

食餌性ビタミン C の新たな生理機能： 脳でのストレス応答における役割の解明

東京農工大学農学部附属硬蛋白質利用研究施設・准教授 宮田 真路

■ 目 的

脳における酸化ストレスの蓄積は、認知症などの加齢に伴う脳機能低下の一因となるだけでなく、うつ病などの精神疾患の発症に関与すると考えられている。ビタミン C (VC) は、抗酸化能を有する水溶性ビタミンである。ヒトは VC 合成酵素を欠いているため、食餌から VC を摂取する必要がある。これまでに、VC の欠乏が記憶力の低下や、うつ様行動の増加をもたらすことが報告されているが、その分子メカニズムは不明な点が多い。そこで、ヒトと同様に VC 合成能を欠く ODS ラットを用い、VC 欠乏が脳の遺伝子発現に及ぼす影響を RNA-Seq 解析を用いて網羅的に解析した。

■ 方 法

1. 実験動物
ODS ラットを 6 週齢の時点で二群に分け 14 日間飼育した。対照群の実験食にはアスコルビン酸が 0.3g/kg 含まれており、VC 欠乏群の実験食にはアスコルビン酸が含まれていない。
2. RNA-Seq 解析
全脳から抽出した RNA を BGI-SEQ500 を用いて配列解析した。バイオインフォマティクスツールを用い二群間で発現変動する遺伝子を抽出し、それらの遺伝子の機能、転写調節機構を用いて解析した。
3. 血中コルチコステロンおよび副腎皮質刺激ホルモンの定量
対照群、VC 欠乏群の血清を用い、競合 ELISA 法によって定量した。
4. 副腎におけるグルココルチコイド合成経路の解析
対照群、VC 欠乏群の副腎溶解液を SDS-PAGE で分離し目的タンパク質を検出した。また、副腎の cDNA を定量 PCR 法により転写産物の定量を行った。

■ 結果および考察

バイオインフォマティクス解析の結果、対照群と VC 欠乏群の間で有意に発現変動している 42 遺伝子を同定した。42 遺伝子には、ペプチドホルモン応答、ステロイドホルモン応答、血管新生と関わる遺伝子が濃縮されていた。42 遺伝子がどのような転写制御を受けるのか推測した結果、核内グルココルチコイド受容体により発現制御されうる遺伝子が多く含まれていた。実際に、対照群に比べて VC 欠乏群では血中グルココルチコイド濃度が有意に上昇していた。その一方で、副腎からのグルココルチコイド分泌を促す副腎皮質刺激ホルモンの血中濃度は群間で有意差がなく、VC は副腎細胞に直接的に作用していると考えられた。さらに、VC 欠乏ラットの副腎では転写因子 CREB のリン酸化が亢進しており、その結果、グルココルチコイド合成の律速段階を担う StAR の発現が上昇することが明らかとなった。

グルココルチコイドはストレスホルモンとも呼ばれ、生体が精神的、身体的ストレスに曝されると、視床下部-下垂体-副腎系を介して分泌される。慢性的にグルココルチコイド分泌が増加すると、うつ症状や神経変性疾患といった負の効果を引き起こす。本研究によって、VC 欠乏によるグルココルチコイドの分泌増加が示されたため、VC 欠乏脳でみられる機能低下には、グルココルチコイド応答の異常な活性化が脳機能低下に寄与する可能性が示唆された。現代日本はストレス社会であり、慢性的なグルココルチコイド応答がうつ病の発症リスクを高めることが知られているので、ストレスを緩和するための基礎研究が求められている。今後の研究により、VC とストレス応答との関連が証明されれば、高ストレスを受けている人に対して、脳機能低下を防ぐための食生活の指針を提案できると考える。

■ 結 語

2 週間という短期間の VC 欠乏により、脳内ではグルココルチコイド受容体が活性化され、その下流遺伝子の発現が変動することが明らかとなった。VC 欠乏による血中グルココルチコイドの増加は ACTH 非依存的であり、VC は副腎細胞に直接的に作用していると考えられた。