

barie, July.

- 5) 嘉糠洋陸. トランスジェニック蚊を用いたシュードウイルス産生の試み. 第52回日本脳炎ウイルス生態学研究会. 北中城村, 5月.
- 6) 大手 学, 嘉糠洋陸. ネットイシマカでの共生細菌ボルバキアの感染様式. 第69回衛生動物学会大会. 長崎, 4月.
- 7) 嘉糠洋陸. (大会シンポジウム) マラリア原虫と媒介蚊の相互作用における腸管内細菌のゆらぎ. 第69回衛生動物学会大会. 長崎, 4月.

疲労医科学研究センター

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。2017年度からは、私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」が開始され、本研究センターは、その主軸となってさらなる研究の発展を図っている。

II. 研究テーマ

1. 唾液中ヒトヘルペスウイルス (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. 疲労によって誘導されるウイルス因子が関与するうつ病発症メカニズムの解明

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。私たちは体内に潜伏感染している 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、SITH-1 がカルシウムシグナル伝達因子 calcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) と結合して活性化させることを発見した。CAML はうつ病との関係が報告されているため、うつ病患者における血清中の抗 SITH-1 抗体価を測定したところ、健常者と比較して高かった。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た。そこで私たちは、SITH-1 発現モデルマウスを作製し、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。

HHV-6 はマウスに感染しないため、SITH-1 発現モデルマウスの作製意義を検証するために、SITH-1 がマウス細胞内でもヒト細胞と同様に CAML を活性化させるか、カルシウム流入試験で確認した。さらに、SITH-1 発現モデルマウスを構築し、うつ病の指標を示すか検討した。

この結果、SITH-1 はマウス内在性 CAML と結合し、活性化させることが示された。SITH-1 発現モデルマウスはうつ病様行動を示し、脳内において CRH の発現が優位に増加していた。また、嗅球におけるアポトーシスおよび、海馬神経新生の低下が確認された。これらは抗うつ薬 SSRI の投与によって抑制された。以上の結果から、唾液中に分泌された HHV-6 は嗅覚系アストロサイトに感染し、

CAML を活性化させることで嗅球のアポトーシスを誘導し、それによって辺縁系障害が誘導され、うつ病様行動を引き起こす可能性が示唆された。

2. 分子機構から明らかにする疲労とストレスとの相違に関する検討

疲労とは様々な要因によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体的活動能力の減退状態と定義されている。一方、ストレスとは、ハンズ・セリエのストレス学説に拠ると、種々の外部刺激が負担として働くときに心身に生ずる機能変化であり、その反応は、警告反応期、抵抗期、疲憊期に分けられるとされる。一般に、活動の減退を伴う疲労と、ストレス反応としての疲憊期は同じ状態を指すものと混同されることも多いが、我々は分子機構の検討からその相違を明らかにすることを目的とした。

我々はヘルペスウイルスが再活性化する分子機構の検討を基に、ER ストレスや酸化ストレスなどの様々なストレスに反応するストレス応答機構として知られる integrated stress response (ISR) に着目した。まず、我々は疲労を負荷したマウスにおいて、各種臓器において、eIF2 α のリン酸化で特徴づけられる ISR が生じており、主として肝臓で炎症性サイトカインが産生されることを明らかにした。さらに、ISR 阻害剤を投与し、この経路を阻害することにより、疲労様行動と炎症性サイトカイン産生が抑制されたことから、ISR が疲労を引き起こす経路として重要であることが示された。さらに、疲労負荷により、ISR の誘導と同時に、それを阻害する、eIF2 α の脱リン酸化を促進する GADD34 の誘導が観察された。疲労モデルマウスに GADD34 の阻害剤である salubrinal を投与することにより、疲労様行動が増強したことから、GADD34 は疲労回復因子として重要であることが示唆された。

以上のことから、疲労の分子機構は、ISR が誘導され、炎症性サイトカインの産生へ至ることが主たる経路となると考えられた。一方、ストレス反応では視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 軸) を介したコルチゾール等の副腎皮質ホルモンの分泌が主となる。このことから、炎症性サイトカイン産生を促す疲労のシグナル経路と、コルチゾールを産生させて免疫を抑制するストレス応答は異なる機構であると考えられた。また、ISR は細胞機能低下やアポトーシスを誘導することも知られ、疲労が様々な疾患の増悪因子の原因となる分子メカニズムとしても重要であると考えられた。そのため、今後、疲労研究を進展させることは、多くの疾患の新たな分子機構の解明に役立つものと期待される。

「点検・評価」

上記の研究概要に示す通り、疲労および疲労関連疾患であるうつ病の発生メカニズムに関する分子生物学的解明が進み、臨床応用へ向けての基盤も形成することができた。2017年度からは、私立大学研究ブランディング事業「働く人の疲労とストレスに対するレジリエンスを強化する Evidence-based Methods の開発」が開始された。このことにより、本研究センターも継続的に疲労の基礎的研究と臨床への応用へ向けてのますますの発展が期待される。

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
(国領校(化学研究室))
- 教授：高田 耕治 生物学，生化学
(国領校(生物学研究室))
- 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。

2017年度、糖尿病モデル Wistar fatty rat を用い、肝臓インスリン抵抗性の発症経過を空腹時¹³C-glucose 呼気試験 (Fasting ¹³C-glucose breath test: FGBT) を用いて、40週令までのデータを集積した。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

4年生のコース臨床医学 I のユニット「基本的臨床技能実習」で、希望者に IC のもとに FGBT を行い、その結果を討議した。

2. 研究

安定同位体医学応用研究センターを創立後、下記の課題の研究継続中。

1) 糖尿病モデルラットにおける FGBT による肝臓インスリン抵抗性の評価。

2) 臨床研究「肝臓インスリン抵抗性と虚血性心疾患の関連について」について、大学倫理委員会へ研究の承諾のもと、継続。

3) ¹³C 呼気試験法胃排出能検査 (簡便法) の実用化研究。