

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 19 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008～2011

課題番号：20249042

研究課題名 (和文) 精神・免疫・内分泌系の統合的制御

～ストレス特異的サイトカインカスケードの解明

研究課題名 (英文) Integrated control of psycho-neuro-endocrinological system

研究代表者

関山 敦生 (SEKIYAMA ATSUO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：30403702

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系精神医学 内科学一般 (含精神医学)

キーワード：ストレス科学 心療内科学 精神免疫学 システム生理学

1. 研究計画の概要

(1) (主として関山担当) ー① 日周リズム (サーカディアンリズム) によるサイトカイン類の血中濃度変化の解明

ボランティアヒト 20 名を対象として、1 時間毎に血液と唾液を採取、IL18、TNF-alpha を含む 30 種類以上のサイトカイン、キマーゼ等の血中酵素群、ホルモン (以下サイトカイン類と記述します) を網羅的に測定、日周リズムによるサイトカインパターン変化を明らかにする。

(1)ー② 計算課題負荷の、サイトカイン相関パターンに対する影響の検討

ボランティアから、内科的、精神医学的診察によって健常と認められる 30 名を選択。クレペリン課題を 45 分を 1 クールとして負荷。クール毎に唾液、血液中のサイトカイン類の濃度を測定。分泌パターンへの影響を明らかにする。

(1)ー③ 運動課題負荷の、サイトカイン相関パターンに対する影響の検討

(1)ー②の被験者にエアロバイク課題を 45 分を 1 クールとして負荷。唾液、血液を採取。サイトカイン類の濃度を測定、分泌パターンへの影響を明らかにする。以降の年度では (1)ー②と③の結果を総合し、別の集団で再現性を確認。精神的負荷と肉体的負荷に対応するマーカーを確立する。

(1)ー④ 労働によるサイトカインパターン変化の検討

医療従事者 80 名を対象に、夜勤の前後で血液、尿、唾液を採取し、同時に生理学的諸指標 (体重、心拍、血圧、歩数ほか) を記録、さらに質問紙による心理テスト (GHQ28、MAS、SDS、自覚症しらべ、FFI、TEG 等) を施行。サイトカイン類レベルと生理学的諸指標および心理状態との相関を検定。有意相関するものについては人格傾向毎に定量的

変化を検討。労働内容及び強度がサイトカイン類レベルに与える影響を、総合的に明らかにする。

(1)ー⑤ ストレスハイリスク群における相関パターンの検討

(1)ー①、④の参加者のうち、心理テストで一般的に健常とされるスコア以上のものをストレスハイリスク群に分類し、小規模 (20 名程度) の追跡研究を行う (精神科医のインタビューによる評価も行い、倫理的見地から希望者にはカウンセリングも行う。)

(2) (主として関山、千田担当) ー① NADPH オキシダーゼ欠損マウスのストレス応答に対する検討

NADPH オキシダーゼタイプ 2 欠損マウスに対し拘束ストレスと単数飼育ストレスとをそれぞれ負荷。血液、脳、副腎を採取。ストレス下のサイトカイン類の変動および分泌機構を明らかにする。

(2)ー② ACTH レセプター欠損マウスのストレス応答に対する検討

研究分担者千田らが作出した ACTH レセプター欠損マウスを対象に、2ー①と同様の検討を行う。ヘテロ欠損個体も用いるが、ホモ欠損個体の生存率が極めて低いため、検討に要する期間を長期間とした。

(3)ー① (主として関山、内村担当) ストレス下のリンパ球ホーミング機構の解明
ストレス後のリンパ球ホーミングの変化および制御機構を明らかにする。

(3)ー② (主として関山、笠原担当) ストレス下の樹状細胞機能変化の検討

拘束ストレス及び単数飼育ストレスが樹状細胞の T 細胞活性化能に影響を与える際に鍵となるサイトカインを、IL18、TNF-alpha の役割を検討する。遺伝子欠損マウス等を用いて明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1)―①～④について

上記(1)―①～④については採材をすでに終了しており、予定していたサイトカイン群の測定および統計解析を終了。主要サイトカイン血中濃度のサーカディアンリズムを明らかにした。また、計算負荷、運動負荷、複合的労働負荷のそれぞれがサイトカイン血中濃度を与える影響を明らかにした。さらに、多変量解析によって各負荷に特有に変動する血中サイトカイン種を明らかにした。これらは、さらに心理テストデータと組み合わせることによってストレスの種類、疲労の有無、ストレスおよび疲労の強度を把握評価するためのバイオマーカーとして簡便に使用できる可能性が高い。なお、現在のところ判定の正診率は95%以上である。成果の一部は学会発表済みであり、本年度も発表を予定。

1―⑤の前向き研究は進行中である。

(2)―①、②について

①については採材を終了、血液の解析も終了し、現在組織学的解析中である。

②については特に運動負荷に対する持続力、および糖、脂質代謝パターンを脳、肝、筋肉に着目して検討を進め、現在成果を投稿準備中である。

(3)―①については検討を遂行中である。

(3)―②については、研究の遂行中にサイトカイン分泌とミトコンドリア機能との関連を発見し、現在はミトコンドリアによるサイトカイン分泌制御機構に、より集中的に検討を進めている。成果はすでに学会発表済み。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由) 申請時、平成23年度に遂行する予定だった研究(1)―④、2―②、3―②はすでに学術発表を終え、あるいは準備中である。平成22年度までの研究課題とした(1)―①～③も既に終了し、成果の一部は発表済み。さらに、サイトカインカスケードの制御とミトコンドリア機能との関連の発見に至っており、マーカー変動に対する科学的理論基盤と推測される。ヒトを用いた研究が計画通り進むことは極めて稀であることを考慮すると、計画および参加研究者の期待以上に進展していると結論すべきと思われる。

4. 今後の研究の推進方策

上記3の評価は妥当と思われるが研究代表者は現在のところ以下の点に強い不満を抱いている。①学術誌での成果公表数、②成果をもとにした疲労、ストレス管理方法確立、③血中サイトカイン関連マーカー探索④細胞内レドックスとサイトカインシグナル、⑤老齢マウスでの検討。現状で、①は複数の論文を投稿中または投稿準備中であり、②は本研究の予算規模、使用計画を逸脱する。③も申請時の予算規模では検討に及べない。④は複雑な制御系であることを示す新規知見が

多数得られている。⑤は研究代表者の異動により、老齢マウス入手が極めて困難になった。平成23年度の推進策としては、遂行中の検討により集中するとともに、学術誌への発表をいそぐ。②、③については基盤研究の範囲を超えるので、関係機構、政府機関とよく相談のうえ、本研究知見を基盤情報とした新規研究を新規に申請し、その成果をもって公共の福祉に役立てることを近々の目標とする。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

① **Dai Chida** The role of glucocorticoids in pregnancy, parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. 152, 1652-1660, 2011 査読有

② **Kenji Uchimura** Lipoprotein lipase is a novel amyloid beta (Aβ)-binding protein that promotes glycosaminoglycan-dependent cellular uptake of Aβ in astrocytes. 286, 6393-6401, 2011 査読有

③ **Dai Chida** Functional hypothalamic amenorrhea due to increased CRH tone in melanocortin receptor 2-deficient mice. 151, 5489-5496, 2010 査読有

④ **Dai Chida** Characterization of mice deficient in Melanocortin 2 receptor on a B6/Balbc mix background. Molecular and Cellular Endocrinology. 300, 32-36, 2009 査読有

⑤ **Kasahara E, Sekiyama A**, Dynamic aspects of ascorbic acid metabolism in the circulation: analysis by ascorbate oxidase with a prolonged in vivo half-life. Biochem J. 421, 293-299, 2009 査読有

[学会発表] (計4件：主な招待講演のみ)

① **関山敦生 (招待講演)** 大うつ病、統合失調症における、血中サイトカイン・ケモカイン濃度プロファイルの検討 日本精神・行動遺伝学会学術大会 2010, 2, 11, 大阪

② **Kenji Uchimura (招待講演)** Sulfated endothelial ligands involved in cell migration into lymph nodes IMMAG Seminar, Medical College of Georgia 2009.10.15 Augusta, USA

③ **関山敦生 (招待講演)** 精神的、身体的負荷、及び精神疾患における血中サイトカイン濃度の検討 日本心理学会, 2009, 8, 27. 京都

④ **Sekiyama A. (招待講演)** Visualizing Mental Disorders; distinct plasma levels of cytokines and chemokines in schizophrenia and major depressive disorders. Cell Press Days of Molecular Medicine 2008, 4, 19 Stockholm