

# 臓器連関からみたフレイルの病態解明



座長

櫻井 孝 先生

国立研究開発法人  
国立長寿医療研究センター 研究所長/  
名古屋大学大学院医学系研究科 連携教授



演者

秋下 雅弘 先生

東京大学大学院医学系研究科  
老年病学 教授

## 高齢者のフレイルに対応する医療における漢方への期待

### — 高齢者フレイルに対して漢方は不可欠 —

「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」(会長 高久史磨先生)の提言の第一に、「がん支持療法および高齢者フレイルに対応する医療における漢方製剤等の必要性」が謳われており、フレイルに対応する医療における漢方への期待を窺うことができる<sup>1)</sup>。

具体的には、「漢方製剤等によるフレイルの様々な要素に対するエビデンス報告があり、精神心理的な要素、社会的な閉じこもり、食欲、独居者への効果など多面的な効果が期待できる」と述べているように、高齢者フレイルに対して漢方製剤は必要不可欠であり、非常に重要な分野として捉えるべきであると考えている。

### — エイジングドミノからフレイルを考える —

言うまでもなく、フレイルは要介護の前段階で可逆性を含む状態であり、多面性(身体的側面、精神・心理的側面、社会的側面)を有している。

一方でフレイルの科学的定義としては、加齢に伴う生理的予備能の低下によりストレス抵抗性が低下し、臓器レベルでは構成細胞の老化を背景として負荷に十分な応答ができない機能低下状態の前段階である。このようにフレイルは研究者の側面から見ても、非常に幅広い分野であると言える。

そこでわれわれは、『エイジングドミノ』というコンセプトに基づき、個々のピースに関する研究を進めている(図1)。

## 加齢に伴う身体機能・学習機能の変化

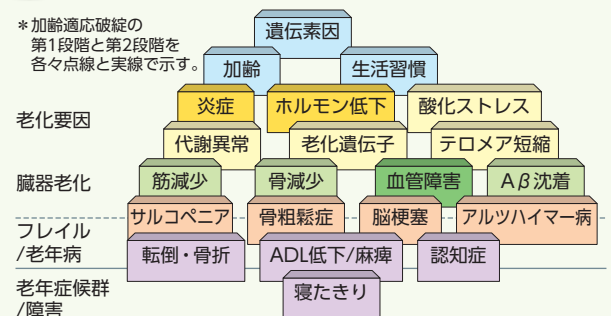
### — 身体機能低下と学習機能低下の連関<sup>2)</sup> —

加齢に伴う身体機能の変化を3ヵ月齢、12ヵ月齢、24ヵ月齢のマウスで検討すると、腓腹筋の筋断面積および筋線維の面積は加齢に伴って低下しており、歩行能力や握力は12ヵ月齢ですでに低下していることを確認した。

一方、学習機能(認知機能)についてモリス水迷路試験で検討したところ、13ヵ月齢では学習機能は低下していないが、25ヵ月齢では明らかに低下していることを確認した。

以上の結果から、加齢に伴い身体機能の低下が先行し、学習機能の低下が追隨することを確認した。

図1 エイジングドミノからフレイルを考える



秋下 雅弘 先生 ご提供

— 大動脈瘤形成と加齢による学習機能への影響 —

マウス(3ヵ月齢、12ヵ月齢)に炎症性大動脈瘤(abdominal aortic aneurysm : AAA)を形成し、学習機能や身体機能がどのように変化するかを検討した。学習機能については、12ヵ月齢マウスは24ヵ月齢マウスと同程度まで低下していたが、3ヵ月齢マウスでは低下はなかった(図2)<sup>2)</sup>。

さらに身体機能に及ぼす影響について検討したところ、腓腹筋重量に大きな変化はなかったが、歩行能力および握力は低下の傾向がみられた。

これらの結果から、高齢マウスは外的ストレスに対して身体機能や認知機能の点で弱いことが示唆された。

— 筋萎縮は大動脈瘤形成を促進するか —

サルコペニアは心血管疾患や肺炎など種々の疾患の高リスク因子であることは知られている。そこで、10週齢マウスの後肢固定によって作成した廃用性筋萎縮モデルに大動脈瘤を形成したところ、動脈瘤の形成が促進され、さらに血管石灰化が強く現れた。

したがって、筋肉から何らかの血管保護的な作用を有するマイオカイン様の生理活性物質が分泌されており、筋萎縮によってその保護的な効果が失われるために動脈瘤および血管炎症の増悪が促進するのではないかと考え、その検討を続けている。

液性因子としての性ホルモンの作用

そのような液性因子の一つが性ホルモン(エストロゲン、アンドロゲン)である。

エストロゲンは生殖器に対する作用の他に血管や脳神経系に対する作用を有していることが知られている。また、アンドロゲンも同様に骨や血管、脳神経系、また血液系に対する作用を有していることが知られている。

そこでわれわれは、血管および脳神経系に対する性ホルモンの作用に注目した検討を進めている。

— テストステロンと心血管イベント —

以前にわれわれは、生活習慣病(高血圧、脂質異常症、糖尿病等)で通院中の男性(平均年齢48±13歳)において、血中総テストステロン濃度低値群は高値群に比して心血管イベントの発症が有意に多いことを確認した<sup>3)</sup>。

そこでわれわれは、去勢した10週齢マウスを用いて検討したところ、動脈瘤の形成は促進さ

れ、テストステロンを補充することによって大動脈径は元に戻ることを確認した。さらに、f4/80およびIL-6、IL-1βの遺伝子発現は大動脈瘤の形成によって増加するが、テストステロン投与でその増加が抑制されており、大動脈径の変化と並行して炎症抑制効果を有することを確認した(図3:次頁参照)<sup>4)</sup>。また、去勢をしなくてもアンドロゲン受容体(AR)阻害薬の投与で大動脈径は増加し、炎症が増悪することも確認している<sup>4)</sup>。

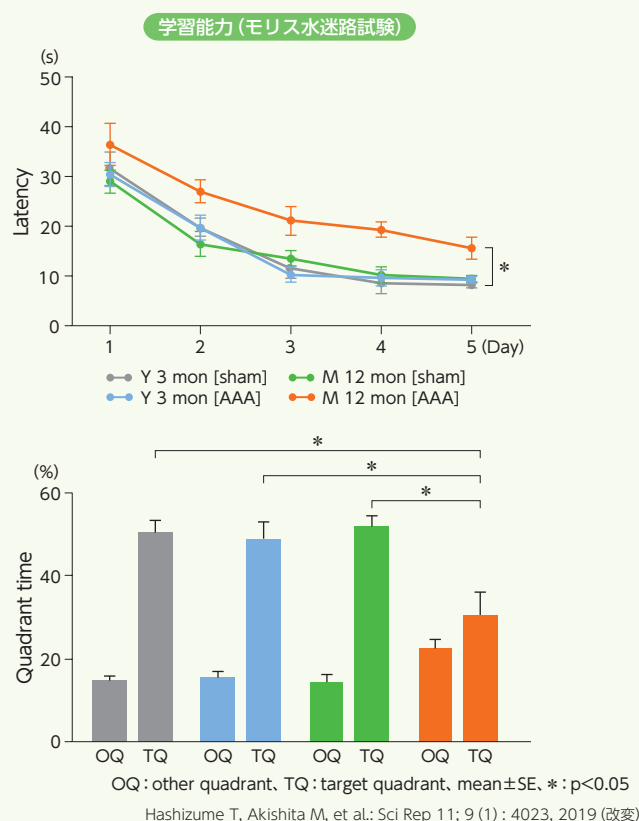
去勢による筋肉への影響については、筋重量、筋横断面積、筋力が低下することを確認している。

— 学習機能障害に及ぼす性ホルモンの影響 —

テストステロンと認知機能について、学習障害を呈することが確認されている老化促進マウス(SAMP8)を用いて検討したところ、SAMP8にテストステロンを投与することで低下した学習機能障害が部分的ではあるものの改善しており、性ホルモンは脳機能にも重要であることを確認している(図4:次頁参照)<sup>5)</sup>。

この点についてわれわれは小規模な臨床試験ではあるが、軽度認知機能障害を有する男性におけるテストステロン補充療法(アンドリオール 40mg/日、6ヵ月間)が対照群に比して認知機能を改善することを確認している<sup>6)</sup>。

図2 大動脈瘤形成と加齢による学習機能への影響



また、軽度認知機能障害を有する女性に対するDHEAカプセル投与(25mg/日、6ヵ月間)が対照群に比して認知機能を改善することも確認している<sup>7)</sup>。

さらに、実臨床で応用できる代替方法の一つとして運動療法の効果を検討した。対象は認知症のグループホームに入所中の女性(平均年齢84±5歳)で、30分/日の運動(エアロビクス+簡単なレジスタンス運動)の効果を検討したところ、総テストステロン濃度・DHEA濃度は有意に上昇し、運動の中止で元に戻ることを確認した(図5)<sup>8)</sup>。

### — 低強度運動が筋分解に及ぼす影響 —

そこでわれわれは、トレッドミルを用いたマウス運動負荷による検討と、筋芽細胞株C2C12への電気刺激による検討を行った。C2C12を分化させEPSで刺激することで、ARの発現が増強した。また、4週間の運動によって、ヒラメ筋のAR発現が亢進していた(図6)<sup>9)</sup>。

そのメカニズムについては、低強度運動はアンドロゲン濃度を上げるが、それがARに作用して様々な分子を活性化するのではないかと、さらには筋分解を抑制する方向に作用するのではないかと考えている(図7)。

また、女性ホルモンに関して、有料老人ホーム入居中の超高齢女性(平均年齢88歳)の遊離テストステロン濃度は骨格筋量(SMI)と有意に相関することから、遊離テストステロン濃度(FT)を上昇させることは女性のフレイル対策においても重要ではないかと考えている<sup>10)</sup>。

女性ホルモンがサルコペニアに重要であることについては、エストラジオール投与によって卵巣摘出とAAAによる筋肉量低下・筋力低下を改善することも確認している。

### フレイルと人参養栄湯

人参養栄湯は代表的な補剤であり、人参、黄耆、当帰などは性ホルモン様作用を有している。現在われわれは、人参養栄湯の効果の本講演で紹介したモデルを用いて検討を進めている。

人参養栄湯の投与により動脈瘤モデルの局所炎症が抑制されることを確認しており、さらに

図3 大動脈瘤に対するテストステロン補充の効果

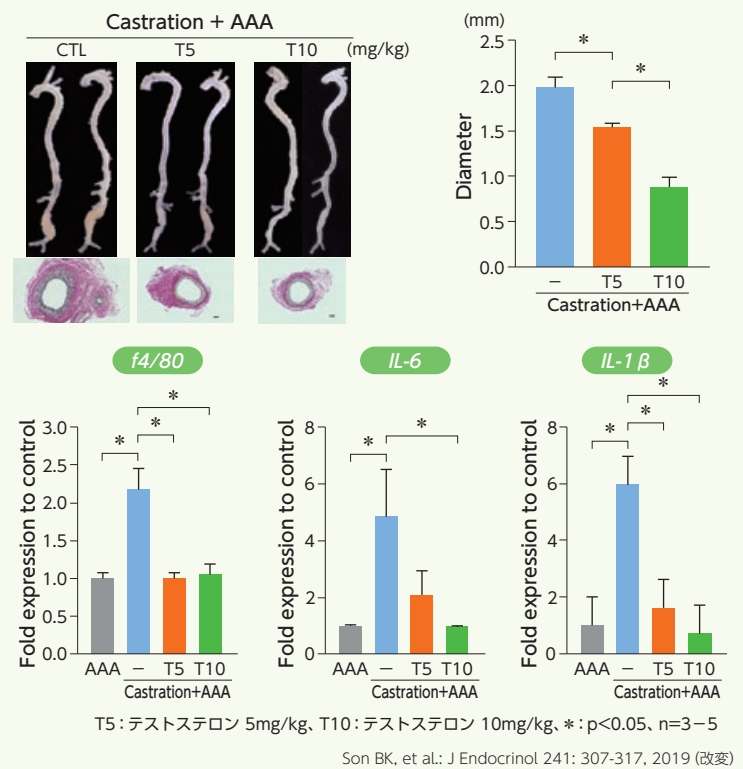


図4 SAMP8に対するテストステロン投与により学習機能障害が部分的に改善

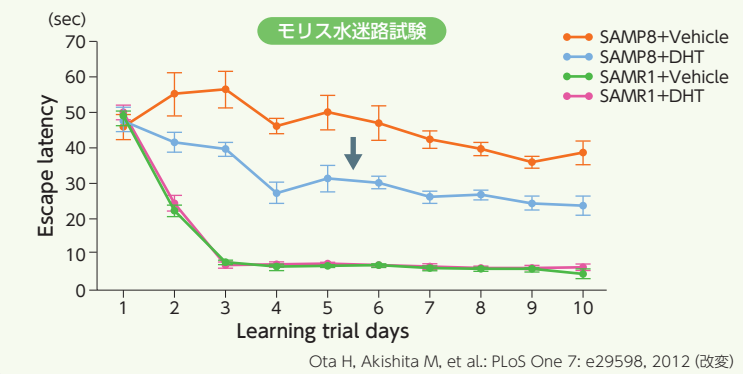
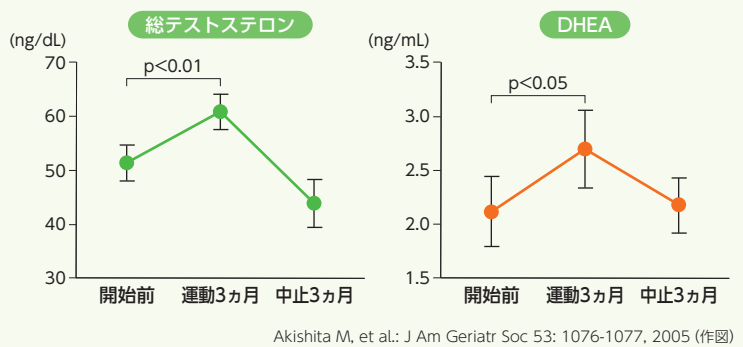


図5 女性認知症患者に対する運動療法によるアンドロゲン濃度の変化



血管壁の免疫染色像を見ると、pSTAT3やその他の炎症性サイトカインについてもf4/80、IL-1 $\beta$ 、MMP2の活性を抑えることを示唆する結果も得られている。

果が臨床においてどのような作用を發揮するか、今後の本研究会のご検討とご活躍に期待したい。

### まとめ -フレイル漢方薬理研究会への期待

マウスを用いた検討では、加齢に伴い身体機能が認知機能に先行して低下することを確認した。この順番が、臓器連関やフレイルの要素を考えるうえで大切である。そこに生活習慣病などがあると何らかの悪影響があることは明らかだが、一つのモデルとして炎症性動脈瘤のモデルを用いて検討すると、身体機能・認知機能の変化が促進し、しかも高齢であるほど促進度が強い。そのようなものを抑制する因子として性ホルモン、特にアンドロゲンが重要であり、さらに人參養栄湯もその効果を示唆する結果が得られている。

臓器連関を考えながらフレイルを紐解いていくこと、そして他の臓器との連関を見ながら検討することは重要な研究テーマであり、多臓器作用を有する漢方薬への期待も大きい(図8)。

人參養栄湯には種々の成分が配合されており、それらの相互作用としての効果が期待される。われわれは、フレイルに対する人參養栄湯の作用についての解明を進めているが、その成

図6 運動は骨格筋のアンドロゲン受容体 (AR) 発現を増強する

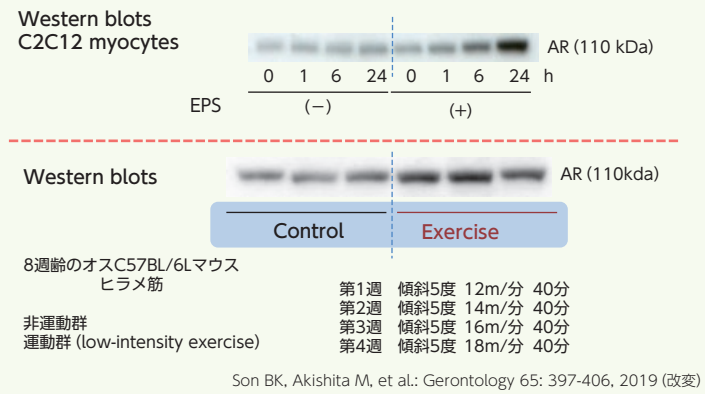


図7 運動による骨格筋アンドロゲン/AR上昇が筋分解経路を抑制する機序

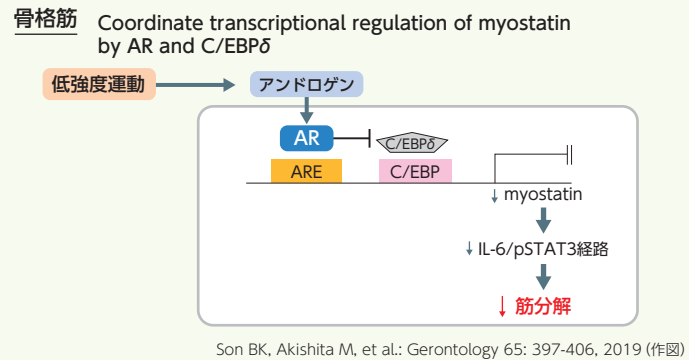
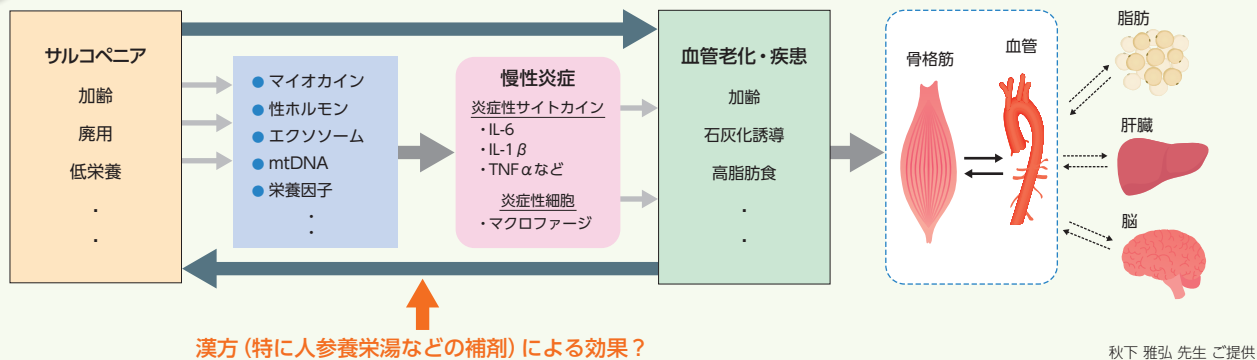


図8 Inflammagingを介した多臓器の連関システム



### 【参考文献】

- 1) 国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会【提言書の概要】2017年3月:  
[https://www.jsom.or.jp/medical/relation/pdf/gakujutukanren/teigensho\\_gaiyo.pdf](https://www.jsom.or.jp/medical/relation/pdf/gakujutukanren/teigensho_gaiyo.pdf)
- 2) Hashizume T, Akishita M, et al.: Sci Rep 11; 9(1): 4023, 2019
- 3) Akishita M, et al.: Atherosclerosis 210: 232-236, 2010
- 4) Son BK, et al.: J Endocrinol 241: 307-317, 2019
- 5) Ota H, Akishita M, et al.: PLoS One 7: e29598, 2012
- 6) Fukai S, Akishita M, et al.: J Am Geriatr Soc 58: 1419-1421, 2010
- 7) Yamada S, Akishita M, et al.: Geriatr Gerontol Int 10: 280-287, 2010
- 8) Akishita M, et al.: J Am Geriatr Soc 53: 1076-1077, 2005
- 9) Son BK, Akishita M, et al.: Gerontology 65: 397-406, 2019
- 10) Yakabe M, Akishita M, et al.: Geriatr Gerontol Int 19: 460-461, 2019