

令和元年5月27日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16586

研究課題名(和文)新しい慢性疲労モデルの確立と食欲ホルモンの慢性疲労診断マーカーになる可能性の評価

研究課題名(英文) Establishing a novel chronic fatigue model and evaluate the possibility of appetite hormones using in chronic fatigue diagnosis.

研究代表者

Hu Di (Hu, Di)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：60758580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：慢性疲労症候群の詳細な発症メカニズムは未だに分かっておらず、根本的な治療方法は確立されていない。本研究は14日間疲労負荷をかけ、慢性疲労モデルの作成に成功した。このモデルは自発行動量回復遅延をはじめ、負荷休憩中睡眠量の経時変化や強制水泳時間の低下、酸化ストレスの上昇に加え、ストレス関連ホルモンの上昇、ネガティブフィードバック調節異常等を示した。一方、食欲増進ホルモングレリンは疲労負荷により上昇し、食欲減退ホルモンレプチンが著しく減少した。さらに、摂食抑制効果を持つaMSHが上昇した。食欲増進のグレリンと摂食抑制のaMSHが共に上昇したことは疲労の蓄積に伴う食欲制御中枢の機能異常を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、疲労の回復が1週間に遅延するモデルを確立させた。このモデルはヒトの慢性疲労症候群に近い状態を示しており、疲労研究の新たなルーツとしてレプチンとグレリンの慢性疲労における意義を検討した。疲労負荷早期に両ホルモンが同時に上昇し、疲労負荷後期にグレリンの増加とレプチンの低下が見られ、さらに摂食抑制効果を持つaMSHが上昇した。こうした変動は疲労の蓄積に伴う食欲制御中枢の機能異常を示唆し、両ホルモンの疲労深刻度を表す指標としての可能性を示した。本研究は食欲機能制御異常だけでなくストレス関連ホルモンのネガティブフィードバック制御異常にも突き止めており、慢性疲労の脳内発症機序解明につながる。

研究成果の概要(英文)：The detailed pathogenic mechanism of chronic fatigue syndrome is not yet known, fundamental treatment methods have not been established. In this study, rats have applied for 14-day fatigue loading and succeeded in creating a chronic fatigue model. In addition to a prolonged recovery of spontaneous activity, this model showed dynamic changes in sleeping during fatigue loading short time rest, a weight-load forced swimming test's time decreased, increased in oxidative stress, stress-related hormone elevation, and negative feedback regulation abnormality, etc. On the other hand, after 14-day fatigue loading the appetite-stimulating hormone ghrelin increased, and the anorexigenic hormone leptin significantly decreased. Furthermore, aMSH, which has a suppression of food intake effect, was elevated. The rise of both appetite-promoting ghrelin and food-depressing aMSH suggested dysfunction of the appetite-controlling center associated with the accumulation of fatigue.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：慢性疲労 ストレス 内分泌異常 レプチン グレリン コルチコステロン ACTH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性疲労症候群 (CFS) は、原因不明の疲労・倦怠感が6カ月以上続く病気である。感染症や過度の生活ストレスなど複合的な要因が引き金になり、「疲れが取れない」という状態に脳が陥るためと推測されている。人々の日常的な社会活動に支障をきたすだけでなく、過労死やうつ病、自殺など深刻な社会問題を引き起こしている。一方、慢性疲労症候群には感染症の罹るリスクが高いことが知られ、最近生活習慣病 (心血管疾患や高血圧等) の発症との関連性が明らかにしつつある (Du et al, BMC cardiovasc disord 2015)。しかし、これぐらい注目してきた慢性疲労症候群であるが、詳細な発症メカニズムは未だに分かっておらず、対症治療がしかなく根本的な治療方法はない。

長期に亘る過剰なストレスにより内分泌系・免疫系・自律神経等の異常反応を引き起こし、疲労の防御機構を破綻させ、慢性的に疲労を体内に蓄積するようになる。さらにはうつ病や感染症、生活習慣病 (心血管疾患等) に罹るリスクが非常に高くなり、極端な場合は過労死を招く。

慢性疲労症候群において多くのホルモンが変化すると報告された。臨床症例では内分泌系の視床下部の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)・副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)・コルチゾール・ノルアドレナリン (NA) の増加などの変化があった (Demitrack et al, J Clin Endocrinol Metab 1991)。ストレスに反応して、体内の防御機構が作動し、一過性な変化だと考える。脂肪細胞から分泌されるレプチンは患者の慢性疲労程度と相関する報告 (stringer et al, J Transl Med 2013) があり、血中レプチン濃度が下げると疲労感が軽減する報告もあった。上昇したレプチンにより炎症因子が誘導され、その繰り返しの応答で疲労が慢性化すると予想されるが、詳細な機序が不明である。またレプチンは抗うつ効果も報告された (Lu et al, PNAS 2006)。一方、レプチンと拮抗生理作用を有するグレリンは慢性疲労との直接関連が報告されないものの、下垂体にあるグレリン神経は POMC (Pro-opiomelanocortin) 神経に作用し、ACTH 等の発現を増加させる (Cowley et al, Neuron 2003)。グレリンはまた交感神経の抑制・副交感神経の活性化も行うなど、慢性疲労と大いに接点を持つ。

2. 研究の目的

本研究はグレリンとレプチンの疲労回復の遅延との関連を特定することを目的とする。両因子の慢性疲労病態における意義を解明した上で、その特徴を活用し、客観かつ定量的な指標として、慢性疲労症候群の診断・予防・治療法の開発に応用したい。

3. 研究の方法

ラットを高さ 2.2 cm の水を張ったケージ内で 5 日間飼育し、断眠・精神的なストレスおよび筋性疲労を複合的に負荷させる最中に不定期な短い休憩を挟むことにより、従来の CWI (continuous water immersion) モデルより、疲労回復が有意に遅延することを報告した。この Intermittent Water Immersion (IWI) モデルの負荷期間を 5 日間から 14 日間まで延長し、自発行動量や負荷休憩中の睡眠時間、負荷前後の負重強制水泳、負荷前後および負荷中の血中ストレス関連ホルモン、食欲関連ホルモン、酸化ストレスマーカー等の測定を行った。

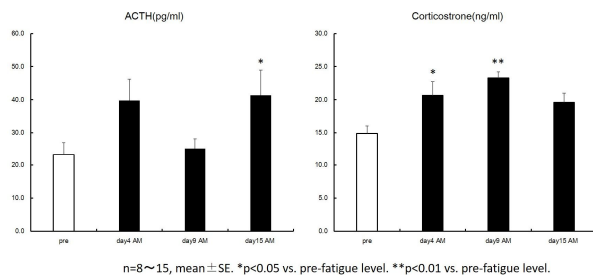
4. 研究成果

(1) 既報の疲労回復が有意に遅延する Intermittent Water Immersion (IWI) モデルの負荷期間を 5 日間から 14 日間に延長した。次に、このモデルは慢性疲労状態にあるかを検討した。IWI 疲労負荷を 14 日間まで延長した結果、自発行動量の回復が既報 IWI モデルより有意に遅延した。その回復遅延はモデルが慢性疲労状態にあったことを示された。さらに、

IWI 疲労負荷の期間延長による強制水泳時間の変化は認められなかった。このことから 14 日間の IWI 疲労負荷による自発行動量の回復遅延は身体性疲労より精神性疲労の寄与が大きいことを示唆された。

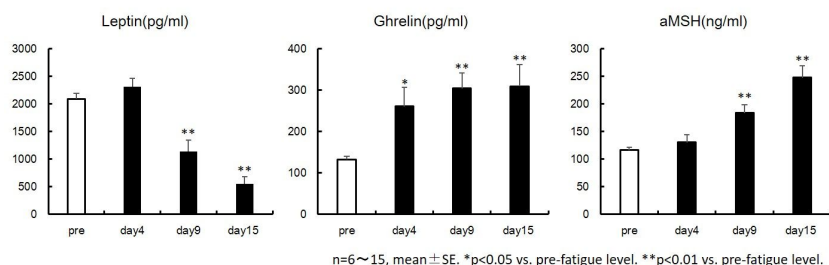
(2) 疲労負荷中の休憩期における睡眠量は、疲労負荷初期に徐々に増加し、3 日目を前後に一過性に低下に転じるが、負荷後期に再び増加した。

(3) 血中ホルモンの疲労負荷に伴う経時変化を中心に検討を行った。疲労負荷初期に ACTH とコルチコステロンの血中濃度は上昇したが、その後 ACTH は一過性に低下し、疲労負荷後期において再上昇するのに対して、コルチコステロンは持続的に上昇することを明らかにした。さ



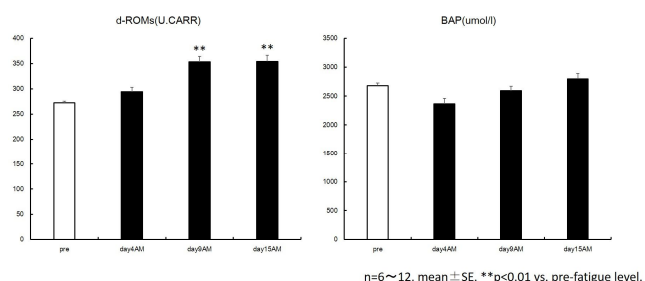
さらに、ACTH とコルチコステロンのネガティブフィードバック制御に担う MR と GR の発現が視床下部において負荷期間中継続的に増加したに対し、海馬において MR が負荷早期低下し GR が負荷期間中継続的に減少した。要するに疲労負荷後期の海馬は ACTH とコルチコステロンの増加を抑制できない状況にあり、ストレスホルモンのネガティブフィードバック調節機構が機能異常を示した。その理由として長期ストレスにより増え続けるコルチコステロンが海馬の神経細胞への過度な曝露が神経細胞萎縮を引き起こしたと考えられる。一方、疲労負荷後期の視床下部において MR と GR の発現が継続的に増加しており、海馬の異常でネガティブフィードバック欠けた部分を何かの理由で対償的に補おうと考えられるが、血中の ACTH とコルチコステロンの抑制に直結できず、増加した MR と GR の核内免疫活性の低下が示唆された。

(4) 摂食調整に関わるレプチン/グレリンの血中濃度に関しては、食欲ホルモンであるグレリンは負荷初



期から徐々に上昇し、レプチンは負荷初期には上昇する傾向を示し、負荷中期から著しく減少すること、さらに、摂食抑制効果を持つ aMSH が負荷中期から上昇することを見出した。疲労負荷後期に食欲増進のグレリンと食欲減退の aMSH が共に上昇しており、疲労の蓄積に伴う食欲制御中枢の機能異常が示唆された。

(5) 疲労負荷中期から酸化ストレスマーカー dROM が上昇したが、酸化力マーカー BAP が変化しなかった。これらの結果は、疲労の蓄積に伴い睡眠調節機構の異常に加え、上昇する酸化ストレスやホルモンの制御機能異常が引き起こされ、疲労の慢性化を来す可能性を示した。



〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

胡迪、李丹溪、重田美香、岡内隆、渡辺恭良、崔翼龍。「慢性疲労動物を用いた疲労の慢性化機序の解析。」第14回日本疲労学会学術集会、口頭発表・一般演題；福岡，2018年5月。

胡迪、李丹溪、重田美香、岡内隆、渡辺恭良、崔翼龍。「新しい慢性疲労モデルの確立と慢性疲労形成に關与するホルモンの疲労診断マーカーになる可能性の評価。」第13回日本疲労学会学術集会、口頭発表・一般演題；名古屋，2017年5月。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。