

**加齢によりグルココルチコイド分泌の日内変動が消失することを発見、
その分子メカニズムを解明：
副腎における老化細胞の蓄積は、IL1 β 分泌を介して
コルチコステロンの過剰分泌を誘導する**

帝京大学医学部生化学講座では、奥平准之助教と安達三美主任教授が中心となり、副腎の老化メカニズムと老化細胞蓄積が IL1 β 分泌を介してコルチコステロンの過剰分泌を誘導することを発見しました。なお、本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金の助成を受けて行われました。また、帝京大学医学部の秋元美穂さん（23年度卒、生化学講座基礎配属学生）が、共著者として研究に参画した論文です。

【研究成果のポイント】

- 高齢の雄マウスの糖質コルチコイド (Glucocorticoid: GC) 分泌は、本来低く抑制される時間帯にも過剰に分泌され、日内変動が失われていることを明らかにしました。
- 老化細胞除去薬は、副腎に蓄積した老化細胞の除去とともに、コルチコステロン (Corticosterone: CORT) レベルを改善することを明らかにしました。
- 主要な Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP: 老化関連分泌表現型) である IL1 β の発現は老化した副腎で増加し、副腎皮質細胞を老化状態に誘導すると同時に、CORT の過剰分泌を引き起こすことを発見しました。
- 高齢のオスとメスマウスの副腎を比較すると、オスにおいて、より多くの老化細胞が蓄積し、CORT の分泌量も高いことを発見しました。

【本研究の概要】

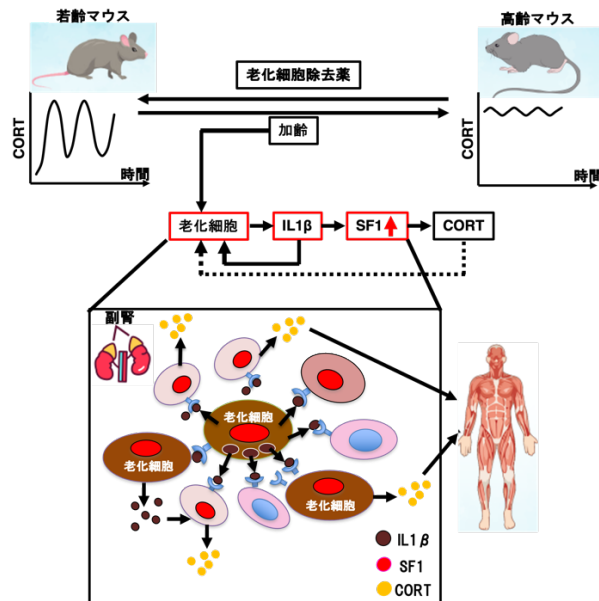
我が国は、超高齢化社会に直面しており、健康寿命の延伸は、高齢者の日常生活の向上のみならず、社会保障に要する費用の削減にも繋がり、重要課題の一つであります。

老化は、免疫系や内分泌系の代謝過程の相互作用によって進行することが知られています。本研究で着目した GC*1 は、概日リズムによって分泌が日内変動する副腎皮質ステロイドホルモンです。広く代謝・内分泌や免疫応答制御を介して、個体のホメオスタシス維持を担っています。

GC 過多の状態では、糖代謝、脂質代謝異常、骨粗鬆症、精神疾患、免疫異常からの感染症等、多くの疾患が引き起こされます。これらは加齢により、罹患率が増加する老化関連疾患と共通した病態でもあり個体の老化促進における GC の関与が考えられます。

今回、我々は、マウスの主な GC である CORT 分泌量が、若齢のマウスでは日内変動するのに対し、高齢のオスマウスでは一日中過剰分泌され、日内変動が消失することを発見しました。高齢のマウスの副腎では、老化細胞の蓄積と GC 関連酵素を標的とする重要な転写因子である Ad4BP/SF1 (SF1) *2 の発現が増加していることが明らかとなりました。さらに、老化細胞除去薬*3 により、CORT の日内変動が復活しました。また、老化した副腎では、主要な SASP である IL1 β *4 の発現が増加し、IL1 β が副腎皮質細胞をさらに老化誘導すると同時に、SF1 の発現量を増加させ、CORT の過剰分泌を引き起こしました。GC 自体による副腎の老化誘導作用も発見し、個体老化の促進にも関与する可能性が示唆されました。興味深いことに、本現象はメスでは見られず、オスでのみ認められ、明確な雌雄差があることが明らかになりました。

本研究結果により、副腎の老化細胞の蓄積が過剰な CORT 分泌を誘導し、その分子制御機構には、SF1 と IL1 β の関与が明らかとなりました。現在は、副腎老化の更なる分子基盤の解明に向けた研究を行っています。また、CORT を受け取る GC 受容体は、全身臓器に発現しており、CORT 過剰分泌による全身への影響、老化関連疾患や老化そのものへの影響も解析していきます。

【本研究の概略図】


若齢マウスでは、CORT の分泌が日内変動しているのに対して、高齢マウスでは、CORT の分泌過多が起き、日内変動が消失している。これが老化細胞除去薬で改善される。高齢マウスの副腎皮質では老化細胞が蓄積し、老化細胞から IL1 β が分泌される。IL1 β を受け取った細胞の SF1 の発現量は増加し、CORT を分泌して体内の血中濃度を増加させる。

【発表雑誌】

雑誌名 : Aging Cell

タイトル : Accumulation of senescent cells in the adrenal gland induces hypersecretion of corticosterone via IL1 β secretion

著者名 : Noriyuki Okudaira, Mi-Ho Akimoto, Takao Susa, Miho Akimoto, Harumi Hisaki, Masayoshi Iizuka, Hiroko Okinaga, Julio A Almunia, Noboru Ogiso, Tomoki Okazaki, Mimi Tamamori-Adachi* (*責任著者)

DOI:10.1111/accel.14206.

2024年5月20日オンライン掲載

【用語解説】

*1 糖質コルチコイド (Glucocorticoid: GC) : 副腎皮質の束状帯で産生されるステロイドホルモン。日内変動することにより、重要な代謝や内分泌、免疫能をはじめとした、個体のホメオスタシスを制御する。ヒトでは、コルチゾールに相当する。

*2 Ad4BP/SF1 : 副腎や生殖器に発現する核内受容体型転写因子。ステロイドホルモンの産生に関与する。

*3 老化細胞除去薬 : Senolytic 薬。老化細胞に対して、特異的に細胞死を誘導することができる。

*4 IL1 β : SASP として知られる炎症性サイトカインの1つ。正常組織では、ほとんど検出されず、炎症組織において、産生分泌される。