

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07463

研究課題名(和文) 加齢性筋骨連関の制御に向けたホルモン作用機構の解明と治療への応用

研究課題名(英文) Pharmacological control of age-related musculoskeletal changes as a basis for its therapeutical application

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、サルコペニア(加齢性筋肉減少症)の病態や筋骨連関の解明を目指し、性ホルモン作用に關与する遺伝子改変マウスを用いた解析や、ホルモン作用との関連性が指摘されている漢方薬補剤や同抽出物・成分等を中心に、サルコペニアや筋骨連関に対する制御の可能性について解析を行った。その結果、同マウスでは骨格筋や骨に關する表現型が一部で示唆され、また補剤の中には、骨格筋代謝制御に關わる成分が含まれる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニアの病態や筋骨連関の病態解明に向けて、本研究結果を通じて漢方薬補剤の一部ならびに同抽出物・成分やホルモンなどの薬剤効果が示唆されるなど、臨床応用に向けた基盤的知見が得られた可能性が示された。それにより、今後、サルコペニアや筋骨連関をターゲットとしたメカニズム解明や治療アプローチ構築に向けた発展性が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this project, we analyzed the possibility of controlling sarcopenia and the musculoskeletal linkage by using genetically modified mice involved in sex hormone action, and by focusing on herbal medicine supplements and their extracts and components, which have been pointed out to be related to hormone action. As a result, phenotypes related to skeletal muscle and bone were suggested, and it was also suggested that components related to the regulation of skeletal muscle metabolism may be included in the supplement.

研究分野：老年医学

キーワード：サルコペニア

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者においてフレイル（虚弱）は、加齢に伴って認められる身体機能や認知機能の低下など、ホルモン低下をはじめとする種々の要因や背景によって引き起こされ、また漢方医学領域において腎虚などに代表される虚証との関連性も指摘されている。こうしたフレイルは、要介護リスクの増加に加えて QOL や生命予後に対して影響を及ぼす可能性が示されている。また、フレイルと密接に関連する要因としてサルコペニア（加齢性筋肉減少症）が挙げられる。加齢に伴う骨格筋と骨との相互関連（筋骨連関）やサルコペニアと骨粗鬆症との病態関連性などに関してはホルモン作用や漢方薬補剤の関与も示唆される一方で未だ解明に至っていない状況であり、サルコペニアの予防・診断・治療法の開発が待たれる。

## 2. 研究の目的

本研究は、加齢とともに顕在化しやすいフレイルの主因でもあるサルコペニアならびに筋骨連関について、その病態解明ならびにホルモンやホルモン作用を有すると考えられている漢方薬補剤をはじめとした骨格筋作用や治療可能性について解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

サルコペニアの発症に重要な役割を果たす骨格筋培養細胞系や、サルコペニアもしくは廃用のモデルマウスを用いて、加齢、老化に伴う炎症性応答遺伝子、筋骨格系遺伝子群の変化を明らかにし、ビタミン D、性ホルモン、漢方薬補剤および同成分・抽出物をはじめとする薬剤によって、抗炎症作用(TNF、IL-6, IL-1, MCP-1 等)、骨格筋分化制御作用(MyoD, Myogenin, AMPK, MyHC, PGC-1 等)、サルコペニア抑制作用などについて分子レベルで明らかにする。また、性ホルモン受容体の組織特異的なノックアウトマウスを用いた解析を通じて、性ホルモンを介したサルコペニアや骨粗鬆症、筋骨連関に対する制御・抑制作用とそのメカニズムについて解明を進める。

## 4. 研究成果

本研究課題では、サルコペニアの病態や筋骨連関の解明を目指し、性ホルモン作用に関与する遺伝子改変マウスを用いた解析や、漢方薬の中でもホルモン作用との関連性が指摘されている補剤や同抽出物・成分等を中心に、サルコペニアや筋骨連関に対する制御の可能性について解析を行った。その結果、同マウスでは骨格筋や骨に関する表現型が一部で示唆された。また漢方薬補剤成分中には、骨格筋代謝に関わる因子を発現制御する可能性が real-time PCR 法、Western blot 法、組織学的検討などを通じて示され、骨格筋タンパク分解抑制作用およびサルコペニア制御作用を有している可能性が in vivo、in vitro における検討によって示唆され

た。こうした知見を今後さらに発展させ、サルコペニア・フレイルや筋骨連関に対するホルモンや漢方薬補剤成分を含めた制御作用について解析を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小川純人
2. 発表標題 高齢者のサルコペニア・骨粗鬆症とホルモン
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------