

奨励金No.1551

頭部運動刺激による成長ホルモン分泌機構の解明と 生活習慣病改善に向けた機器開発

坂東 弘教

神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 特定助教

Elucidation of the mechanism of growth hormone secretion by head movement stimulation and development of equipment to improve lifestyle-related diseases

Hironori Bando,

Diabetes and Endocrinology, Kobe University Hospital, Assistant Professor



本研究は成長ホルモン（GH）の律動性分泌を惹起する生理的な刺激として、運動時の力学的刺激による生体調節に関わるメカノセンサー分子である PIEZO1 が関与している可能性、リハビリテーションなどへの応用の可能性について検討するものである。視床下部 Ghrh（成長ホルモン放出ホルモン）ニューロン特異的 Piezo1 欠損マウスを用いた検討を行い、マウスのサイズや腹部脂肪などによる GH の作用を中心に、GHRH ニューロンにおける力学的刺激の意義について検討を行った。

This study examines the possibility that PIEZO1, a mechanosensor molecule involved in biological regulation by mechanical stimuli during exercise, is involved as a physiological stimulus that elicits pulsatile secretion of growth hormone (GH) and the possibility of its application in rehabilitation and other fields. We studied hypothalamic Ghrh (growth hormone-releasing hormone) neuron-specific Piezo1-deficient mice. We examined the significance of mechanical stimulation in GHRH neurons, focusing on the effects of GH due to mouse size, abdominal fat, and other factors.

1. 研究内容

1.1 背景

運動は、代謝改善や筋・骨量の増大に加え、循環や免疫、認知機能の向上など多面的効果をもたらす介入手段である。しかし、サルコペニアやフレイル／プレフレイル状態にあり身体活動機能が著しく低下した高齢者などは、運動で得られる効果を最も必要とするにも関わらず、十分な運動実施が不可能というジレンマがある。このような悪循環を断ち切ることのできる簡便で効果的な介入法、すなわち、運動の有益な作用を運動実施不可能な者にもたらす為の運動代替療法・機器の開発に成功すれば、国民の健康寿命延伸に大きく

寄与すると考えられる。

運動の効果をもたらす要素の一つとして成長ホルモン（Growth hormone: GH）が知られている（図 1）。GH は骨格筋・骨・脂質代謝などへの有益な作用を有しており、加齢による代謝異常の発症や筋量・骨密度の低下にも GH 分泌量の減少が関わる。運動が GH 分泌を惹起する生理的な刺激の一つであることは従前から知られているが、運動による GH 分泌促進・生理的律動性分泌の決定的なメカニズムは明らかではない。本研究では PIEZO1（Piezo Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1）に着目した。PIEZO1 は殆ど全ての真核生物の細胞膜上に存在する、力学的刺激によ

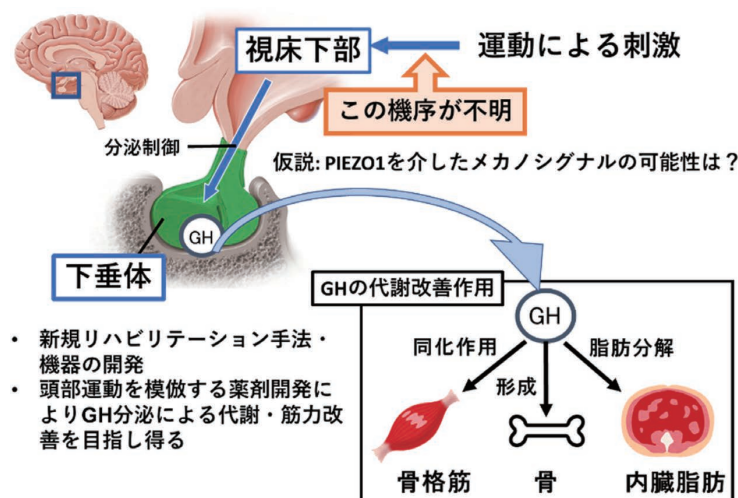


図1. 研究概要：成長ホルモン（GH）の分泌機構と全身代謝改善作用

る生体調節に関わるメカノセンサー分子であり、脳内にも比較的ユビキタスに発現している。また、運動によって発生する1Gの頭部への衝撃（加速度）を再現する受動的上下運動が脳細胞を刺激し、種々の受容体を制御することが報告されている。そこで、運動が視床下部での成長ホルモン分泌ホルモン（GHRH）ニューロンへの力学的刺激となり、GH分泌を促進するという仮説に至った。

1.2 目的

本研究では、運動によるGHの分泌が、頭部力学的刺激によるメカノセンサーPIEZO1の活性化を介している可能性について明らかにすることを目的とする。運動によるGH分泌促進・生理的律動性分泌のメカニズムが明らかとなれば、「内因性GHの分泌促進作用を活用した筋・骨量の増大や代謝改善」という、新奇コンセプトの治療法の開発に繋がる。

1.3 方法

1.3.1 GHRHニューロン特異的PIEZO1欠損マウス作成

GH分泌は視床下部のGHRHが主な分泌因子と考えられている。そのため、頭部刺激を視床下部

のGHRHニューロンが受容し、GHRH分泌の制御を介してGHの律動性分泌を制御しているものと推測した。そこで、Ghrh-CreとPiezo1floxマウスを交配し、視床下部GHRHニューロン特異的PIEZO1欠損マウスを作成した。

1.3.2 解析項目

GH分泌低下マウスでは体重・身長が野生型と比べて小さいことから、体重・身長（頭殿長・尾長）について推移を検討した。特に、律動性以外の分泌については維持できている可能性もあったため、成体齢（本検討では最低24週とした）までの表現型を検討した。加えて、GH作用低下に伴う、各種表現型（内臓脂肪・骨格筋など）における、GH関連分子について検討を行った。

1.4 結果

1.4.1 マウスサイズの検討（図2）

最低24週齢まで身長・体重を評価したが、Ghrhニューロン特異的Piezo1欠損マウス（ヘテロ・ホモともに）での体重・身長は野生型と差異は認めなかった。GH作用は女性ホルモン（エストロゲン）の有無によって作用に差が認められることがあるため、オス・メスともに評価を行ったが、い

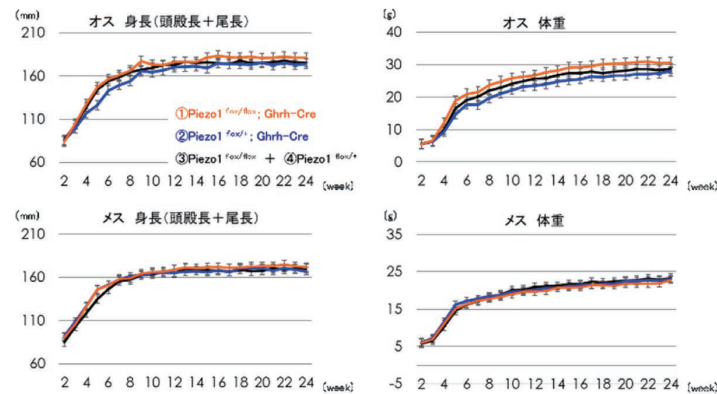


図2. 身長・体重の結果

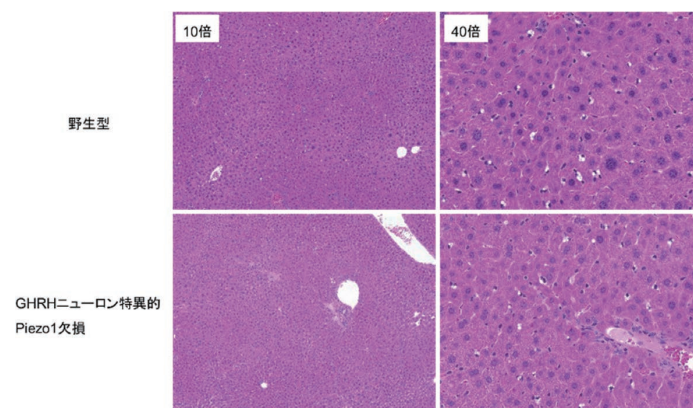


図3. 肝臓形態

ずれも差は認めなかった。

1.4.2 GH作用低下に伴う表現型の解析

GHは肝臓でIGF-1（インスリン様成長因子1）を産生し、IGF-1が主な成長因子として働くことが知られている。そのため、肝臓でのIGF-1の遺伝子発現量について検討したが、野生型との差異は求めなかった。また、GH分泌不全では肝臓での脂肪沈着、白色脂肪細胞の膨化などの変化が認められる。Ghrhニューロン特異的Piezo1欠損マウスにおいて、肝臓内の脂肪滴の明らかな増加は認められず（図3）、epidermal fatについても表現型に差異は認められなかった。

1.5 考察ならびに今後の展開

今回の結果から、GHRHニューロン特異的Piezo1欠損ではGH分泌低下に伴う表現型は認められな

かった。いくつかの可能性が考えられるが、PiezoファミリーであるPiezo2が作用を代償している可能性が考えられる。また、頭部の運動刺激を物理的に加えることで表現型が明らかになる可能性を考える。現在、頭部刺激を促進させる機器を用いた解析を開始している。また、視床下部のGHRHを介した作用ではなく、下垂体のGH産生細胞自体のPiezo1が頭部力学的刺激を感知して、律動性分泌を生んでいる可能性を考える。そのため、GH産生細胞特異的なPiezo1欠損マウスを作成する準備を進めている。

1.6 謝辞

きわめて予備段階にある本研究にお力添えを賜り、心より感謝申し上げます。今回の助成を契機に国民の健康長寿のさらなる延伸につなげられる研究を今後も継続してゆく所存です。