0835-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Ouchi Y, Akishita M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Role of autonomic nervous activity, as measured by heart rate variability, on the effect of mortality in disabled older adults with low blood pressure in long-term care.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int.	6. 最初と最後の頁 1153-1158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13328	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 Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraishi N, Hirose T, Akishita M, Kuzuya M.	4. 巻 77
2. 論文標題 Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Gerontol Geriatr.	6. 最初と最後の頁 8-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2017.12.010	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21件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 秋下雅弘
2. 発表標題 基調講演：健康寿命の性差を考える
3. 学会等名 日本性差医学・医療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Son BK, Eto M, Oura M, Akishita M.
2. 発表標題 Low-intensity exercise enhances muscular androgen/ androgen receptor to inhibit myostatin pathway.
3. 学会等名 the Gerontological Society of America. Texas (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孫輔脚
2. 発表標題 「シンポジウム：男性ホルモンの分子生物学」テストステロンの抗炎症作用による大動脈瘤の抑制効果
3. 学会等名 第30回日本性機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孫輔卿
2. 発表標題 「シンポジウム: Aging in Vascular Diseases」Direct and remote effect of vascular inflammation on the development of vascular pathologies and dysfunction of frail-related tissue.
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大浦美弥, 孫輔卿, 小室絢, 小川純人, 秋下雅弘.
2. 発表標題 加齢に伴う血管炎症が骨格筋量および骨密度の低下を誘導する
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小室絢, 孫輔卿, 大浦美弥, 浅利雄介, 小川純人, 秋下雅弘.
2. 発表標題 高リン食が血管炎症を介して大動脈瘤の形成を促進する
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孫輔卿
2. 発表標題 「シンポジウム: 健康長寿と東洋医学」Ginsenoside Rb1の心血管保護作用の機序解明
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Akishita M
2. 発表標題 New perspectives: Japan's policies on long-term care for the aged: past, present and future (Keynote Speech)
3. 学会等名 International Symposium on Geriatric Care (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akishita M
2. 発表標題 Principles of drug therapy in the elderly (Joint Session)
3. 学会等名 Asia Pacific Congress on Cardiovascular Disease Prevention (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akishita M
2. 発表標題 Guidelines and health care system for polypharmacy in Japan (Lecture)
3. 学会等名 Taiwan-Japan Conference for Geriatric Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋下雅弘
2. 発表標題 女性の動脈硬化性疾患予防のための管理方針 (学会指定プログラム)
3. 学会等名 日本女性医学学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋下雅弘
2. 発表標題 脳心血管病と性差：高齢者における脳心血管病のリスクと治療における性差．（Cutting-Edge Symposium）
3. 学会等名 日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋下雅弘
2. 発表標題 フレイル・サルコペニアと慢性疾患管理（招請講演）
3. 学会等名 日本消化器病学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋下雅弘
2. 発表標題 サルコペニアの科学と臨床：高齢者薬物療法とサルコペニア（シンポジウム）
3. 学会等名 日本内科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Son BK, Eto M, Ishida Y, Oura M, Akishita M
2. 発表標題 Low-intensity exercise suppresses myostatin pathway through androgen receptor in muscle cells
3. 学会等名 International Conference on Sarcopenia & Frailty Research（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孫輔脚, 小川純人, 秋下雅弘
2. 発表標題 テストステロンは炎症抑制作用を介して大動脈瘤の形成を抑制する (最優秀演題賞)
3. 学会等名 第12回日本性差医学・医療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孫輔脚, 江頭正人, 大浦美弥, 秋下雅弘
2. 発表標題 雄マウスでの低強度運動は筋内のテストステロン分泌を亢進し、筋分解を抑制する
3. 学会等名 第12回日本性差医学・医療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Son BK, Ogawa S, Akishita M
2. 発表標題 Testosterone inhibits aortic aneurysm formation through suppression of inflammation
3. 学会等名 the Gerontological Society of America (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashizume T, Son BK, Kojima T, Nanao-Hamai M, Asari Y, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Akishita M
2. 発表標題 Sex difference in the association of androgens with aortic calcification
3. 学会等名 XIX ISA world congress of society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋詰剛、孫輔卿、瀧井道子、小川純人、秋下雅弘
2. 発表標題 加齢に伴う血管炎症の認知機能への影響 大動脈瘤マウスモデルを用いた検討
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 孫輔卿、小川純人、秋下雅弘
2. 発表標題 テストステロンの炎症抑制作用を介した大動脈瘤形成の抑制効果
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 秋下 雅弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 232
3. 書名 シリーズ超高齢社会のデザイン 老化と老年病	

〔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	小川 純人  (OGAWA SUMITO)  (20323579)	東京大学・医学部附属病院・准教授   (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	孫 輔卿  (SON BOKYUNG)  (20625256)	東京大学・未来ビジョン研究センター・特任講師   (12601)	
研究分担者	小島 太郎  (KOJIMA TARO)  (40401111)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	
研究分担者	亀山 祐美  (KAMEYAMA YUMI)  (60505882)	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