

平成 28 年 8 月 17 日

ストレスホルモン放出機構の新しい経路を発見

<概要>

柿沢圭亮・浜松医科大学大学院生(現医員)、福田敦夫・同教授らは、うつ病や神経性食思不全症など、精神的・肉体的ストレスで分泌が増える糖質コルチコイドの放出機構における新たな経路を発見しました。副腎皮質から分泌される糖質コルチコイドの分泌は脳下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) によって促進され、その ACTH の分泌はさらに上位の視床下部室傍核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) によって促進されるという、いわゆる視床下部-下垂体-副腎系と呼ばれる 3 段機構で調節されます。

今回、研究グループは食欲調節の中樞である視床下部弓状核から、CRH の放出部位である正中隆起へ投射する抑制性神経伝達物質のγアミノ酪酸 (GABA) 作動性線維が、意外にも興奮性に作用して CRH 分泌を促進していることを遺伝子改変マウスを用いて証明しました。

この成果は、米国科学振興協会の科学雑誌「**Science Advances**」オンライン版に、日本時間 8 月 18 日午前 3 時に公表されます。

<研究の背景>

糖質コルチコイドは、副腎皮質から分泌される主要なステロイドホルモンで、糖代謝をはじめ、蛋白質や脂質代謝に関与し、抗ストレス作用も有する生体にとって必須のホルモンで、ヒトではコルチゾール、マウスではコルチコステロンが主体です。コルチゾール分泌は、視床下部-下垂体-副腎皮質系とそのネガティブフィードバック機構により調節されますが、ストレス (精神的・肉体的ストレスの他、飢餓、寒冷、外傷など) にさらされると、視床下部室傍核の CRH 分泌が増加し、それにより下垂体からの ACTH 分泌が増加し、最終的に副腎皮質からのコルチゾール分泌を増加させます。すなわち、ストレスホルモン放出機構の最上位に室傍核の CRH 分泌細胞があります。GABA 作動性神経細胞は室傍核で CRH 分泌細胞を抑制し、CRH 分泌を減少させますが、ストレスにさらされると、CRH 分泌細胞の細胞外に塩素イオンを汲み出す KCC2 という蛋白が働かなくなるため細胞内塩素イオン濃度は上昇し、GABA の作用による塩素イオンの流れが逆転するため抑制性から興奮性に逆転し、CRH 分泌を増加させてしまうことが最近わかりました。しかし、実験で用いられた拘束ストレスとはちがった例えば飢餓状態などのストレスにも同じメカニズムが存在するのかについてはわかっていません。

<研究の成果>

今回研究グループは、GABA 合成酵素の遺伝子改変により GABA 合成量が半減したマウスを利用し、CRH 放出機構における GABA 作用をさらに検討しました。その結果、CRH 遺伝子発現量が同等にもかかわらず、血漿コルチコステロンと ACTH が減少する一方で、室傍核の CRH 含有量は増加していました。これは、GABA の減少により、CRH 放出が減少して細胞体に蓄積していることを示していました。そこで、CRH 放出部位である視床下部正中隆起の CRH 分泌細胞の神経終末を詳しく調べたところ、CRH 神経終末には視床下部の弓状核から GABA 作動性線維が入力し、GABA 受容体とともに細胞内に塩素イオンを取り込む NKCC1 という蛋白が発現しており、室傍核の CRH 細胞体とは対照的に KCC2 は発現していませんでした。このことは、細胞内塩素イオン濃度が細胞体で低く終末で高いため、GABA 作用が細胞体では抑制なのに対し、終末では興奮に働く可能性を示していました。そこで、CRH 細胞選択的にカルシウム⁺感受性蛋白を発現するマウスを作製して GABA 作用を調べたところ予想通り終末では興奮性でした。すなわち、CRH 神経終末は NKCC1 発現により細胞内 Cl⁻濃度が高く、弓状核から投射する GABA が興奮性に作用して CRH 分泌を促進し、ACTH と糖質コルチコイド分泌を促進するという、ストレスホルモン放出機構の新しい経路を発見しました。

<今後の展開>

CRH 神経終末に興奮性の GABA 作動性線維を出力していることが今回新たに分かった視床下部の弓状核は、摂食行動制御の中心であり、摂食行動を促進するニューロペプチド Y (NPY) / アグーチ関連ペプチド (AgRP) を産生する神経細胞と、摂食行動を抑制する α -メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) を産生するプロオピオメラノコルチン (POMC) 神経細胞が存在します。このうち、GABA 作動性神経は NPY/AgRP 神経細胞で、脂肪細胞が分泌するレプチンやインスリンにより抑制され、胃から分泌されるグレリンや血糖低下により興奮されるなど、個体の栄養状態をモニターしており、この細胞の室傍核への投射が、摂食行動に重要であることが知られています。さらに、糖質コルチコイド受容体ももっているため、今回新たに見つかった経路が、視床下部-下垂体-副腎皮質系の未知のフィードバックループである可能性もあります。この経路は、精神的・肉体的ストレスでの CRH 放出にはさほど関与していない可能性があり、むしろ食欲や栄養状態に関連したストレスホルモン放出に重要ではないかと思われます。その意味からも、生活習慣病や神経性食思不全症などとの関連を今後積極的に研究していく必要があります。

<発表雑誌>

Science Advances

<論文タイトル>

A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence

<著者>

Keisuke Kakizawa^{1,2}, Miho Watanabe¹, Hiroki Mutoh¹, Yuta Okawa^{1,2}, Miho Yamashita², Yuchio Yanagawa³, Keiichi Itoi⁴, Takafumi Suda², Yutaka Oki⁵, Atsuo Fukuda^{1*}

<研究グループ>

本研究は¹浜松医科大学神経生理学、柿沢圭亮大学院生、福田敦夫教授らと、⁵同地域家庭医学、沖 隆教授、²同第二内科 須田隆文教授、³群馬大学大学院 柳川右千夫教授、⁴東北大学大学院井樋 慶一教授との共同研究で、下記の文部科学省及び日本学術振興会科学研究費補助金の共同研究により実施した成果です。

挑戦萌芽研究：研究代表者、福田敦夫

基盤研究 (B)：研究代表者、福田敦夫

新学術領域研究：研究代表者、福田敦夫

<報道解禁日時>

日本時間 8月18日午前3時

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 神経生理学 教授 福田 敦夫

〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1

Tel: 053-435-2244/Fax: 053-435-2245

E-mail: axfukuda@hama-med.ac.jp

<参考図>

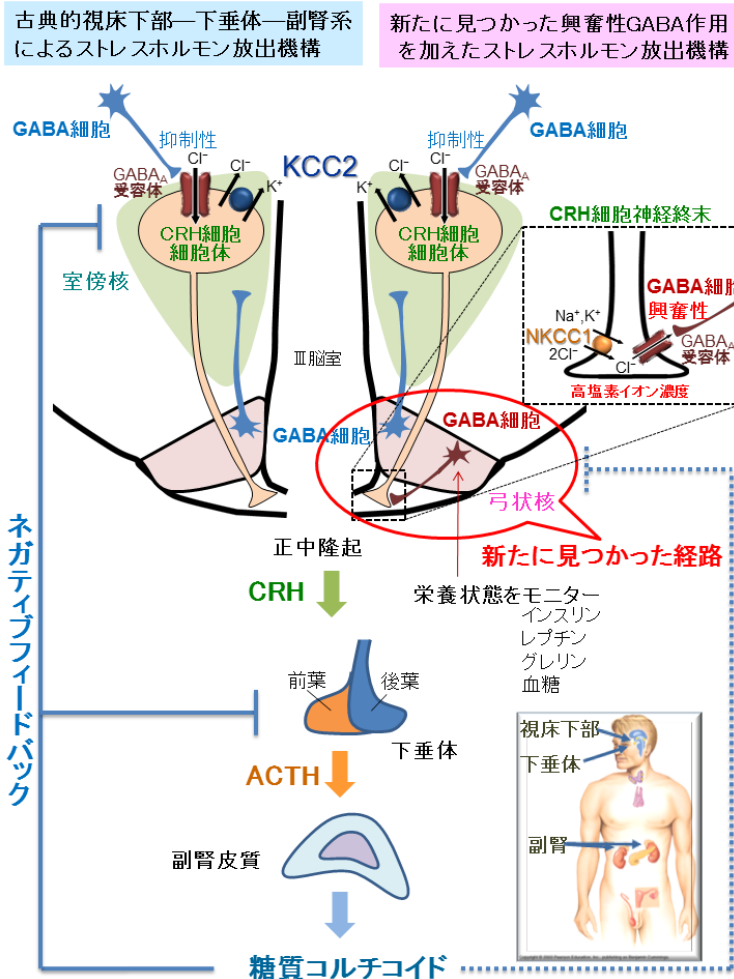


図1. 古典的な視床下部室傍核—下垂体—副腎系と今回新たに見つかった視床下部弓状核—正中隆起の興奮性 GABA 誘発性 CRH 放出によるストレスホルモン放出調節。