

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09033

研究課題名(和文) 加齢に伴う皮膚ステロイドホルモン環境の変容機構解明とその高齢者皮膚疾患への応用

研究課題名(英文) Alterations in the cutaneous steroid hormone environment with aging and their involvement in skin diseases in the elderly

研究代表者

原口 省吾 (Haraguchi, Shogo)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20592132

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)：性腺や副腎だけでなく、皮膚にも性ステロイド合成系が存在し、性腺や副腎由来のステロイドと協働することで、皮膚機能を精緻に制御している。加齢に伴う性腺機能低下により血中の性ステロイド量の減少が生じ、その結果、更年期障害を引き起こす。しかし、加齢に伴って皮膚ステロイド合成系がどのように変化するのは良くわかっていない。

そこで本研究は、高齢時における皮膚ステロイド合成系を解析し、加齢に伴う性腺機能の低下は、皮膚ステロイド合成系の亢進を引き起こし、老人性皮膚疾患を引き起こす要因になりうることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦は既に超高齢社会にあるが、人口動態などを考慮すると今後も当面は超高齢社会にあるのは避けられない。また、高齢化は先進国では一様に進行しており、現在高齢者と定義されている年代が、今後より一層、社会活動に参画することは活力ある社会の維持には不可欠である。そのためには健康寿命の延伸が不可欠であり、健康寿命の延伸には老化の理解とその医療への応用が不可欠である。本研究成果は、加齢時に全身性的変化を引き起こす血中性ホルモンの減少に起因する皮膚症状の理解に資するものであり、今後は本研究成果を発展させることで高齢者特有の疾患に対する治療への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The sex steroid synthesis system exists not only in the gonads and adrenal glands, but also in the skin, where it cooperates with steroids derived from the gonads and adrenal glands to precisely regulate skin function. Aging-related hypogonadism causes a decrease in blood sex steroid levels, resulting in menopause. However, it is not well understood how the cutaneous steroidogenesis system changes with aging.

In this study, we analyzed the skin steroidogenesis system in old age and found that the decline in gonadal function with aging causes an excess of the skin steroidogenesis system, which may be a factor in causing age-related skin diseases.

研究分野：内分泌学、加齢医学

キーワード：ステロイド 皮膚 毛包幹細胞 皮脂腺 加齢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う生殖腺の機能低下により、女性では更年期障害を発症することが知られているが、男性でも40代後半から血中アンドロゲン(男性ホルモン)が漸減し、男性更年期障害と言われる加齢性腺機能低下症(late-onset hypogonadism: LOH 症候群)を発症する。LOH 症候群は、うつを初めとした様々な精神症状や、性機能低下をはじめとした様々な身体症状がでる。そこで、アンドロゲン補充療法が行われるが、その治療効果には疑問の声も多い。それは、LOH 症候群の病態が複雑であり、アンドロゲンの低下だけでは説明できない事例が多いことに起因すると考えられている。そのため、より効果的な治療法開発に向けて、世界的に加齢時の体内ホルモン環境に対するエビデンスの蓄積が求められている(「加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」日本泌尿器科学会/日本 Men's Health 医学会編、N Engl J Med 2016; 374: 611-624, Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 659-672.)。

いわゆる男性ホルモン、女性ホルモンと呼ばれるものはステロイドホルモンの一種であるが、性腺や副腎以外にステロイド合成を行っている臓器として皮膚が知られている。皮膚で産生されたステロイドは、生殖腺や副腎由来のステロイドと協働することで、皮膚の生理機能を精緻に制御している(Exp Dermatol 2002; 11: 487-502 他)。

2. 研究の目的

皮膚局所で産生されるステロイドと、副腎・性腺由来のステロイドが協働することで皮膚機能制御を担っているが、加齢に伴う血中性ステロイド減少は、皮膚のステロイド合成系にどのような影響があるだろうか。内分泌の本質は恒常性の維持であり、血中の性ステロイド量の減少は、皮膚ステロイド合成系に何らかの応答を引き起こすのではないかと考えられる。しかし、加齢に伴う血中性ステロイド減少が、皮膚のステロイド合成にどのような変化を引き起こすのか、また、皮膚機能にどのような変化を引き起こすのかは不明である。そこで本研究課題では、高齢時の皮膚ステロイド合成系の変化とその高齢者の皮膚疾患への関与を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

若齢マウス(C57BL、8週齢)と高齢マウス(C57BL、24カ月齢)、高齢者皮膚組織、ヒト皮脂腺由来細胞 SZ95 細胞などを用いて研究をおこなった。ステロイドホルモンの定性・定量分析は、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計(LC-ESI-MS/MS)により行った。免疫組織化学染色やウエスタンブロットティングなどの基本的な手技は定法に従った。

4. 研究成果

(1) 高齢時の血中と皮膚におけるステロイド濃度

最初に若齢マウスと高齢マウスの血中と皮膚組織中のステロイド濃度を網羅的に解析した。多くの先行研究から報告されている通り、加齢に伴う性腺機能の低下により、高齢マウスでは血中のステロイド濃度は一様に減少していた。しかし、高齢マウスの皮膚ではテストステロン濃度の

増加が見られた。

(2) テストステロンは産生細胞の探索

高齢マウス皮膚においてテストステロン濃度が高かったため、皮膚のどの細胞・組織でテストステロン合成が亢進しているのか探索を行った。その結果、テストステロン合成酵素の一つである Hsd17b3 の発現が高齢マウスの皮脂腺で増加していることを明らかにした。

(3) 高齢マウス皮膚におけるテストステロンの作用

高濃度テストステロンが皮膚においてどのような皮膚機能変化を引き起こすのか探索を行った。その結果、テストステロンは高齢マウスの体毛の成長を抑制した。テストステロン(および、その代謝物である 5α -DHT)は毛乳頭細胞に発現するアンドロゲン受容体を介して体毛の成長を抑制することが良く知られているが、高齢時のテストステロンは AR を介さない経路で、体毛の成長を抑制することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Gao Lin, Lei Xiao-Feng, Miyauchi Aya, Noguchi Masahito, Omoto Tomokatsu, Haraguchi Shogo, Miyazaki Takuro, Miyazaki Akira, Kim-Kaneyama Joo-ri	4. 巻 10
2. 論文標題 Hic-5 is required for activation of pancreatic stellate cells and development of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76095-1	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 Elhussiny Mohamed Z., Tran Phuong V., Pham Cuong V., Nguyen Linh T.N., Haraguchi Shogo, Gilbert Elizabeth R., Cline Mark A., Bungo Takashi, Furuse Mitsuhiro, Chowdhury Vishwajit S.	4. 巻 98
2. 論文標題 Central GABAA receptor mediates taurine-induced hypothermia and possibly reduces food intake in thermo-neutral chicks and regulates plasma metabolites in heat-exposed chicks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thermal Biology	6. 最初と最後の頁 102905 ~ 102905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtherbio.2021.102905	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 該当する
1. 著者名 Chowdhury Vishwajit S., Han Guofeng, Eltahan Hatem M., Haraguchi Shogo, Gilbert Elizabeth R., Cline Mark A., Cockrem John F., Bungo Takashi, Furuse Mitsuhiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Potential Role of Amino Acids in the Adaptation of Chicks and Market-Age Broilers to Heat Stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Veterinary Science	6. 最初と最後の頁 610541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fvets.2020.610541	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 該当する
1. 著者名 Haraguchi Shogo, Tsutsui Kazuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Pineal Neurosteroids: Biosynthesis and Physiological Functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00549	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 Han G., Ouchi Y., Hirota T., Haraguchi S., Miyazaki T., Arakawa T., Masuhara N., Mizunoya W., Tatsumi R., Tashiro K., Bungo T., Furuse M., Chowdhury V.S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of l-leucine in ovo feeding on thermotolerance, growth and amino acid metabolism under heat stress in broilers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Animal	6. 最初と最後の頁 1701 ~ 1709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1751731120000464	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 該当する

1. 著者名 Haraguchi Shogo, Kamata Masaki, Tokita Takuma, 他	4. 巻 8
2. 論文標題 Light-at-night exposure affects brain development through pineal allopregnanolone-dependent mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e45306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.45306	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 Miyuchi Aya, Kim-Kaneyama Joo-ri, Lei Xiao-Feng, Chang Song Ho, Saito Taku, Haraguchi Shogo, Miyazaki Takuro, Miyazaki Akira	4. 巻 9
2. 論文標題 Alleviation of murine osteoarthritis by deletion of the focal adhesion mechanosensitive adapter, Hic-5	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52301-7	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 該当する

1. 著者名 Han Guofeng, Yang Hui, Wang Yunhao, Haraguchi Shogo, Miyazaki Takuro, Bungo Takashi, Tashiro Kosuke, Furuse Mitsuhiro, Chowdhury Vishwajit S.	4. 巻 32
2. 論文標題 L-Leucine increases the daily body temperature and affords thermotolerance in broiler chicks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian-Australasian Journal of Animal Sciences	6. 最初と最後の頁 842 ~ 848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5713/ajas.18.0677	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 該当する

1. 著者名 Tsutsui Kazuyoshi, Haraguchi Shogo	4. 巻 2
2. 論文標題 Neuroprotective actions of cerebellar and pineal allopregnanolone on Purkinje cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 149 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00055	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 Haraguchi Shogo	4. 巻 63
2. 論文標題 Pineal allopregnanolone saves cerebellar Purkinje cells from apoptosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Electrophoresis Letters	6. 最初と最後の頁 19 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2198/electroph.63.19	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 Sasaki Lena, Hamada Yuki, Yarimizu Daisuke, Suzuki Tomo, Nakamura Hiroki, Shimada Aya, Pham Khanh Tien Nguyen, Shao Xinyan, Yamamura Koki, Inatomi Tsutomu, Morinaga Hironobu, Nishimura Emi K., Kudo Fujimi, Manabe Ichiro, Haraguchi Shogo, Sugiura Yuki, Suematsu Makoto, Kinoshita Shigeru, Machida Mamiko, 他	4. 巻 2
2. 論文標題 Intracrine activity involving NAD-dependent circadian steroidogenic activity governs age-associated meibomian gland dysfunction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Aging	6. 最初と最後の頁 105 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43587-021-00167-8	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 該当する

1. 著者名 Elhussiny Mohamed Z., Tran Phuong V., Tsuru Yuriko, Haraguchi Shogo, Gilbert Elizabeth R., Cline Mark A., Bungo Takashi, Furuse Mitsuhiro, Chowdhury Vishwajit S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Central Taurine Attenuates Hyperthermia and Isolation Stress Behaviors Augmented by Corticotropin-Releasing Factor with Modifying Brain Amino Acid Metabolism in Neonatal Chicks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 83 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12010083	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 Suda Machiko, Takatsuru Yusuke, Amano Izuki, Haraguchi Shogo, Koibuchi Noriyuki	4. 巻 100
2. 論文標題 Adult onset hypothyroidism causes mechanical hypersensitivity due to peripheral nerve hyperexcitability based on voltage gated potassium channel downregulation in male mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 506 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.25001	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 Chowdhury Vishwajit S., Ouchi Yoshimitsu, Haraguchi Shogo, Bungo Takashi	4. 巻 92
2. 論文標題 Liver metabolomic analysis in broiler chicks: Profiling the metabolites after oral administration of L-citrulline	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13609	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 Chowdhury Vishwajit S., Ouchi Yoshimitsu, Han Guofeng, Eltahan Hatem M., Haraguchi Shogo, Miyazaki Takuro, Shiraishi Jun ichi, Sugino Toshihisa, Bungo Takashi	4. 巻 92
2. 論文標題 Oral administration of L citrulline changes the concentrations of plasma hormones and biochemical profile in heat exposed broilers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animal Science Journal	6. 最初と最後の頁 e13578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/asj.13578	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 Akasu Risako, Miyazaki Takuro, Elhussiny Mohamed Z., Sugiura Yuki, Tomitsuka Yuki, Haraguchi Shogo, Otsu Kinya, Chowdhury Vishwajit S., Miyazaki Akira	4. 巻 298
2. 論文標題 Calpain-mediated proteolytic production of free amino acids in vascular endothelial cells augments obesity-induced hepatic steatosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101953 ~ 101953
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101953	査読の有無 無
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8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 原口省吾
2. 発表標題 The effect of nighttime lighting on brain development and its molecular mechanism
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原口省吾, 大滝博和, 杉浦悠毅, 嶋雄一, 宮崎章
2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイド産生系の亢進はタンパク質品質管理機構の異常を引き起こす
3. 学会等名 第27回日本ステロイドホルモン学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口省吾, スルチョードリ ビシュワジット, 中町智哉, 松田恒平, 徳元俊伸, 橘哲也, 宮崎章, 筒井和義
2. 発表標題 松果体アロプレグナノロンはPACAP発現を促すことで小脳プルキンエ細胞の細胞死を抑制する
3. 学会等名 第90回日本動物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口省吾, 大滝博和, 杉浦悠毅, 嶋雄一, 宮崎章
2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイド産生系の変容が老人性脱毛症の発症に関わる
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口省吾, 杉浦悠毅, 杉山栄二, 嶋雄一, 宮崎章
2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイド産生系の変容とその皮膚疾患発症への影響
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口省吾
2. 発表標題 加齢に伴う皮膚ステロイドホルモン環境の変化とその皮膚疾患への関与
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口省吾
2. 発表標題 光環境が発達期の脳に与える影響
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口省吾, 大滝博和, 杉浦悠毅, 原田一貴, 坪井貴司
2. 発表標題 皮膚バリアを制御する皮脂腺の新たな働き
3. 学会等名 日本動物学会第92回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Haraguchi Shogo, et al., Edited by Hironori Ando, Kazuyoshi Ukena, Shinji Nagata	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ACADEMIC PRESS, INC.	5. 総ページ数 1113
3. 書名 Handbook of Hormones Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research 2nd Edition	

〔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	スルチョードリ ビシュワジット (CHOWDHURY VISHWAJIT SUR) (00535453)	九州大学・基幹教育院・准教授 (17102)	

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