

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16187

研究課題名（和文）ヒト副腎組織を用いた慢性ストレスの病態に関する検討

研究課題名（英文）Analysis on the pathophysiology of chronic stress using human adrenal tissue

研究代表者

野中 敬介（NONAKA, Keisuke）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：30867809

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：副腎組織にLipid depletion(脂質成分の枯渇)がみられる慢性ストレス群とコントロール(突然死)群の剖検例の副腎を用いて、副腎皮質3層および髄質の細胞のテロメア長や細胞数などを測定した。慢性ストレス群の症例はいずれも癌の多発転移など長期重症疾患患者であり、病期期間は少なくとも3週間以上であった。慢性ストレス群では男女とも網状層特異的に細胞増殖およびテロメア長短縮が認められた。網状層細胞から分泌される副腎性ホルモンのDehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)の血清濃度は、死亡直前期では保たれていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性ストレスはうつ病など様々な疾患の発症と関連が指摘されており、その対策は現代社会において重要な課題である。慢性ストレス下では副腎皮質ホルモンの一種であるコルチゾールの血中濃度が高く維持されるが、他の副腎ホルモンの関連は不明であった。本研究の結果から、強い慢性ストレスである長期重症疾患の患者の生体ではDHEA(S)が何らかの重要な役割を持っている可能性が考えられた。DHEA(S)は免疫増強作用など多様な作用を持つことが動物実験で示されているが、ヒトではその効果・効用は確立していない。今後、慢性ストレス下の患者に対するDHEA(S)の効果・作用の解明が進展することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Adrenocortical tissues obtained from autopsied patients who died after severe chronic stress, such as prolonged critical illness, show a diffuse pattern of cholesterol ester depletion (hereinafter lipid depletion). The human adrenocortical zona reticularis (ZR) synthesizes adrenal androgens such as dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S). This study demonstrated ZR cell-specific telomere shortening and proliferation of ZR cells in patients with adrenal lipid depletion. The serum DHEA-S levels in these patients were within the normal range or higher than the normal levels.

研究分野：病理学

キーワード：副腎 慢性ストレス テロメア DHEA 低アルブミン血症 酸化ストレス 病理解剖

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ストレスとは外部から刺激を受けた際に生じる心身の緊張状態である。慢性ストレスはうつ病、アルツハイマー病、慢性疲労症候群など様々な疾患の発症と関連が指摘されており、慢性ストレスの把握や緩和は現代社会において重要な課題である。慢性ストレス下では視床下部・下垂体・副腎皮質系が活性化し、副腎でコルチゾールが合成・分泌される。このようなストレス負荷状態が持続すると、コルチゾールの材料となる副腎皮質細胞内のコレステロールエステルが枯渇し、細胞質が好酸性の Lipid depletion (脂質成分の枯渇) という組織変化を示す。副腎は各種の細胞が各々異なるタイプのホルモンの産生・分泌を行っており、アルドステロン産生細胞(皮質球状層)、コルチゾール産生細胞(皮質束状層)、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)およびその硫化物(DHEA-S)産生細胞(皮質網状層)、カテコラミン産生細胞(髄質)などから副腎組織は構成される。副腎は慢性ストレスを組織学的に確認できる臓器であるが、慢性ストレス下でヒト副腎の各種細胞がどのような細胞動態を示すのか不明な点が多い。

2. 研究の目的

メタアナリシス解析では慢性的な精神的ストレスと末梢血単核球のテロメア短縮が弱い相関を示すことが報告されており、テロメア長が慢性ストレスの病態と関連している可能性がある。ヒトのテロメアは染色体末端に位置する TTAGGG の繰り返し塩基配列からなる非コード領域で、多くの臓器・組織において加齢や細胞分裂に伴って短縮することが知られている。しかし、慢性ストレス下で Lipid depletion を示す副腎の各種の細胞のテロメアが実際にどのような動態を示すのかはこれまで報告がない。副腎組織が Lipid depletion を示すような慢性ストレス下での副腎皮質 3 層および髄質の各種細胞のテロメア長を検討し、慢性ストレスの病態の一端を解明することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究では剖検例の副腎を用いた。組織学的に副腎に Lipid depletion を示す慢性ストレス群として男性 10 例(平均 78.8 歳)、女性 8 例(平均 85.6 歳)の副腎を、コントロール群として突然死(病悩期間 24 時間以内)の剖検例(男性 7 人平均 85.3 歳、女性 7 人平均 87.7 歳)の副腎を使用した。副腎皮質 3 層および髄質の細胞のテロメア長については、東京都健康長寿医療センター研究所で独自に開発した組織 quantitative fluorescence in situ hybridization (Q-FISH) 法を用いた。細胞核内のテロメアとセントロメアに特異的に結合する蛍光色素 (Cy3、FITC) 付加プローブでハイブリダイズし、両者の蛍光光度比から相対的テロメア長を得た。慢性ストレス群とコントロール群それぞれにおいて、副腎皮質 3 層および髄質の細胞のテロメア長を解析し、群内・群間比較を行った。テロメア長の短縮には酸化ストレスが関連しているという研究報告もあるため、本研究では代表的な酸化ストレスマーカーである 8OHdG と H2AX を免疫染色で検討した。

4. 研究成果

(1)慢性ストレス群の臨床経過：副腎 Lipid depletion を示した慢性ストレス群の症例はいずれも癌の多発転移など長期重症疾患患者であり、病悩期間は少なくとも 3 週間以上であった。いずれの症例も最終入院時に血清アルブミン値 3.0 g/dL 未満 (大半が 2.0 g/dL 未満)の低アルブミン血症を示した。このことから、副腎 Lipid depletion が生じる背景に 3 週間以上の重症疾患が関連することが示唆された。

(2)相対的テロメア長に関して：男女いずれもコントロール群に対して慢性ストレス群では DHEA(S)を産生する網状層細胞特異的にテロメア長の短縮と細胞増殖亢進(細胞分裂亢進、細胞数の増加)が認められた。酸化ストレスマーカーの発現は網状層だけでなく皮質全体および髄質で増加していた。そのため、網状層細胞テロメア長の短縮は酸化ストレスよりも細胞増殖亢進による影響が大きいと推測された。

(3)血清 DHEA-S 濃度に関して：慢性ストレス群で網状層細胞の増殖亢進がみられたため、生前(死亡 7 日前以内)に採取された血液検体を用いて血清 DHEA-S 濃度を測定したところ、いずれの症例も正常範囲か正常上限よりも高値であった。

上記(1)～(3)から、低アルブミン血症を伴う病悩期間 3 週間以上の長期重症疾患患者の副腎には Lipid depletion が生じ、網状層細胞特異的にテロメア長短縮・細胞増殖亢進が起こると推測された。血中では大多数の DHEA-S がアルブミンに結合するため、一般的に低アルブミン血症では DHEA-S 濃度は低下するが、本研究では死亡直前の血清 DHEA-S 濃度は保たれていた。動物実験では DHEA には免疫増強作用、アンチエイジング効果など多彩な作用が報告されているが、ヒト

では DHEA(S)の効果・有効性は確立していない。本研究から、強い慢性ストレスである長期重症疾患の患者の生体では DHEA(S)が何らかの重要な役割を持っており、その血中濃度を維持するために副腎網状層細胞の増殖亢進・テロメア短縮が起きている可能性が考えられた。

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 Nonaka Keisuke, Takubo Kaiyo, Aida Junko, Watai Yoriko, Komatsu Akiko, Gomi Fujiya, Shichi Yuuki, Yamazaki Yuto, Ishiwata Toshiyuki, Sasano Hironobu, Arai Tomio	4. 巻 14
2. 論文標題 Accelerated telomere shortening in adrenal zona reticularis in patients with prolonged critical illness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2023.1244553	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7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 野中敬介、石渡俊行、新井富生
2. 発表標題 副腎テロメア解析からみた慢性ストレス
3. 学会等名 第97回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム11「ストレスと副腎機能の関連に迫る：病態解明の最前線」（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Keisuke Nonaka, Toshiyuki Ishiwata, Fujiya Gomi, Yuuki Shichi, Tomio Arai.
2. 発表標題 Telomere length differences in adrenocortical cells between men and women.
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野中敬介、志智優樹、五味 不二也、石渡俊行、新井富生
2. 発表標題 高齢者の長期重症疾患における副腎テロメア長の変化
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野中敬介、井下尚子、笹野公伸、新井富生
2. 発表標題 副腎皮質における慢性ストレスと細胞老化の関連
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会シンポジウム11「内分泌臓器とその疾患における細胞老化の意義」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野中敬介、井下尚子、笹野公伸、新井富生
2. 発表標題 慢性ストレス下におけるヒト副腎網状層の細胞増加とテロメア長短縮
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野中敬介、井下尚子、相田順子、田久保海誉、渡井順子、五味不二也、長谷川康子、小松明子、山崎有人、石渡俊行、笹野公伸、新井富生
2. 発表標題 長期重症患者にみられる副腎網状層の細胞増加とテロメア長短縮
3. 学会等名 第24回日本臨床内分泌病理学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野中敬介、相田順子、田久保海誉、小松明子、高熊将一朗、柿崎元恒、井下尚子、石渡俊行、新井富生
2. 発表標題 慢性ストレスが副腎テロメア長に及ぼす影響についての検討
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020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
---------	---------