

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。私立大学研究ブランディング事業における本センターの主な研究テーマは、疲労を予防・回復させることで疲労に対するレジリエンスを強化できる栄養成分の同定、疲労および疲労が危険因子となる疾患の発症機構の解明、疲労に対する運動療法の客観的効果の判定とより効果的な運動療法の開発となっている。

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. 唾液中の HHV-6 による客観的疲労測定法の基盤となる HHV-6 の性状に関する検討

1) 目的

健康な成人における HHV-6B に関する研究はほとんどなく、さまざまな年齢層の有病率は不明であった。この研究の主な目的は、通常の労働者における HHV-6 抗体の血清有病率を評価し、血清有病率に対する加齢の影響を調べることである。また、HHV-6B が唾液で再活性化されるため、唾液 HHV-6 DNA レベルに基づいて、年齢と HHV-6B 再活性化との関連を調査することも目的とした。

2) 方法

被験者は、健康診断を受けた 77 人のサラリーマンであった。この集団で、ELISA 法によって抗 HHV-6 抗体価を測定し、Real-time PCR 法によって唾液中 HHV-6 DNA レベルを測定した。年齢との関連を調べることに加えて、交絡因子としてのボディマス指数、喫煙習慣、アルコール摂取との関連を調べた。

3) 結果

50 歳以上の被験者で HHV-6 抗体の血清陽性率に有意な減少があり、年齢は抗 HHV-6 抗体価と有意に負の相関があった。年齢および唾液の HHV-6 DNA レベルも有意に負の相関があったが、他の要因との有意な相関は無かった。

4) 結論

これらの結果は、HHV-6B の再活性化が加齢に

よって減衰することを示唆していた。

2. 運動負荷及びうつ病患者における疲労の分子機構：真核生物翻訳開始因子（eIF2 α ）リン酸化関連シグナルの検討

我々はヘルペスウイルスが再活性化する分子機序の検討を基に、ストレス応答機構として知られる eIF2 α のリン酸化が疲労によって生じることを動物モデルで示した。しかし、ヒトの疲労において eIF2 α リン酸化関連シグナルの関与は明らかでない。そこで、本研究では、運動負荷による急性の疲労負荷及び、易疲労感を感じるうつ病患者において、eIF2 α リン酸化関連シグナルの変化を検討した。

基礎疾患のない健康な者にエルゴメーターを用いて、無酸素性代謝閾値（AT）80%の強度で4時間運動負荷を与えた。さらに、うつ病患者、運動負荷前の健常人を対象とした。

全血から RNA を精製し、real-time RT-PCR 法で、eIF2 α のリン酸化によって上昇することが知られる ATF3 及び eIF2 α 脱リン酸化酵素である GADD34 の mRNA 変化を定量した。この結果、急性の運動負荷にて、ATF3 及び GADD34 mRNA は負荷前と比較し有意に上昇した。それに対して、うつ病患者では健常人と比較し、ATF3 mRNA の有意な変化を認めなかったが、GADD34 mRNA の低下を認めた。

ATF3, GADD34 の上昇は eIF2 α のリン酸化が生じていることを示し、eIF2 α リン酸化関連シグナルはヒトの疲労においても関与することが示された。また、ATF3 の測定は、急性疲労の客観的評価としても有用となることが示唆された。さらに、うつ病患者では GADD34 が低下していることから、eIF2 α 脱リン酸化能が低下し、eIF2 α のリン酸化が生じやすい状態であることが示唆された。eIF2 α リン酸化関連シグナルが急性の疲労のみならず、病的疲労を生じるうつ病患者においても関連することが示唆された。

3. 乳酸が疲労メカニズムに与える影響の解析

乳酸は1808年に運動に伴って筋肉から生成されることが報告されて以来、長年疲労との関連が指摘されている物質である。以前は運動の強度依存的に増加する乳酸が筋肉のアシドーシスを引き起こし、疲労を誘導すると考えられていた。しかし近年、乳酸は pH やエネルギーのバランサーとして寄与し、「シグナル伝達分子」として運動への適応力（疲労回復）に関与していると考えられるようになった。しかしながら、疲労のメカニズムがこれまで不明であったため、乳酸と疲労の関連性を明確に示す証拠

は得られていない。我々は、疲労および疲労回復のマーカーとなる因子の特定に成功したので、乳酸がどの様に疲労のメカニズムに関与しているのかを明らかにすることを目的とした。

血液中の乳酸が疲労に寄与するかどうかを検討するため、マウスに乳酸を静脈投与し、疲労因子の発現を解析した。この結果、血液中への乳酸の投与が肝臓で酸化ストレスを誘導し、疲労シグナル伝達が誘導されることが分かった。

「点検・評価」

現在、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」の研究遂行に向けて全力で取り組んでいる。疲労の分子メカニズムの解明を推進によって、栄養成分や運動療法が疲労に与える影響を客観的に判定することが可能となった。このことにより、本当に疲労を軽減できる栄養成分の同定や、科学的根拠を持つ運動療法の開発に寄与する手段を得ることができた。