

論文審査の結果の要旨

論文題目：「HPA 軸の運動適応における副腎の役割」

論文提出者氏名 藤田真由美

地球上の生物は太陽との関係からうまれる、特に自然環境における 24 時間周期の明暗サイクルに極めて良く適応して生きている。活動—睡眠のリズムや血圧や体温のリズムなどは全て生体の約 24 時間周期のリズム‘概日リズム’を示す生理現象としてとらえられる。概日リズムの代表的な指標の一つに、副腎から分泌されるステロイドホルモンの一つであるグルココルチコイド (glucocorticoid; GC) の日内変動があげられる。日内変動に伴う血中 GC のリズムは活動期直前にピーク値を示し、その後徐々に低下し不活動期は最も低くなる。GC は個体のストレス応答系としてよく知られる視床下部—下垂体—副腎皮質 (hypothalamus - pituitary gland - adrenal cortex; HPA) 軸が活性化することで分泌される。HPA 軸の概日リズムを制御する上流部位は、体内の時計として知られる視交差上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) である。SCN からの制御により、HPA 軸の安静時レベルの活性が 24 時間周期に制御され、その結果、CRH や ACTH そして最終産物である血中 GC の濃度に概日リズムが生じる。時間生物学の進歩により、近年、生活習慣病や概日リズム性睡眠障害、慢性疲労症候群や鬱病など、現代社会と関連の深さまざまな疾患に対し生体リズムの異常が問題視されるようになった。実際、加齢や鬱病、慢性疲労症候群において GC の概日リズムの異常が確認されており、加齢にともなう代謝異常や精神科疾患の病態との関係が注目されている。このことから、GC の概日リズムが生体内でどのように制御されているのか、どのような因子が GC の概日リズムに影響を及ぼすのか、そのメカニズムを解明していくことは極めて重要であるといえる。

概日リズムの 1 つに活動のリズムがあげられるが、ヒトのみが自分の努力で日中の活動量を増加させ、一日の活動のリズムを変えることができるので、日中の活動量を習慣的に増加させることで生体の概日リズムをよく調節することができる可能性がある。実際、先行研究においてマウスの活動期の習慣的な運動は HPA 軸の特に 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報告されている。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、その分子機構については未だ不明である。藤田真由美さんはこの点に着目し習慣的な運動が HPA 軸、中でも GC の概日リズムに及ぼす影響について、GC 産生を担っている副腎に着目し研究をおこなった。まず第 1 部では、マウスの回転ケージによる習慣的な運動について研究し、運動群の血中 GC の概日リズムのピーク値が ACTH の量に非依存的に上昇することを確認した。この HPA 軸の適応には、副腎皮質における GC の合成系の律速因子である StAR (steroidogenic acute regulatory protein) の発現量の増加が、またこれには副腎髄質のカテコールアミン合成の増加がともなうことを明らかにした。また、習慣的な運動において HPA 軸というからだの中の異なる場所にある組織の連関関係が変化してゆくという適応過程では、運動により変化した内部環境に対し、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。細胞レベルでの応答・適応が、組織レベル、個体レベルの応答系すなわち HPA 軸の適応へとつながっていくと考えられる。細胞レベルでの応答がどのように個体レベルの HPA 軸と関連し合い、結果的に個体レベルの HPA 軸に影響をおよぼすのかについては未だ明らかではない。そこで第

2部では、細胞のストレス応答を担う熱ショックタンパク質（heat shock proteins; HSPs）の1つであるHSP70に注目し、HPA軸の運動適応に対する副腎のHSP70の発現変化を検討した。ここでは、一過性の運動により副腎皮質でストレスタンパク質のひとつであるHSP70の発現が上昇することが確認され、HSP70の発現誘導には転写因子である熱ショック因子1（HSF1）が関与することをゲルシフトアッセイ法にて明らかにした。また、StAR（steroidogenic acute regulatory protein）は不安定なタンパク質であるが、37kDaとして合成される。HSP70とStARの関係を免疫沈降法により検討したところ、副腎のHSP70は37kDaのStARと結合することが確認された。この運動で影響される副腎のHSP70は、少なくとも新生StARタンパク質のシャペロンとして機能している可能性が示唆された。

これらの結果から習慣的な運動による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、即ち古くから指摘されている個体のストレス応答機構と細胞のストレス応答機構は運動している一例を示したといえる。副腎は皮質・髄質間で相互に作用し合い、互いの機能に影響を与え合う事は報告されているものの、従来ストレス応答系においては単なるGCやアドレナリンの分泌器官であるとの認識が強く、HPA軸の適応における副腎の役割については未知な部分が多かった。HPA軸の適応は、理論的には海馬、視床下部、下垂体、副腎のいずれのレベルにおいても調節が可能である。しかしながら、より上位のレベルで機能変化を起こすことはHPA軸全体の活性を必要以上に大きく変化させることになる。即ち視床下部や下垂体のレベルから変化させることはHPA軸の最終産物であるGCの量に多大な影響を与えてしまいかねない。HPA軸を適応させる際、より下位の副腎レベルでの調節にゆだねる方が、GC濃度の微妙な調節制御が可能である。本研究で確認されたような運動時の副腎レベルでの調節は、生体のHPA軸の微妙な適応において非常に理にかなった重要な意義があるものと考えられる。

本研究により、日中の活動量を上昇させるといった習慣的な運動により副腎の機能が変化することが明らかとなり、また、それに伴いHPA軸のGCの概日リズムのピーク値が上昇することが確認された。習慣的な運動によるGCのピーク値の上昇により、GCの概日リズムはより明確になったのではないかと示唆される。現代社会には明暗サイクルへの適応を乱す因子が多数存在し、生体の概日リズムに異常をきたす原因になるのではないかと懸念されている。実際にHPA軸の最終産物であるGCの概日リズムの異常は、慢性疲労症候群や鬱病患者、不登校児や高齢者で報告されている。本研究で明らかとなった習慣的な運動によるGCの概日リズムの変化が、GCの概日リズムの平坦化が原因とされる疾患においてどのような効果を示すかについて今後の研究が期待される。

以上のように、本博士論文は習慣的な運動がHPA軸の概日リズムに及ぼす影響について明らかにし、そのHPA軸の適応における副腎のもつ新たな意義を明らかにした。この結果は、現代社会で問題視されている概日リズム異常の原因や、概日リズムの異常が原因とされる疾患に対する療法を考える上で非常に重要な研究であったと考えられる。したがって、本審査委員会は博士（学術）の学位を授与するのにふさわしいものと認定する。