

習慣的な運動とカロリー制限がキヌレニン代謝に及ぼす影響

齋藤恭平 (山梨大学大学院)

1. 目的

うつ病の発症機序に kynurenine (KYN) が関与している可能性がある。生体にストレスが加わると肝臓内のトリプトファンが KYN に代謝され、さらにその後の代謝過程で脳に炎症が生じることでうつ症状を引き起こすとされる。一方、運動や摂取カロリー制限 (CR) を行うと、骨格筋の kynurenine aminotransferases (KATs) が KYN を血液脳関門を透過できない kynurenic acid (KYNA) に変換すると考えられており、うつ病の発症を防ぐ可能性がある。しかしながら、これまでに運動と CR による健康増進効果が KYN の代謝動態に及ぶのかを検討した研究は皆無である。そこで、本研究は習慣的な運動と CR が KYN 由来のうつ症状発症に対する予備力を高めるかを KYN-KYNA 代謝に着目して検討することを目的とした。

2. 研究方法

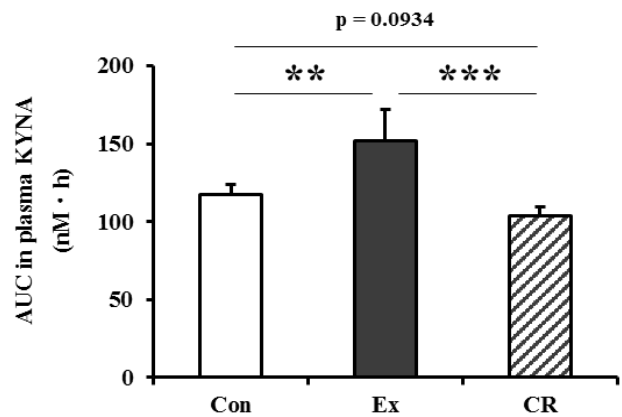
被験動物は 15 週齢 Wistar 系雄性ラット (n = 18) とした。被験動物を予備飼育後の体重などを考慮した上で、自由摂取/安静 (Con, n = 6) 群、自由摂取/運動 (Ex, n = 6) 群、20% CR/安静 (CR, n = 6) 群にグループピングし、12 時間の明暗サイクル (明期 6:00-18:00) 下で 9 週間にわたって飼育を行った。なお、Ex 群の運動介入はラット用強制回転かごによる走運動 (10~12 m/min) とした。運動、あるいは CR が KYN 代謝能力にどのような影響を及ぼすか評価するために、ラット腹腔内にキヌレニン硫酸塩を投与 (2mg/kg) し、継時的に血中 KYN、および KYNA 濃度を追跡する「KYN 負荷試験」を実施した。採血は尾部から実施し、採血タイミングは試験前、試験後 0.5 h, 1 h, 3 h の計 4 ポイントとした。解剖後、腓腹筋サンプルから、転写活性化補助因子 (PGC-1 α), KAT 3, および KAT 4 mRNA を Real-time PCR 法を用いて評価した。

3. 結果と考察

KYN 投与に対する介入条件の影響について、血漿 KYN 濃度の推移は群間に差は見られなかった

(data not shown).

KYN 投与後の血漿 KYNA 濃度の曲線下面積 (AUC) を算出した結果、Ex 群は Con 群、および CR 群と比較して有意な高値を示し、CR 群は Con 群と比較して低値を示す傾向が観察された (Fig. 1)。これは介入によって投与された KYN を KYNA に代謝する、KATs 活性に群間で差が生じた可能性を示している。また、腓腹筋の PGC-1 α 、および KATs mRNA 発現を検討した結果、PGC-1 α mRNA において Ex 群は CR 群と比較して有意な高値を示し、Con 群と比較しても高値傾向が認められた (data not shown)。しかしながら、KAT3 (data not shown)、および KAT4 mRNA 発現レベルにおいて Ex 群は他の 2 群との間に有意な差は観察されず、また、KAT 4 mRNA 発現において、CR 群は Con 群よりも低値を示した (data not shown) ことから、本研究の運動は骨格筋の KATs mRNA 発現に影響を及ぼさず、また、CR はむしろ負の影響を与える可能性が示された。



以上のことから、CR の抗うつ効果は薄い可能性がある。一方で、Ex 群における血漿 KYNA 濃度 AUC は腓腹筋の KATs 遺伝子発現の変化とは無関係に増大したことから、習慣的な運動は遺伝子発現非依存的に KYN-KYNA 代謝を亢進させ、うつ病予防に寄与する可能性が高いものと考えられる。