

令和 4 年 7 月 10 日現在

機関番号：32419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07422

研究課題名(和文) ストレスが副腎皮質DHEA-S分泌に及ぼす影響の解明

研究課題名(英文) The effect of stress on adrenocortical DHEA-S secretion

研究代表者

鍵谷 方子 (Kagitani, Fusako)

人間総合科学大学・人間科学部・教授

研究者番号：50291133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ストレス時の副腎交感神経活動亢進が副腎皮質からのデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)分泌、およびDHEA-S合成経路の上流で合成されるプレグネノロン分泌を制御する可能性を検討した。

麻酔下の雄性成熟ラットにおける安静時の副腎静脈血中DHEA-S濃度は、全身循環動脈血中のDHEA-S濃度と同程度であったことから、ヒトとは異なりラット副腎からはほとんど分泌されないことが示された。副腎交感神経刺激中には、副腎からのプレグネノロン分泌速度が著しく減少した。DHEA-Sを含む副腎皮質ステロイドホルモンの分泌調節に交感神経が関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DHEAおよびDHEA-Sは、性ホルモン源としてや抗ストレスホルモンとしての働き、高齢者における血中濃度低下が認知症やサルコペニアなどの老年症候群と関連することなどが注目されている。血中DHEA-S値は、コルチゾール同様に視床下部-下垂体前葉系ホルモンによって制御されるが必ずしも血中コルチゾール動態と一致せず、DHEA-S分泌調節機構の解明は未だ十分ではない。本研究は、DHEA-Sを含む副腎皮質ステロイドホルモン合成の律速段階であるプレグネノロン合成・分泌が、副腎支配交感神経により制御される可能性を明らかにした。本成果により、健康寿命の延長に向けての予防策や対応策確立への寄与が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The present study examined whether increased adrenal sympathetic nerve activity during stress regulates the adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and pregnenolone, which is synthesized upstream of the DHEA-S synthetic pathway, from the adrenal cortex.

In anesthetized adult male rats, the resting DHEA-S concentration in adrenal venous blood was comparable to that in systemic circulating arterial blood. This indicates that, unlike in humans, the rat adrenal cortex does not secrete DHEA-S. During adrenal sympathetic nerve stimulation, the rate of pregnenolone secretion from the adrenal gland was markedly reduced. This suggests that sympathetic nerves are involved in regulating adrenocortical steroid hormone secretion, including DHEA-S.

研究分野：自律神経生理学

キーワード：ストレス 交感神経 副腎皮質 ステロイドホルモン

1. 研究開始当初の背景

デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) は、認知機能障害や骨粗しょう症などの種々の老年症候群との関連が示唆されている。さらにストレス時には分泌が変化し抗ストレスホルモンとしても注目されてきている。DHEA-S は副腎皮質から分泌され、末梢組織で男性あるいは女性ホルモンに変換されて作用する。我々はこれまでに、視床下部 - 下垂体前葉系ホルモンにより調節される卵巣からのエストラジオール分泌が、身体的ストレス時には脳幹を介して交感神経性に抑制されることを麻酔ラットで見出した。DHEA-S においても、ストレス時に視床下部 - 下垂体前葉系ホルモンではなく、副腎交感神経を介して分泌が制御される可能性がある。ストレス時に血中 DHEA-S 値が変動する機序の解明は未だ不十分であり (Tsai et al, 2017)、交感神経性調節についてはほとんど調べられていない。

2. 研究の目的

本研究は、ストレス時の交感神経活動亢進が副腎皮質からの DHEA-S 分泌に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした (図 1)。副腎交感神経の電気刺激による副腎皮質から分泌される DHEA-S 分泌速度への効果と、DHEA-S 合成経路の上流にあるプレグネノロン分泌速度への効果を調べた。

3. 研究の方法

実験は雄性成熟ラットを用いた。麻酔下、人工呼吸下で体温や血圧などの生理的状态を安定に維持した。

(1) 採血：副腎皮質からのホルモン分泌を直接評価するために、副腎静脈血と末梢動脈血を採取した。副腎静脈血は、微細な左副腎静脈に挿入したカテーテルから間欠的・経時的に採血した (図 2)。非採血時には副腎静脈血を全身循環に灌流し、副腎を鬱血させることなく必要な時にのみ微量の採血を繰り返した。脱血の影響を少なくするために、採血量は最低限とした。末梢動脈血は右大腿動脈から採取した。

(2) 副腎皮質からのホルモン分泌濃度および分泌速度の測定：採血した副腎静脈血および末梢動脈血の血漿サンプル中ホルモン濃度を酵素免疫法により測定した。測定するホルモンは、DHEA、DHEA-S、プレグネノロンとした。副腎静脈血中に含まれる副腎皮質ホルモン濃度は、副腎皮質を流れる血液の流速に影響され、分泌に変化がない場合でも濃度が変化する可能性がある。そこで真の副腎皮質ホルモン分泌の変化を評価するため各ホルモン分泌速度を以下のよう算出した。副腎静脈血漿流速は、各サンプルごとに測定した採血所要時間より算出した。

< DHEA-S 等副腎皮質ホルモン分泌速度

$$= \text{副腎静脈血漿サンプル中各ホルモン濃度} \times \text{副腎静脈血漿流速}$$

(3) 副腎支配交感神経電気刺激：左大内臓神経を横隔膜付近で分離・切断し、中枢端を 10 V、20 Hz で 5 分間電気刺激した。

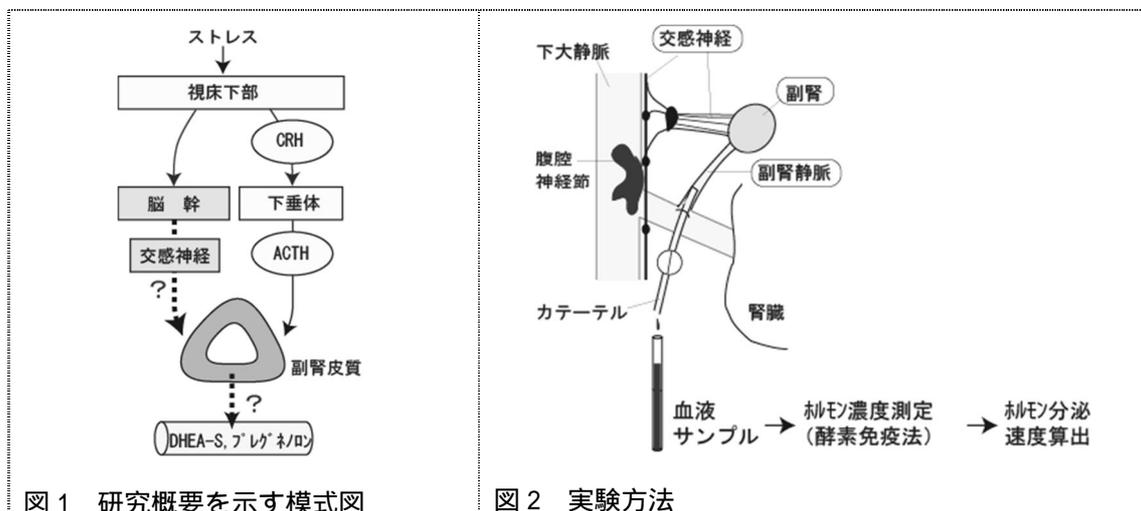


図 1 研究概要を示す模式図

図 2 実験方法

4. 研究成果

(1) DHEA および DHEA-S

安静時における末梢動脈血漿中および副腎静脈血漿中の DHEA および DHEA-S 濃度を調べた。末梢動脈血漿中の濃度は、先行研究で示されているヒトでの濃度に比べ著しく低濃度であった。副腎静脈血漿中の濃度は、両者とも末梢動脈血漿中の濃度と同程度であった。したがって、ラットではヒトと異なり、副腎からの DHEA および DHEA-S 分泌はほとんど認められないことが分かった。

DHEA および DHEA-S は、副腎皮質や性腺でコレステロールからプレグネノロン、次いで 17-ヒドロキシプレグネノロンを経て合成されるステロイドホルモンである(図3)。プレグネノロンは、コルチコステロンやアルドステロンの合成においても共通している合成経路である。ストレスが自律神経を介して DHEA 分泌に及ぼす影響の機序として、自律神経がより上流の合成経路に影響を及ぼす可能性がある。そこで、本研究では、次に、副腎皮質においてラットとヒトで共通に DHEA の上流で合成されるプレグネノロンの分泌に対する交感神経の影響を検討することとした。

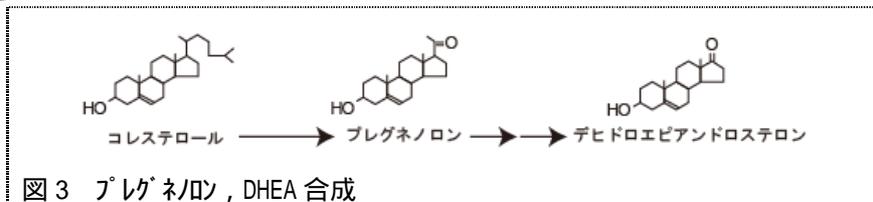


図3 プレグネノロン, DHEA 合成

(2) プレグネノロン

副腎静脈血漿サンプル中および末梢動脈血漿サンプル中のプレグネノロン濃度を酵素免疫測定法により測定した。安静時における副腎静脈血漿中のプレグネノロン濃度は、末梢動脈血漿中に比べて著しく高濃度(約 50~150 倍)であった。

副腎支配交感神経が含まれる大内臓神経の末梢端を 5 分間電気刺激(10V, 20Hz)した。刺激中は全身動脈圧が上昇し副腎静脈血漿流量が減少した。副腎からのプレグネノロン分泌速度は、刺激前の安静時に比べ、約 50%に減少した(図4)。

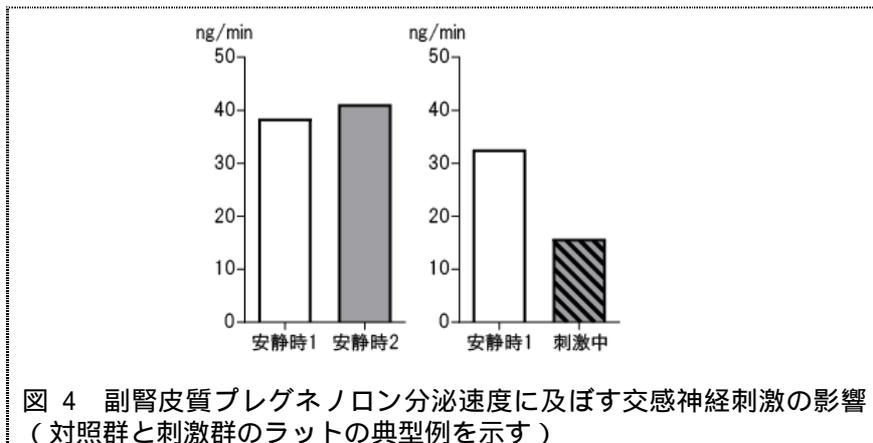


図4 副腎皮質プレグネノロン分泌速度に及ぼす交感神経刺激の影響 (対照群と刺激群のラットの典型例を示す)

(3) 結論と今後の展望

本研究により、副腎皮質において DHEA および DHEA-S 合成経路の上流にあるプレグネノロン分泌が大内臓神経により抑制的に調節されることが明らかとなった。副腎には大内臓神経に含まれる交感神経が分布する。したがって、副腎皮質におけるコレステロールからのプレグネノロン合成が交感神経を介して抑制されることが考えられた。今後は、および受容体遮断薬や受容体刺激薬の効果を調べ交感神経性調節の詳細、ストレス刺激時の分泌調節についても明らかにする必要がある。

コレステロールからプレグネノロンへの変換は、いずれのステロイドホルモン合成においても共通する合成経路であり、ラットと同様ヒトでも同様の経路を持つ。プレグネノロン合成・分泌を交感神経が調節することにより、ヒトの副腎皮質からの DHEA および DHEA-S の合成・分泌に影響を及ぼす可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uchida S, Kagitani F.	4. 巻 302(6)
2. 論文標題 Neural mechanisms involved in the noxious physical stress-induced inhibition of ovarian estradiol secretion.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Anatomical Record	6. 最初と最後の頁 904-911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ar.24078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鍵谷方子, 内田さえ
2. 発表標題 卵巣ホルモン分泌抑制に関わる 受容体サブタイプとストレス
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鍵谷方子
2. 発表標題 ストレスによる卵巣機能低下の機序
3. 学会等名 日本薬理学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鍵谷方子（分担執筆）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 444
3. 書名 章3. こころ・情動と自律神経・内分泌・免疫系 - ストレス負荷時の反応を中心に（榊原 隆次, 内田 さえ編：自律神経 - 初めて学ぶ方のためのマニュアル）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------