

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03891

研究課題名(和文) うつ病リスクの低減を目的とした脳疲労の発生・回復メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of occurrence and recovery of brain fatigue for the purpose of reducing the risk of depression

研究代表者

近藤 一博 (Kondo, Kazuhiro)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：70234929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,600,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠不足によって誘導した脳疲労と運動負荷によって誘導した身体疲労において、eIF2 γ リン酸化に関係する因子や炎症性サイトカインの誘導を検討した。その結果、脳疲労はeIF2 γ リン酸化とは関係するものの、炎症性サイトカインは誘導しないことが判った。しかし、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6) SITH-1を発現させたうつ病モデルマウスでは脳疲労が炎症性サイトカインの誘導がみられ、脳疲労によるうつ病発症にはHHV-6 SITH-1のような因子が必用であることが判った。このことは、同程度のストレスや疲労の負荷を受けてもうつ病を発症する人とそうでない人がいるという現象を説明すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで分子機構が不明であった脳疲労がeIF2 γ リン酸化と関連する現象であることを示すものである。さらに、脳疲労は身体疲労と異なり炎症性サイトカインを産生しないことや、HHV-6 SITH-1という素因が加わることでうつ病に直結する脳内炎症が生じることも示した。このことは、うつ病発症機構をより詳細に示すとともに、うつ病予防や治療のための分子標的を明らかにするものである。これらの成果により、これまで経験則による予防法や対症療法が主であったうつ病に対し、分子機構をもとにした予防・治療法が可能となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined the induction of factors related to eIF2 γ phosphorylation and inflammatory cytokines in brain fatigue induced by sleep deprivation and physical fatigue induced by exercise load. The results showed that brain fatigue was related to eIF2 γ phosphorylation but did not induce inflammatory cytokines. However, in a mouse model of depression expressing human herpesvirus 6 (HHV-6) SITH-1, brain fatigue induced inflammatory cytokines, indicating that factors such as HHV-6 SITH-1 are necessary for the development of depression due to brain fatigue. This may explain the phenomenon that some people develop depression while others do not, even when subjected to the same level of stress and fatigue.

研究分野：ウイルス学

キーワード：疲労 うつ病 ストレス 脳疲労 ヘルペスウイルス HHV-6 SITH-1

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

現代社会では、労働や社会生活の疲労によってもたらされる、労働力の低下やうつ病などの精神疾患が大きな社会問題となっている。しかし、国内外の疲労のメカニズムに関する研究は、がん患者の疲労や、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群や多発性硬化症といった脳神経疾患による疲労の研究に集中しており、労働による疲労の発生・回復機構の研究は十分に行われてこなかった。このため、疲労の発生機構の研究では、ガンや感染などの疾患由来の疲労が、炎症性サイトカインの作用によって生じることは判っていたが¹⁾、労働などによって生じる生理的な疲労の発生機構は不明であった。我々は最近の研究で、労働や運動による身体の生理的疲労が、各種臓器の細胞内の eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α)のリン酸化によって生じることを見いだした。また、eIF2 α リン酸化の抑制が疲労を回復させることも明らかにした。さらに、脳の疲労にも eIF2 α リン酸化が関係するという結果を得た。

2. 研究の目的

現代社会における疲労の問題では、うつ病のリスクとなる脳の疲労が特に大きな問題となっている。このような社会的要求とこれまでの研究成果を受けて、本応募課題では、脳疲労の発生と回復にかかわる分子機構の解明、特に脳の疲労と疲労回復が、身体の疲労と同様に eIF2 α リン酸化と脱リン酸化によって生じるかどうかを明らかにすることを目的とする。また、この検討により、脳疲労とうつ病との関係を検討することも目的とする。

3. 研究の方法

i) eIF2 α リン酸化が脳疲労の原因であるかどうかの確認

予備実験で得られた脳の eIF2 α リン酸化を呈する断眠マウスにおいて、疲労に特徴的な行動実験による検討を行う。行動実験としては、一般的な疲労に関する試験として、回転ケージによる自発運動測定、強制水泳における遊泳時間および遊泳距離の測定、オープンフィールド試験による自発運動量測定を行った。また、脳疲労に特異的な試験としては、Y字迷路やモリス水迷路試験を用いた記憶力測定を行う。脳疲労によって誘導されるうつ症状に対する試験としては、尾懸垂試験やショ糖嗜好性試験を行った。また、高架式十字迷路による不安行動評価やローターロッドテストによる協調運動能力試験などを行って、脳の eIF2 α リン酸化の脳疲労以外の影響を検討した。

ii) 脳疲労の発生機構の解明

身体疲労の場合は、末梢臓器細胞中での eIF2 α リン酸化が起点となって炎症性サイトカインが産生され、これが疲労感を引き起こした。そこで、血液脳関門を通過する、eIF2 α リン酸化阻害剤 integrated stress response inhibitor (ISRIB)が、脳疲労関連の現象を抑制するかどうかを検討することで、脳疲労と eIF2 α リン酸化との直接的な関係を検討した。

また、脳疲労の分子機構を解明するために、ウエスタンブロッティングや病理切片を利用して、脳細胞での eIF2 α リン酸化や eIF2 α リン酸化に関連するシグナルである ATF3、ATF4、C/EBP homologous protein (CHOP)の発現誘導を観察した。さらに、脳の場合は、予備実験の結果、炎症性サイトカインが産生されないことが分かっているので、身体疲労の場合とは異なったシグナル伝達経路が使用されている可能性がある。このような点を考慮して、シグナル伝達経路を網羅的に検討するために、TaqMan® Array 384-well card を用いて、eIF2 α リン酸化に関係するシ

グナル分子の発現変化を詳細に検討した。

iii) 脳疲労の回復機構の解明

我々は身体疲労の研究において、疲労回復には疲労によってリン酸化した eIF2 α の脱リン酸化が重要であることを見出した。そこで、血液脳関門を通過する eIF2 α 脱リン酸化酵素阻害剤である salubrinal)を用いて、eIF2 α 脱リン酸化の阻害が、脳疲労を増強するかどうかを検討した。

iv) eIF2 α リン酸化の抑制によるうつ病予防法の検討

eIF2 α リン酸化阻害剤 ISRIB や、運動による eIF2 α 脱リン酸化酵素の誘導が、動物モデルのうつ症状を抑制するかどうかを検討することで、eIF2 α リン酸化の抑制によるうつ病予防法の可能性を検討した。

v) ヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6) SITH-1 発現うつモデルマウスにおける検討

脳疲労と脳内炎症との関係を検討するために、HHV-6 SITH-1 発現うつモデルマウスに睡眠不足による脳疲労を生じさせ、脳疲労と脳内炎症との関係を検討した。

4. 研究成果

上記の検討を行った結果、身体負荷によって誘導した疲労でも、睡眠不足によって誘導した疲労でも、脳において eIF2 α リン酸化関連分子である ATF3 や GADD34 が誘導された。また、eIF2 α 脱リン酸化酵素阻害剤である salubrinal は脳においても ATF3 発現を増加させ、eIF2 α リン酸化阻害剤 ISRIB は ATF3 発現を抑制する傾向を示した。これらのことは、脳における疲労も末梢器官の疲労と同じく、eIF2 α リン酸化に関する現象であることを示唆するものと考えられた。

しかし、eIF2 α リン酸化によってもたらされる炎症性サイトカインの誘導に関しては、末梢臓器での eIF2 α リン酸化とは異なり、脳では炎症性サイトカイン誘導が生じなかった。うつ病は脳疲労の結果として生じると考えられるが、うつ病を引き起こす最大の要因は脳の炎症であると考えられている。このことから、本研究では、当初、脳疲労が脳内炎症を誘導することでマウスにうつ症状を誘導できるものと考えていた。これらの結果から、脳疲労とうつ病を結びつけるには、脳疲労と炎症性サイトカイン産生を結びつける他の因子の同定が必用であると考えられた。

我々は最近、うつ病の原因として嗅球で潜伏感染しているヒトヘルペスウイルス 6(HHV-6)が発現する潜伏感染タンパク質 SITH-1 を発見し、マウスに SITH-1 を発現させることでうつ病様症状が出現することを示した。また、この HHV-6 SITH-1 の発現を末梢血の抗 SITH-1 抗体によって検出する方法を開発した。この結果、HHV-6 SITH-1 はオッズ比 12.2、頻度 79.8%という非常に大きな効果量でうつ病発症に関与する因子であることが判った。

そこで HHV-6 SITH-1 を発現させたうつ病モデルマウス(SITH-1 マウス)に脳疲労を発生させ、うつ病の原因となる脳変化が生じるかどうかを検討した。この結果、SITH-1 に睡眠不足による脳疲労を発生させると脳の炎症性サイトカイン産生が亢進することが判った。この結果は、脳疲労に SITH-1 という素因が加わることでうつ病が発症するという分子機構を示唆し、ストレスや疲労とうつ病との関係をさらに解明することにつながると考えられる。また、同じ程度の労働やストレスの負荷を受けていても、うつ病を発症する人とならない人がいるというしばしば経験されるがメカニズムが不明の現象に対する機構解明や、個々人の特性に合わせたうつ病の予防法の開発につながるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Kobayashi Nobuyuki, Oka Naomi, Takahashi Mayumi, Shimada Kazuya, Ishii Azusa, Tatebayashi Yoshitaka, Shigeta Masahiro, Yanagisawa Hiroyuki, Kondo Kazuhiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Human Herpesvirus 6B Greatly Increases Risk of Depression by Activating Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis during Latent Phase of Infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101187 ~ 101187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101187	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 -

1. 著者名 Shimada Kazuya, Kobayashi Nobuyuki, Oka Naomi, Takahashi Mayumi, Kondo Kazuhiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Cooperative activation of the human herpesvirus 6B U79/80 early gene promoter by immediate early proteins IE1B and IE2B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 747 ~ 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Nobuyuki, Nishiyama Toshiko, Yamauchi Takashi, Shimada Kazuya, Suka Machi, Kondo Kazuhiro, Yanagisawa Hiroyuki	4. 巻 91
2. 論文標題 Attenuation of human herpesvirus 6B reactivation by aging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Virology	6. 最初と最後の頁 1335 ~ 1341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤一博	
2. 発表標題 労働疲労の科学ーうつ病の克服を目指してー	
3. 学会等名 第16回日本疲労学会 (招待講演)	
4. 発表年 2020年	

1. 発表者名 小林伸行、岡直美、近藤一博
2. 発表標題 大うつ病における血液中炎症性サイトカイン抑制因子の影響
3. 学会等名 第16回日本疲労学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡直美、小林伸行、近藤一博
2. 発表標題 身体疲労回復機能を持つ食品成分のスクリーニング
3. 学会等名 第16回日本疲労学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林伸行、西山寿子、岡直美、近藤一博
2. 発表標題 一般労働者における時間外労働時間の増加による唾液中ヒトヘルペスウイルス(HHV-)6及びHHV-7 DNA量の低下
3. 学会等名 第15回日本疲労学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡直美、小林伸行、近藤一博
2. 発表標題 イミダゾールジペプチドが 疲労の発生および疲労回復に与える影響の解析
3. 学会等名 第15回日本疲労学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kobayashi, N., Shimada, K., Nishiyama, T., Yamauchi, T., Suka, M., Yanagisawa, H., Kondo, K.
2. 発表標題 Attenuation of human herpesvirus (HHV-) 6B and HHV-7 reactivation by aging.
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤一博
2. 発表標題 教育講演30 うつ病の原因遺伝子の発見 ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) S1TH-1によるうつ病発症
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤一博
2. 発表標題 特別講演3 ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)が潜伏感染状態で引き起こす疾患 うつ病ウイルス原因説
3. 学会等名 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------