

疲労医科学研究センター

教授：柳澤 裕之

教育・研究概要

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（平成24～28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、Ⅰ. 疲労の分子機構の解明、Ⅱ. 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、Ⅲ. 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、Ⅳ. 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。

Ⅰ. 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（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

Ⅱ. 研究概要

1. 疲労の分子機構の解明

1) 疲労のシグナル伝達経路と原因物質

疲労は、痛みや発熱と並ぶ重要な生体アラームで、「休止」のシグナルを発することで生体を守る。疲労の分子機構は、筋肉疲労でその一部が示されている以外は、ほとんど不明である。本プロジェクトに先立ち、我々は、疲労によって発現が増加する分子（疲労因子）や、体内に潜伏感染しているHHV-6とHHV-7が疲労によって再活性化することを見出した。今回、これらのウイルスの疲労による再活性化機構を詳細に検討し疲労とのシグナル伝達関係を解明した。この結果、運動や不眠といった疲労負荷によって、疲労因子（FF）が誘導され、FFによる炎症性サイトカイン産生の誘導を介して脳に疲労のシグナルが伝達されることが判明した。FFは、炎症性サイトカイン産生を誘導することで脳に疲労のシグナルを伝達する機能を持っていた。また、FFはアポトーシスを促進する作用もあり、疲労による疾患の増悪や過労死に関与する可能性が示唆される。

運動や不眠といった、疾患と関係のない原因で生じる疲労は生理的疲労と呼ばれ、その特徴として回復しやすいことが挙げられる。生理的疲労の原因となるFFは、疲労回復因子（FR）によって速やかに回復する。FFは、疲労回復因子（FR）によって抑制され、細胞内では、両者のバランスで疲労の発生と回復がバランスをとると考えられた。

2. 疲労によるうつ病の発症

疲労が引き金になって発症すると考えられる疾患は多いが、現在最も問題となっている疾患がうつ病である。我々は、一生ヒトに潜伏感染する神経向性ウイルスであるHHV-6に着目した。HHV-6は疲労によって再活性化し、唾液中に大量に出現する。この唾液中のHHV-6は嗅上皮のアストロサイトに感染し、潜伏感染状態となる。我々は、HHV-6が

アストロサイトでの潜伏感染時に特異的に産生する潜伏感染タンパク SITH-1 を発見した。SITH-1 の産生は、血中の抗 SITH-1 抗体の有無で検出することが可能で、抗 SITH-1 抗体陽性者は、うつ病患者に特異的に存在し、陽性率は約 70% であり、オッズ比は約 12 となり、SITH-1 が陽性であることにより、うつ病発症の危険性が 10 倍以上にな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。

4. 生理的疲労のバイオマーカーによる疾患と疲労の関係の解析

疾患に伴う疲労は「病的疲労」と呼ばれ、生理的疲労と区別されるが、その本態は良く分かっていない。開発した生理的疲労のバイオマーカーを用いて、疲労を訴える患者に生理的疲労が生じているかどうかを検討した。この結果、がん患者の疲労や抗がん剤による疲労は、生理的疲労のバイオマーカーと相関しており、これらの疲労に生理的疲労が関係することが示唆された。また、慢性炎症性腸炎であるクローン病では、FF が有意に増加しており、生理的疲労が疾患と関係していることが示唆された。亜鉛欠乏においても、疲労シグナルの活性化が観察され、生理的疲労が関係していることが示唆された。これに対し、慢性疲労症候群患者や閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者といった、うつ病が高頻度で合併する疾患では、生理的疲労はほとんど無く、精神的な原因による疲労であると考えられた。疾患による疲労は、実際に測定すると、生理的なものと精神的なものに分かれることが示唆された。これは、疲労の客観的測定が疾患研究や治療成績の向上に有用であることを示唆している。

「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、本学の特徴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。