

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18011

研究課題名（和文）男性における性ホルモン低下による非アルコール性脂肪肝炎発症機構の解明

研究課題名（英文）Identification of the mechanism of the development of nonalcoholic fatty liver disease in sex hormone deficiency in men

研究代表者

千丸 貴史（Senmaru, Takafumi）

京都府立医科大学・医学部附属病院・専攻医

研究者番号：20637889

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の進行は、テストステロン低下と関連していることが示されているが、NAFLD患者は一般的にテストステロン単独での治療には反応しない。動物実験では、テストステロンとエストロゲンを投与すると、肝臓のILC2:CD45とILC3:CD45の比率が低下し、M2マクロファージが増加した。今回の研究では、免疫学的データに基づいて、エストロゲンとテストステロンの併用が、男性更年期障害患者のNAFLD治療に臨床的に有効である可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

性腺機能低下によるNASHの治療にはテストステロン、エストロゲン併用療法が有用であるだけでなく、性腺機能低下におけるインスリン抵抗性や慢性炎症を改善させることにより、肥満や糖尿病などの生活習慣病の改善にも寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with testosterone deficiency. NAFLD patients generally do not respond to treatment with testosterone alone. In animal studies, treatment with testosterone and estrogen reduced the ratios of ILC2:CD45 and ILC3:CD45 and increased M2 macrophages in liver. Our study suggests, based on our immunological data, that a combination of estrogen and testosterone may be clinically relevant for the treatment of NAFLD in patients with male menopause.

研究分野：内分泌・代謝

キーワード：NASH 性ホルモン 自然免疫

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) は有病率が人口の数%から 10%と高く、肝硬変・肝細胞癌の成因や心血管病変の危険因子となりうる重要な疾患であるため、NASH に対する取組みは国民の健康維持・増進や医療経済を考える上で重要な課題となっているが、詳細な発症機構の解明や予防・治療法の確立はなされていない。女性 NASH 患者が閉経後高齢者に多いことや、NASH 有病男性において血清テストステロン値が低値であることが報告されており、NASH の病態には性ホルモンが密接に関連していると考えられている。研究代表者は、高脂肪食を投与した精巣摘出野生型マウスが脂肪肝を発症し、テストステロン補充にて発症が抑制される機序を明らかにした (Senmaru T, et al. *Metabolism*. 2013)。さらに T 細胞/B 細胞欠損免疫不全マウスである Recombination-activating gene-2 ノックアウトマウス (Rag2KO) に、精巣摘出術を実施し高脂肪食を負荷することにより肝線維化が惹起されることを新たに見出した。

(2) これらの既報や研究代表者らの研究成果より、NASH 発症機構においてアンドロゲン低下が重要な役割を担っていることが明らかとなった。しかしながら、詳細な作用機序、特にアンドロゲン低下が直接作用であるかエストロゲン低下を介した間接作用であるかについては明らかになっておらず、更なる研究が必要である。一般的に、アンドロゲンはエストロゲンの前駆体であるため (テストステロンはアロマトラーゼによりエストラジオールへ合成される) 直接作用に加えエストロゲンを介した間接作用を持つと考えられている。実際に男性において加齢に伴うアンドロゲン低下に起因すると考えられていた体脂肪蓄積はエストロゲン低下に起因することが示されている (Frinkelstein JS, et al. *N Engl J Med*. 2013)。また、研究代表者らが実施した雌雄のアロマトラーゼノックアウトマウス (ArKO) を用いた研究において、オスの ArKO マウスでのみ脂肪肝を発症することを報告した (Amano A, Senmaru T, et al. *PLoS One*. 2017)。このように加齢による男性の代謝障害においても内因性エストロゲン低下の重要性が示唆されているが、詳細な機序に関する研究は進んでいない。

以上の学術的背景より、男性における NASH 発症機構には、アンドロゲン低下の直接作用に加えエストロゲン低下による間接作用が関与しているのではないかと考え、この「問い」を解決すべく本研究課題の着想に至った。

## 2. 研究の目的

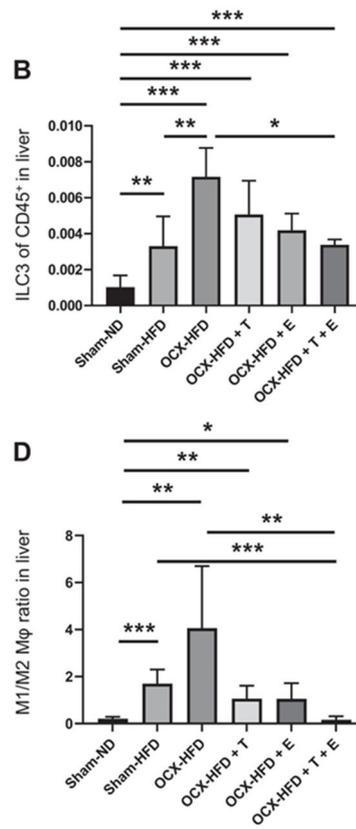
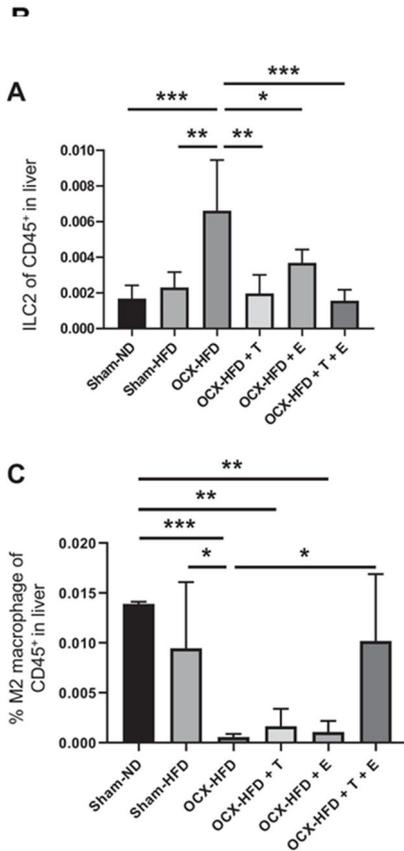
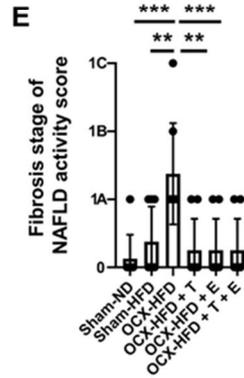
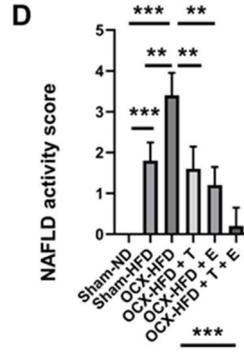
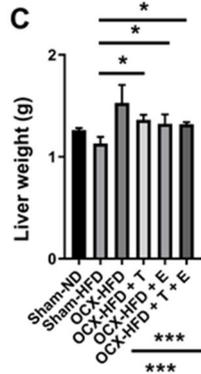
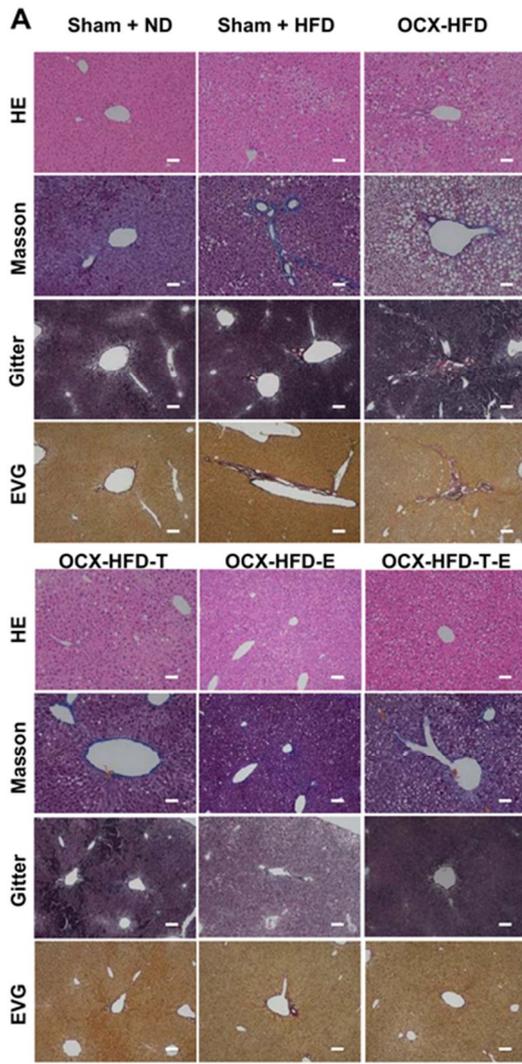
男性の NASH 発症機構を、アンドロゲン低下の間接作用であるエストロゲン低下を介した機序に着目し明らかにすること、および NASH の新たな予防法・治療法の礎とすることを本研究目的とした。

## 3. 研究の方法

精巣摘出 (OCX) した Recombination activating gene-2 欠損マウス (Rag2KO) をテストステロン欠乏モデルとして使用し、1) 通常食 (ND) 投与偽処置群 (Sham)、2) HFD 投与 Sham 群、3) HFD 投与 OCX 群、4) HFD 投与 OCX + テストステロン単独投与 (T) 群、5) HFD 投与 OCX + エストロゲン単独投与 E 群、および 6) HFD 投与 OCX + テストステロン、エストロゲン併用投与 (T-E) 群の 6 群に分類した。耐糖能障害、NAFLD 重症度、肝内の炎症・免疫学的変化を分析した。

## 4. 研究成果

HFD-OCX 群は、ND-Sham 群と比較し有意な体重増加やインスリン抵抗性増大を示した一方、HFD-OCX+T-E 群では ND-Sham 群と同程度の体重増加であり、耐糖能障害が改善した。HFD-OCX 群では肝脂肪化および線維化は著明に悪化した。HFD-OCX+T 群および HFD-OCX-E 群では改善傾向を認めていたが、HFD-OCX+T-E 群では肝脂肪化・線維化が ND-Sham 群と同程度まで改善した。肝内 IL-23 は HFD-OCX 群で有意に増加しており、HFD-OCX+T-E 群では ND-Sham 群と同程度まで低下していた。免疫学的所見として、HFD-OCX 群で減少を認めた M2 マクロファージは HFD-OCX+T 群および HFD-OCX+E 群では減少したままであったが、HFD-OCX+T-E 群では ND-Sham 群まで改善しており、M1/M2 マクロファージ非も同様の変化を認めた。さらに HFD-OCX 群で増加していた ILC# は HFD-OCX+T-E 群で改善を認めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okamura Takuro, Hamaguchi Masahide, Bamba Ryo, Nakajima Hanako, Yoshimura Yuta, Kimura Tomonori, Nishida Kensuke, Hashimoto Yoshitaka, Fukuda Takuya, Senmaru Takafumi, Fukui Michiaki	4. 巻 318
2. 論文標題 Immune modulating effects of additional supplementation of estradiol combined with testosterone in murine testosterone-deficient NAFLD model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G989 ~ G999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00310.2019	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 Okamura Takuro, Hashimoto Yoshitaka, Osaka Takafumi, Senmaru Takafumi, Fukuda Takuya, Hamaguchi Masahide, Fukui Michiaki	4. 巻 244
2. 論文標題 miR-23b-3p acts as a counter-response against skeletal muscle atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 535 ~ 547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-19-0425	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡村拓郎、瀧口真英、西田健祐、馬場遼、中島華子、芳村悠太、木村智紀、橋本善隆、福田拓也、千丸貴史、福井道明
2. 発表標題 自然免疫機構を介した性腺機能低下NAFLDモデルマウスに対するテストステロン、エストラジオール補充療法の有効性の検討
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹上茉耶、岡村拓郎、芳村悠太、橋本善隆、中西尚子、千丸貴史、牛込恵美、瀧口真英、浅野 麻衣、山崎 真裕、福井道明
2. 発表標題 大豆イソフラボンの内臓脂肪自然リンパ球を介した抗炎症作用の解明
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芳村悠太、岡村拓郎、竹上茉耶、橋本善隆、中西尚子、千丸貴史、牛込恵美、瀧口真英、浅野麻衣、山崎真裕、福井道明
2. 発表標題 大豆イソフラボンは内臓脂肪内の炎症を抑制し肥満を抑制する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芳村 悠太, 岡村 拓郎, 竹上 茉耶, 橋本 善隆, 中西 尚子, 千丸 貴史, 牛込 恵美, 瀧口 真英, 浅野 麻衣, 山崎 真裕, 福井 道明
2. 発表標題 大豆イソフラボンは女性更年期障害モデルマウスにおいて内臓脂肪肥満と脂肪肝の進展を抑制する
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021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