

ウイルス生ワクチン産生の試み. 第24回分子寄生虫学ワークショップ/第14回分子寄生虫・マラリア研究フォーラム合同大会. 帯広, 8月.

- 6) 大手 学, 上山盛夫, 嘉糠洋陸, 山元大輔. 共生細菌ボルバキアによるヤブカとショウジョウバエの操作. 第39回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.
- 7) 山地佳代子, 下島昌幸, 西條政幸, 嘉糠洋陸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスのマダニ内伝播メカニズムの解析. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.
- 8) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting taste sensation of ATP in *Drosophila* and mosquitoes. 12th Japanese *Drosophila* Research Conference. Tokyo, Sept.
- 9) Sakuma C, Kanuka H. Dissecting molecular mechanism of taste sensation of ATP in fly and mosquito. Taiwan Entomological Society 37th Annual Meeting. Taipei, Oct.
- 10) 山地佳代子, 嘉糠洋陸. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルスのマダニ内伝播メカニズムの解析. 第68回日本衛生動物学会大会. 宇都宮, 4月.

疲労医科学研究センター

教授：柳澤 裕之

教育・研究概要

I. 概要

疲労医科学研究センターは、2014年私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(2012~2016年度)「疲労の分子機構の解明による健康の維持と増進を目的とする医学研究拠点の形成」(研究代表者：柳澤裕之)をもとに設立された。現代社会では「疲労」が、心身の機能・活力を低下させ、うつ病や自殺、心臓・脳血管障害、生活習慣病などの健康障害をもたらすことが大きな問題となっている。疲労の機序や疾患との関係など、疲労のメカニズムは不明な点が多く、有効な検査法や確実な予防法もない。本研究センターでは、疲労そのものや疲労に起因する疾患の、分子機構を解明することを最大の目的とする。また、この分子機構研究を応用して、疲労の有効な検査法を確立し、疲労を予防する方法を開発することで、国民の健康や活力の増進に寄与することを目的とする。

本研究センターは、基礎研究と精神医学的な分子機構の研究を行う疲労機構研究部門と、社会疲労や臨床疲労を扱う疲労応用研究部門からなる。両部門は連携し、1. 疲労の分子機構の解明, 2. 分子機構に裏付けされた疲労バイオマーカーの確立と客観的な測定法の開発, これらの成果を利用した, 3. 疲労によって発症または増悪する疾患の発症機構の解明, 4. 抗疲労効果をもつ栄養成分の同定などによる疲労の予防法の開発などの研究に取り組んでいる。

II. 研究テーマ

1. 唾液中 HHV-6, 7 による疲労測定法の確立
2. 疲労のシグナル伝達経路と原因物質の解明
3. 疲労回復因子の同定と疲労回復機構の解明
4. 疲労によるうつ病発症機構の解明
5. 疲労のアルツハイマー病 (AD) 発症への影響の解明
6. 疲労バイオマーカーによる労働者の疲労の鑑別とうつ病発症の危険性の予測に関する研究
7. 亜鉛欠乏症と疲労との関係の解明
8. がん患者の疲労および抗がん剤による疲労の発生機構と予防法に関する研究
9. 疲労と炎症性腸疾患との関係の解明

10. 疲労と更年期障害との関係に関する研究
11. 疲労が不妊に与える影響の解明
12. 疲労が妊娠・出産に与える影響の解明
13. 疲労と呼吸器疾患との関係の解明
14. 睡眠時無呼吸症候群と疲労との関係に関する研究
15. 疲労バイオマーカーを利用した疲労の予防・回復法の開発
16. 疲労バイオマーカーによる運動療法の評価法の確立

Ⅲ. 研究概要

1. 唾液中に分泌された HHV-6 がうつ病を発症させるメカニズムの解明

近年、疲労やストレスによるうつ病が大きな社会問題となっている。しかし、疲労やストレスがうつ病の発症に寄与するメカニズムは明らかになっていない。私たちは HHV-6 が疲労やストレス依存的に再活性化し、唾液中に分泌されることを発見した。さらに、HHV-6 がアストロサイト特異的に発現するタンパク質 SITH-1 を同定し、うつ病患者は血清中の抗 SITH-1 抗体価が高いことを発見した。このことから、SITH-1 タンパク質はうつ病に関連すると考えられるが、その作用機序は未だ明らかではない。そこで私たちは、唾液中に分泌された HHV-6 がうつ病を発症させるメカニズムを解明することを目的とした。

アストロサイト特異的発現プロモーターである GFAP プロモーターの下流に SITH-1 コード領域を組み込んだアデノウイルスベクター (SITH-1/Adv) を構築し、マウスの鼻腔に投与した。対照は組み換えていないアデノウイルスベクター (control/Adv) を用いた。投与から 1 週間後に、尾懸垂試験 (TST) を行い、TST の 24 時間後に嗅球、脳を採取した。嗅球・脳の RNA を精製し、うつ病およびアポトーシスに関連する因子の mRNA 量を real-time RT-PCR で定量した。

SITH-1/Adv 投与マウスはうつ病様行動を示し、この行動は抗うつ薬 SSRI の投与によって抑制された。SITH-1/Adv 投与マウスの遺伝子発現を調べたところ、脳内において CRH の発現が優位に増加していた。また、嗅球における Bcl-2 の発現が低下しており、TUNEL 染色で上顎部切片を染色した結果、嗅球での染色が確認された。以上の結果から、唾液中に分泌された HHV-6 は嗅上皮細胞に感染し、嗅球のアポトーシスを誘導することで、うつ病様行動を引き起こすことが示唆された。

2. 唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労測定法を利用した生理的疲労と病的疲労の鑑別

疲労は、運動や労働によって生じる生理的疲労と、特に疲労の原因となる負荷がないにも関わらず脳が疲労を感じてしまう病的疲労とに大別される。生理的疲労が休息によって容易に改善されるのに対し、病的疲労は長期化、慢性化することが多く、治療に長時間を要する。うつ病や慢性疲労症候群 (CFS) などの脳の慢性疾患によって生じる疲労が病的疲労の代表である。両者は本質的に異なった疲労と考えられ、その対処の仕方も異なるべきである。しかし、従来の疲労測定は、個人が疲労をどの程度感じているかによって疲労を測定することによっており、生理的疲労と病的疲労とを区別することができなかった。

そこで、唾液中 HHV-6, HHV-7 を利用した疲労測定法によって客観的疲労測定を行った。残業や運動による生理的疲労では、唾液中 HHV-6, HHV-7 の有意な増加が観察された。これに対し、CFS 患者やうつ病患者では、自覚的な疲労感が強いにも関わらず、唾液中 HHV-6, HHV-7 の増加は見られず、HHV-7 はむしろ低下傾向にあった。これにより、自覚的疲労感が強いにも関わらず唾液中 HHV-6, HHV-7 が増加していない人では、病的疲労である可能性が高いことが判った。また、病的疲労はうつ病症状の一つと考えられるため、この判定法は、うつ病の早期発見にも貢献できるものと考えられた。

これまで、末梢臓器の慢性疾患による疲労は、特に根拠なく病的疲労ととらえられており、このような疾患による疲労に対する正しい対処法は確立されていない。そこで我々は、唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労測定法と、CFS 患者で異常が見られることが多い自律神経機能異常とを、慢性腎不全患者に適用することにより、慢性腎不全による疲労が上記の生理的疲労と病的疲労のどちらに近いかを検討した。この結果、慢性腎不全の疲労は唾液中 HHV-7 と有意に相関し、唾液中 HHV-6 とも相関する傾向があることが判った。これに対し、自律神経機能異常は慢性腎不全の疲労とは全く関係せず、慢性腎不全の疲労は生理的疲労と同様の機構によって生じていることが示唆された。さらに、多種のビタミンやミネラルを含む栄養剤によって慢性腎不全患者の治療を行ったところ、疲労の減少とともに、唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労指標が回復した。この検討によっても、自律神経機能異常に変化はなく、慢性腎不全の疲労が生理的疲労に近いことを示

すとともに、この様な栄養剤による治療が可能であることが示された。このことから、唾液中 HHV-6, HHV-7 による疲労測定法を利用した生理的疲労と病的疲労の鑑別は、疲労の分類を再構成し、治療法の選定に大きな影響を与えるものであることが示唆された。

3. 疲労の AD 発症への影響

AD も疲労との関係が指摘される。疲労によって再活性化する神経向性ヘルペスウイルスである、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) と AD との関係を検討した。この結果、HSV-1 の疲労やストレスによる再活性化が、AD の前段階である健忘型軽度認知障害 (aMCI) の危険因子であることを示し、疲労と AD の顕在発症とを結びつける分子機構の一部を明らかにした。また、疲労やストレスによって DNA メチル化が生じることが知られている。当センターでは、AD に関連する DNA メチル化部位を同定することによって、疲労と AD との関係を解明する研究も行っており、現在、NCAPH2/LMF2 プロモーター領域や、COASY や SPINT1 遺伝子のプロモーター領域といった複数のアルツハイマー関連 DNA メチル化領域の同定し成功している。

「点検・評価」

上記の研究概要に示す通り、ある程度問題の解決となる結果を得ることができた。1. 疲労の分子機構に関しては、労働や運動などによって生じる疲労の原因物質や疲労シグナル伝達経路を同定した。2. 疲労の分子機構を利用して分子バイオマーカーを開発し、患者や健常人の疲労の有無を客観的に判定できた。3. 疲労による、うつ病の発症機構と、その原因となるタンパクを見出した。また、がんや抗がん剤による疲労のメカニズムや、亜鉛不足、クローン病と疲労との関係を明らかにした。4. 疲労の検査法や抗疲労食品の開発を企業と提携して進める体制を作った。

この様に、発展途上ではあるが、研究自体は計画通りに進行していると考えている。ただ、本学の特色である実用的研究を重視し、企業との共同開発や知的財産の獲得を図ったため、研究の公開がやや遅れている。このため、全体としての達成度は 80% 程度と考えている。

また、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の中間評価においても良い評価を得ることができた。

安定同位体医学応用研究センター

教授：松浦 知和 臨床検査医学、肝臓病学
(臨床検査医学講座)

教授：岩本 武夫 分析化学
(基盤研究施設(分子細胞生物学))

教授：岡野 孝 有機合成
(自然科学教室(化学研究室))

教授：高田 耕治 生物学、生化学
(自然科学教室(生物学研究室))

准教授：中田 浩二 臨床検査医学、消化管機能
(臨床検査医学講座) の生理学・病理学

准教授：草刈洋一郎 生理学、循環器病学
(細胞生理学講座)

教育・研究概要

2011～2015 年度文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業によって、「安定同位体医学応用研究基盤拠点 (SI 医学応用研究基盤拠点) の形成」(研究代表者・松藤千弥) 研究を推進した。本プロジェクトでは、SI 標識化合物を利用した医学応用研究推進を目的として、化合物合成、基礎医学研究、臨床応用研究を系統的に進め、生体の非侵襲的機能評価法を開発・実用化する研究基盤拠点を形成した。

SI 医学応用研究基盤施設・機器を用いた研究を継続的に発展させるため、総合医学研究センター先進医学推進拠点群の中に、「安定同位体医学応用研究センター」を 2015 年度に開設した。本センターは、I. 化学合成部門、II. 基礎医学研究推進部門、III. 臨床応用研究部門から構成されている。化学合成部門では、市販されていない SI 化合物の合成、基礎医学研究推進部門では質量分析による解析、細胞・動物実験をサポートする。臨床応用研究部門では、SI 呼気試験の臨床応用を推進する。

2016 年度、基礎研究では、糖尿病モデルラットを用いた研究を開始した。空腹時¹³C-glucose 呼気試験 (Fasting ¹³C-glucose breath test: FGBT) を用いて、肝臓インスリン抵抗性が惹起されていく過程を観察・解析し、FGBT について基礎的な実証的研究を行っている。臨床研究としては、I. 循環器・糖尿病での FGBT による肝臓インスリン抵抗性評価、II. ¹³C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) の実用化を推進した。

「点検・評価」

1. 教育

2016 年度は特記事項無し。