

【目的】 疲労は労働力の低下を招くだけでなく、うつ病などの重篤な疾患の原因にもなるため、現代社会の大きな問題となっている。疲労という現象は、心身の消耗を脳に疲労感として認識させる生体アラームである。疲労感の発生に炎症性サイトカインが関係することは知られていたが、どのように炎症性サイトカインが誘導されるかなど、疲労のメカニズムはながらく不明であった。我々はウイルス学的研究から、疲労と真核生物翻訳開始因子 2α (eIF2 α) のリン酸化が関係することを見いだしていた。本研究では、この成果を利用して、疲労現象における心身の消耗、すなわち脳や心臓などの臓器や組織の機能低下や、疲労感の発生機構を解明することで、疲労回復や疲労による疾患の予防に寄与する研究基盤を得ることを目的とした。

【方法】 労働や運動によって生じる生理的疲労を再現するマウスモデルを作製し、各種臓器における疲労に関わるシグナル伝達機構を検討した。シグナル伝達機構の候補の探索は、eIF2 α のリン酸化や炎症性サイトカインの誘導に関係する因子を中心に、各種の臓器における mRNA 発現を Real-time PCR 法で定量することによって行った。候補となったシグナル伝達機構に関する阻害剤を利用することで、疲労による臓器・組織の消耗や、疲労感の発生に関する分子機構を確定した。

【結果】 生理的疲労を生じる負荷によって、脳、心臓、肝臓、腎臓、筋肉といった各種の臓器や組織において、eIF2 α のリン酸化が共通に観察された。このことは、疲労に関係する臓器の消耗や機能低下に eIF2 α のリン酸化が広く関係することを示すものと考えられる。一方、eIF2 α のリン酸化によって誘導される炎症性サイトカインに関しては、肝臓におけるインターロイキン 1β (IL-1 β) の産生が他の臓器に比して圧倒的に多かった。このことは、疲労感の発生には、肝臓における eIF2 α のリン酸化が主要な働きをしていることを示唆する。

疲労を軽減する方法を開発するために、労働や運動の負荷と eIF2 α のリン酸化を結びつける疲労メディエーターの同定と抑制法の検討を行った。この結果、酸化ストレスを抑制すると、肝臓における eIF2 α リン酸化や IL-1 β 産生が抑制されることが分かった。興味深いことに、酸化ストレス抑制剤は、脳、心臓、腎臓、筋肉といった臓器・組織における eIF2 α リン酸化は抑制しなかった。このことは、酸化ストレスの抑制は、生体アラームである疲労感だけを抑制してしまい、疲労現象にともなう心身の消耗を見過ごすことになる可能性があることを示している。実際、抗酸化作用のあるエナジードリンクやカフェインの過剰摂取による健康障害が、最近大きな問題となっている。本研究の結果は、抗疲労物質の開発や使用に関する問題点を浮き彫りにするものであり、疲労の予防・回復法の開発の重要な研究基盤となると考えられる。

疲労と疲労回復の分子機構

