

論文の内容の要旨

論文題目 HPA 軸の運動適応における副腎の役割

氏名 藤田真由美

近年、生活環境の変化による日中の活動量の低下や夜間の摂食増加などは、生体の概日リズムに異常をもたらす原因になるのではないかと懸念されている。しかし意識次第で日中の運動量を増加させ、一日の活動のリズムを変えることは可能である。習慣的な日中の運動量の増加が生体の概日リズムにどのような影響を及ぼすのかについては今後の研究が期待されている。先行研究によりマウスの活動期の習慣的な運動は HPA 軸 (hypothalamus-pituitary gland-adrenal cortex; HPA) の特にグルココルチコイド (glucocorticoid; GC) のピーク値を上昇させ、GC の概日リズムを明確にするとの報告がある。しかし習慣的な運動がどのように GC の概日リズムに影響を及ぼしたのか、その詳細については未だ不明である。本研究では、この点に着目し習慣的な運動が HPA 軸の中でも特に GC の概日リズムに及ぼす影響について、副腎に着目し研究をおこなった。本研究の第 1 部では、習慣的な運動による HPA 軸の適応を確認し、その適応過程において副腎がどのような位置づけであるのか、その役割について検討した。また、習慣的な運動において HPA 軸が適応していく過程では、運動に対し細胞レベルでのストレス応答が生じているものと予想できる。先行研究により、HPA 軸の活性化に伴い、副腎では細胞のストレス応答系で重要な熱ショックタンパク質 (heat shock proteins; HSPs) の 1 つである HSP70 の発現量が上昇することが報告されている。また、副腎の HSP70 は HPA 軸の活性化に伴う副腎の応答において何らか機能を担っているのではないかと推測されている。そこで第 2 部では、副腎の HSP70 に着目し、運動が副腎の HSP70 の発現に及ぼす影響について検討し、HPA 軸の適応における副腎の HSP70 の役割について考察した。

<第1部: HPA軸の運動適応における副腎の役割>

第1部では、マウスの回転ケージによる習慣的な運動をもちいて、習慣的な運動による HPA 軸の適応とそのメカニズムを検討し、HPA 軸の適応過程における副腎の役割について検討した。2 週間の回転ケージ運動群では、コントロール群に対し、マウスの GC である血中コルチコステロン (corticosterone; CORT) の濃度が活動期直前に有意に増加することが確認された。血中 CORT の概日リズムにおいて活動期直前の CORT の値は概日リズムのピーク値を示すことが知られている。運動群では活動期直前の血中 CORT 量が有意に増加したことから、回転ケージによる習慣的な運動により血中 CORT の概日リズムのピーク値が上昇することが示唆された。また、運動群ではコントロール群に対し、下垂体から分泌され副腎の GC 合成を促す血中副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) の濃度に有意な差は認められなかった。この結果より、活動期直前の運動群では、同量の ACTH に対してより多くの CORT を分泌していたことが考えられ、ACTH に対する活動期直前の副腎の CORT 合成量に何らかの影響を与えたことが予想された。実際に、運動群ではコントロール群に比し、副腎の GC 合成系の律速因子である StAR (steroidogenic acute regulatory protein; StAR) の発現量が活動期直前に有意に上昇することが確認された。StAR は CORT 合成系における律速因子であることから、運動群における活動期直前の StAR の発現量の上昇は、この時間帯の CORT 合成の増加に関与しているものと考えられた。さらに、運動群ではコントロール群に比し副腎の活動期直前の TH (tyrosine hydroxylase; TH) の発現量が有意に上昇することが確認された。TH はアドレナリンの合成系における律速酵素であることから、運動群では活動期直前の交感神経—副腎髄質がより活性化していたことが予想された。CORT の合成量は交感神経—副腎髄質からの調節を受けることが知られている。運動群における活動期直前の交感神経—副腎髄質の活性化は、この時間帯の CORT の合成量に影響を与えていたことが予想された。これらの結果より、習慣的な運動により活動期直前の CORT の量が ACTH の量に非依存的に上昇するといった HPA 軸の適応が生じることが確認され、この適応には副腎の機能変化が重要な役割を担っていることが示唆された。

<第2部: HPA軸の運動適応における副腎の HSP70 の役割>

第2部では、運動による副腎機能の変化に対し副腎の細胞レベルでのストレス応答系がどのように影響を及ぼすのか検討するため、運動に対する副腎の HSP70 の発現変化と機能について検討し、習慣的な運動による HPA 軸の適応における副腎の HSP70 の役割について考察した。まず、マウスをもちいた 15m/min で 30 分間のトレッドミル走による一過性の運動により副腎皮質で HSP70 の発現が上昇することが確認され、その HSP70 の発現誘導には転写因子である HSF1 が関与することが明らかとなった。また、副腎抽出物を用いた *in vitro* の実験により HSP70 と GC 合成系の律速因子である StAR が複合体を形成することが確認された。このことから、副腎の HSP70 は StAR に対する分子シャペロンとして機能する可能性が示唆された。習慣的な運動に対し副腎の機能が適応していく過程では、副腎の HSP70 が GC 合成系の機能変化に StAR を介して関与していた可能性が考えられる。そこで次にマウスの 2 週間の回転ケージによる習慣的な運動をもちいて副腎の HSP70 の発現量変化を検討した。習慣的な運動により、副腎の StAR の発現量が上昇する活動期直前に副腎の HSP70 の発現量も増加することが明らかとなった。これらの結果から、習慣的な運動による副腎の機能変化には、副腎の HSP70 が StAR を介して関与していた可能性が示唆された。

本研究により、習慣的な運動により HPA 軸の中でも血中 GC のピーク値が上昇し、GC の概日リズムが明確になることが示唆された。この HPA 軸の適応には副腎の機能変化が重要な役割を担っており、その副腎の適応には副腎の HSP70 の関与が示唆された。運動は摂食量やさまざまなエネルギー代謝系に変化をもたらすものと予想できる。本研究により血糖値の調節に関与する HPA 軸も一過性の運動や習慣的な運動により影響されることが明らかとなった。習慣的な運動により、エネルギー代謝系が相互に作用し合い適応が生じる過程で、その適応の1つとして副腎の機能変化にともなう HPA 軸の適応が生じたのではないかと考えられる。