

ストレス反応とその脳内機構

尾仲 達史

要約：キャノンとセリエにより医学の世界にストレスという言葉が持ちこまれた。キャノンは、ストレス刺激に対応した多様な反応が生体におきることとこの反応に交感神経系 - 副腎髄質ホルモン分泌が必須であることを示した。セリエは、刺激によらず非特異的な反応が生体におきることとこの反応に視床下部 - 下垂体前葉 ACTH- 副腎皮質ホルモンが必須であることを示した。近年になり、「ストレス」が多くの疾患の少なくとも増悪因子となることが様々な疫学的な調査により示されるようになった。さらに、ストレス刺激によりある程度共通した神経系が活性化されることが明らかになりつつある。このストレス時に活性化される神経系の代表が、延髄ノルアドレナリン / PrRP ニューロン系である。この延髄ノルアドレナリン / PrRP ニューロン系は恐怖刺激、痛み刺激による反応に重要であることが示されている。一方、新奇環境曝露によるストレス反応、あるいは、モルヒネ禁断のような刺激は、延髄ノルアドレナリンニューロンに依存しないことも示されている。今後、どのストレス神経系を活性化させるかによりストレスの分類分けが行われていくと思われる。

2005 年も自殺者が 3 万人を超えた。2003 年は 10 万人当たりの自殺者数も 25.2 人と過去最高であった。戦後から現在までの日本の自殺者総数の時間経過を示したグラフには 3 つのピークがある。1950 年代後半、1980 年代半ば、そして 1998 年から現在までに至るものである。戦後の復興が一段落した時期、高度成長期が続きバブル経済発生の直前、そして現在である。いづれも、社会変革が迫られた時代といえる。世界的に見ても、自殺率の高い国は、ロシア、東欧など社会変

革が急激に起こった国々である。このように社会的に大きなストレスが加わると自殺者が増える。

自殺という劇的な事象だけに、ストレスが影響するわけではない。ストレスが加わると数多くの疾患の少なくとも増悪因子となることが示されている。例えば、急性のストレスの例として、阪神淡路大震災の時に循環器疾患が増加したことが示されている(1)。ロサンゼルス大地震、湾岸戦争でも同様のことが示されている。また、より長期にわたるストレスも循環器疾患の増悪因子となることが示されている(2)。即ち、職場のストレスの多さと動脈硬化の指標が比例することが示されている。心血管系の疾患のみならず、糖尿病などの生活習慣病とストレスの関連が疫学的に示されている。また、ストレス刺激が生体の老化を促進することにより、様々な疾患に繋がるという証拠も出されている。慢性疾患に罹患した子供を世話する母親、特にストレスの自己申告が高かった母親は、細胞老化の指標であるテロメアの短縮があり、酸化ストレスのマーカーが高値を示すことが報告された(3)。

疾患だけでなく、ストレスが加わると我々の認知、判断が変容することも示されている。即ち、ストレスが加わるとより賭的な選択肢を選ぶようになることが示されている。このように、ストレスは我々の日常の判断行動から、生命を脅かす疾患に至るまで様々なレベルで影響を及ぼす。

1. ストレスの歴史

ウォルター・キャノン (Walter Bradford Cannon) は、既に、19 世紀初頭に、今日使われているのとはほぼ同じような意味でストレスという言葉を使用している。キャノンは、寒冷、運動、出血、低酸素、低血糖のよ

うなストレスがホメオスタシス（生体恒常性）homeostasisを乱し、生体に歪み strainを生じさせることを指摘した(4)。このストレスという概念は、そもそも物理工学の概念である。Stressは「応力」と訳され、「物体の内部に考えた任意の単位面積を通してその両側が互いに相手に及ぼす力」と定義されている。即ち、物体に外から力を加えると、応力が生じ、歪 strain（形状、体積の変化）が出来る。キャノン（ Cannon ）は生体がストレス刺激に応じてそれぞれ個別の適切な反応を示すことにより生体の内部環境を一定に保つことが出来ることを強調した(4)。この反応の中心として、キャノンは交感神経 - 副腎髄質系の活性化に注目した。例えば、イヌにほえられたネコは、胃腸運動がとまり、消化液分泌が減少し、心拍数と血圧が上昇し、血糖値が上がり瞳孔が開く。これらの反応は、闘争あるいは逃走に有利な反応であり、緊急反応、あるいは、危急反応と呼ばれている。

これに対し、ハンズ・セリエ（Hans Selye）は、ストレス刺激の種類によらず非特異的に全身性に起こる反応があると指摘した(5)。セリエは、このストレス反応の中心が ACTH - 副腎皮質ホルモンであることを示した。さらに、この非特異的な反応が、環境変化に対する生体の防衛反応として少なくとも短期的には適応的に働いていることを見出した。セリエはこれを汎適応症候群（general adaptation syndrome）と名付けた。これがストレスである。セリエは、刺激が加わった時に生体が示す反応をストレスと呼び、この反応を誘発する刺激のことを新たに造語しストレッサー（stressor）と名付けた(6)。

セリエは、ストレス刺激の種類によらず出現する反応をストレスと呼んだ。勿論、実際には、加わる刺激が異なれば、それに応じて生体に生じる反応は異なる。セリエは、この現象を、共通する非特異的ストレス反応が存在し、これに刺激特異的な反応が重なっていると説明した。しかし、刺激に応じた特異的反応と、どの刺激にも共通したストレス反応があるとしても、この足し算の法則は不明であり、ストレス反応として非特異的反応が存在することを定量的に証明することは困難である(7)。従って、ストレスという曖昧な言葉は科学の言葉として適さないという主張もある。

それにもかかわらず、ストレスという語が世界的に日常会話だけで無く科学の社会でも使われ続けている。この理由のひとつは、「ストレス」が多くの疾患の少なくとも増悪因子となることが様々な疫学的な調査により示されてきていることにある。ストレスの指標とメタボリック症候群の指標を組み合わせると老年者の

余命の指標となることが示されている(8)。従って、ストレスに共通する何らかのメカニズムがあり、これが様々な疾患の発症と増悪をもたらしていると思定したくなる。近年、ストレス刺激によりある程度共通した神経系が活性化されることが明らかになりつつある(9)。また、Ganong が述べている通り、何よりストレスという語ほど端的で情感に訴える便利な言葉はない(10)。

2. ストレスの定義

ストレスが外から加わるストレス刺激を指すのか、その結果として生じる生体の反応（ストレス反応）を指すのかという混乱を除いても、ストレス刺激、ストレス反応の定義は不明瞭である。誰しもが納得する「ストレス」の定義はない。Chrousos は、ホメオスタシスを乱すかも知れないような内因性あるいは外因性の力をストレッサー、ホメオスタシスを乱すおそれがある状態のことをストレスと定義している(11)。一方、多くの生理学者にとって、ストレス刺激は、ストレスホルモン、例えば、視床下部（CRH・バゾプレシン）- 下垂体前葉（ACTH）- 副腎皮質系の活性化(10)、あるいは交感神経・副腎髄質系の賦活化（ノルアドレナリン・アドレナリンの放出）(12, 13)を誘発する刺激と殆ど同義である。

ストレス刺激を、大きく2つに分けて考えることも多い。即ち、ホメオスタシスを直接乱す刺激である肉体的（physical または systemic）ストレス刺激と、乱すおそれがあると生体が判断した刺激のことである精神的（psychological, emotional, または processive）ストレス刺激の2つである。前者には脱血、感染が入り、後者の例としては捕食動物を思わせるような刺激（匂い、姿）、条件恐怖刺激、優位動物との対面が入る。

3. ストレス反応を修飾する因子

ストレス反応は様々な因子により修飾される。即ち、環境因子と遺伝的因子が共にストレス反応を大きく修飾している(14)。ストレス反応を制御する上でこの環境によるストレス反応の影響の機構は重要である。しかし、多くの不明な点があり今後の研究成果が望まれる。

1) 時間経過：セリエはストレス刺激が加わってからの持続時間によりストレス反応が変わっていくことを示した。即ち、まず、急性反応が生じる警告期がある。ストレス刺激が持続すると初期に比べ生体に適応性が出来た抵抗期となる。さらに長くストレス刺激が続くと生体の抵抗力が落ち、疲弊期へと変化する。実

際、動物実験でストレス刺激をある程度繰返し与えたとその刺激に対する ACTH 放出が、多くの場合、次第に減弱していくことが示されている。ただし、このような状況においても新たなストレス刺激を加えた場合 ACTH 放出はむしろ増強している (15)。

2) 発達と妊娠分娩：神経内分泌系のストレス反応が個体の発達に従い変化していくことが示されている。幼若期に、ストレス刺激に対する副腎皮質ホルモン分泌における反応性が減弱している時期 (stress hyporesponsive period) がある。この時期も行動上のストレス反応は抑えられていない。従って、stress hyporesponsive period の生理的意義としては、保護者による助けを求めることで副腎皮質ホルモンの血中レベルを低値に保つ働きがあるといわれている。

また、妊娠、分娩、授乳期にもストレス反応が減弱していることが示されている (16)。この原因はまだ完全には解明されていない。下垂体レベルでは CRH に対する反応性の低下が、視床下部レベルではオピオイドによる抑制が一因と考えられている。その他、オキシトシン、プロラクチン、上行性カテコラミンニューロンの関与も示唆されている。

3) 幼若期体験：幼若期体験は、その後のストレス反応を長期間にわたり変容させることが知られている。幼若期に虐待を受けると、大人になってからのストレス反応が増強する。このメカニズムも不明な点が多い。グルココルチコイド受容体、GABA 受容体の変化が記載されている (17)。

4) 環境：どのような状況でストレス刺激が加わるかでもストレス反応が変容することが知られている。たとえば、ある種の香り刺激がある環境下では、ストレス反応が減弱することが報告されている。

5) 摂食状況：ストレス反応は、その個体の栄養代謝状況でも変容する。たとえば、飢餓状態においては、ストレス反応は増強している。飢餓時に減少するレプチンを外来性に投与して補うと、ストレス刺激に対する視床下部のノルアドレナリン放出が減弱し、ACTH 反応が減弱する。逆に、飢餓時に増えるグレリンを投与すると、ノルアドレナリン放出が増強し、ACTH 反応も増強する。従って、飢餓時のストレス反応の増強に、レプチンとグレリンが関与していると思われる。

また、摂食すると一時的に体液の浸透圧が上昇する。この体液浸透圧の上昇もストレス反応の減弱に貢献しているかも知れない。高張食塩水を投与して体液浸透圧を上昇させると神経内分泌系のストレス反応は減弱する (18)。

6) 遺伝的要因：遺伝的素因によりストレス反応が

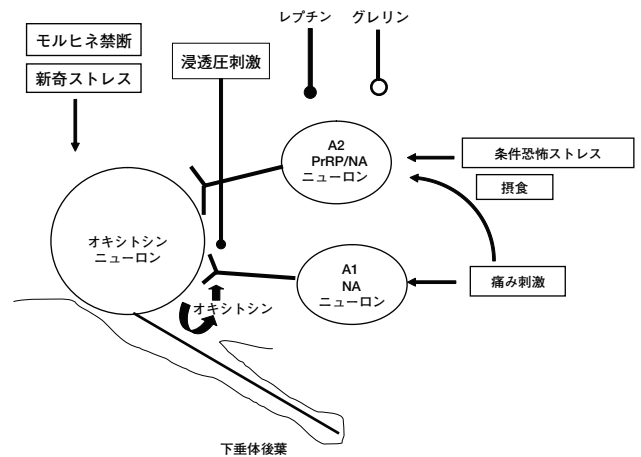


図1 神経内分泌細胞におけるストレス反応を伝達する機構

A2 PrRP/ノルアドレナリン (NA) ニューロンは恐怖ストレス反応を、A1 NA ニューロンは痛み刺激に対する反応を担う。新奇ストレス、モルヒネ禁断ストレスはノルアドレナリン非依存性にオキシトシンのストレス反応を誘発する。(文献 27 から改変)

異なることは古くから知られている。動物の系統によりストレス反応が異なることが示されている。最近、この原因因子の一つが、バゾプレシンではないかという報告が出た (19)。

系統によるストレス反応の差異のような多因子遺伝子によるものだけでなく、単遺伝子の欠損によりストレス反応が変容することも多数知られている (20, 21, 22)。

4. ストレス反応を伝達する神経回路

神経内分泌系のストレス反応は、脳幹部にあるノルアドレナリンニューロンが少なくとも一部を担っている (23)。様々なストレス刺激は、橋の青斑核 A6 ノルアドレナリンニューロンと延髄背内側部 A2 ノルアドレナリンニューロンと延髄腹外側部にある A1 ノルアドレナリンニューロンを活性化させる (24)。逆行性トレーサーを用いて、神経内分泌ニューロンに投射すると考えられるノルアドレナリンニューロンを同定した上で、ニューロン活動の指標である Fos タンパク質の発現を検討したところ、恐怖刺激は神経内分泌ニューロンに投射すると考えられる延髄 A2 ノルアドレナリンニューロンを活性化させることが明らかとなった。このノルアドレナリン性神経伝達をアドレナリン受容体アンタゴニストあるいはノルアドレナリン投射線維の破壊により障害すると、恐怖刺激に対するオキシトシン反応が減弱する。従って、視床下部へ投射する延髄 A2 ノルアドレナリンニューロンが恐怖刺激による神経内分泌反応に必須の働きをしていると考えられる。

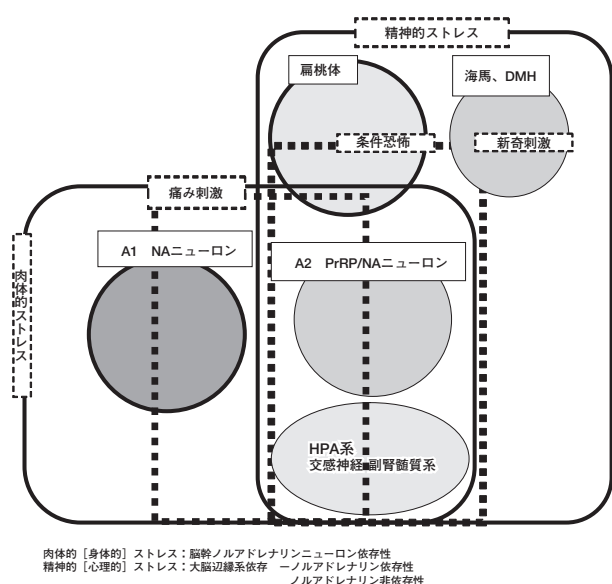


図2 ストレス反応の分類分け

ストレス反応には、ノルアドレナリン依存性の反応とノルアドレナリンに依存しない系がある。

さらに、痛み刺激による反応には延髄腹外側部A1ノルアドレナリンニューロンが重要な働きをしていることが、逆行性トレーサーあるいはマイクロダイアリシス法を用いた実験で示唆されている(23)。

このように、ノルアドレナリンニューロンはA1, A2領域といった部位により異なるストレス刺激に対する反応を伝達している。さらに、同じA2ノルアドレナリンニューロンのなかでも機能分担があることが最近示されている。即ち、より尾側に存在し、PrRPペプチドを共存させているA2ノルアドレナリン領域のニューロンが恐怖ストレスの神経内分泌反応に重要な働きをしている(25)。しかし、全てのストレス反応にノルアドレナリン/PrRPニューロンが関与しているわけではない。モルヒネ禁断刺激は神経内分泌系のストレス反応を強く誘発する。しかし、延髄のノルアドレナリンニューロンはそれほど活性化しない。ノルアドレナリンニューロンを破壊しても、アドレナリン

受容体アンタゴニストを前投与しておいてもモルヒネ禁断刺激によるオキシトシンニューロンの活性化は阻害されない(26)。新奇刺激に対する神経内分泌反応も脳内のノルアドレナリンを枯渇させても、アドレナリン受容体アンタゴニストを投与しても阻害されないことが示されており、新奇刺激に対する反応もノルアドレナリンニューロン非依存性と考えられる(23)。また、拘束ストレスのときのACTH放出はノルアドレナリン線維の破壊では阻害されないと報告されている。これは、精神的ストレスといっても、ノルアドレナリンに依存する恐怖に関連したストレスと、ノルアドレナリン非依存性の新奇性に関連したストレスに分けられることを意味する。

このように、どの脳部位が活性化させるかにより、そのストレスが分類わけされてくる可能性がある。

文 献

- 1) Kario K, et al. Hypertens Res. 2003;26:355-367.
- 2) 築山久一郎ら, 他. ストレス症候群. メディカルレビュー社, 2000.
- 3) Epel ES, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:17312-17315.
- 4) Cannon WB. Am J Med Sci. 1935;189:1-14.
- 5) Selye HA. Nature. 1936;138:32.
- 6) Selye H. The Stress of Life. McGraw-Hills Book;1976. (セリエ現代社会とストレス. 法政大学出版局;1988)
- 7) Pacak K, et al. Am J Physiol. 1998;275:R1247-1255.
- 8) Seeman T, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:4770-4775.
- 9) Pacak K, et al. Endocrine Reviews. 2001;22:502-548.
- 10) Ganong WF. ギャング生理学. 丸善;2004. p. 384.
- 11) Chrousos GP. Ann NY Acad Sci USA. 1998;851:315-335.
- 12) Natelson BH, et al. Physiol Behav. 1987;39:117-125.
- 13) McCarty R, et al. Psychosom Med. 1996;58:590-597.
- 14) 尾仲達史. 運動とストレス科学. 杏林書院; 2003. p.67-84.
- 15) Dallman MF, et al. Handbook of Physiology. Section 7. 2001. p.179-210.
- 16) Douglas A. Stress. 2005;8:5-18.
- 17) Szyf M, et al. Front Neuroendocrinol. 2005;26:139-162.
- 18) Takayanagi Y, et al. Neurosci Lett. 2005;391:22-27.
- 19) Wigger A, et al. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1-14.
- 20) Ikeda K, et al. J Neurosci. 2003;23:4667-4676.
- 21) Takayanagi Y, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102:16096-16101.
- 22) Jacqueline N, et al. What's Wrong With My Mouse? Wiley-Liss Pub;2000.
- 23) Onaka T. J Neuroendocrinol. 2004;16:308-312.
- 24) Zhu LL, et al. Eur J Neurosci. 2002;16:2186-2198.
- 25) Zhu LL, et al. Neuroscience. 2003;118:1045-1053.
- 26) Russell JA, et al. Front Neuroendocrinol. 2003;24:27-61.
- 27) 尾仲達史. 化学と生物. 2005;43:127-132.

尾仲 達史 (おなか たつし)

自治医科大学 医学部 生理学講座 神経脳生理学部門, 教授, 医学博士.

◇ 1985年 東京大学医学部医学科卒, 同年 自治医科大学医学部助手, '92-'94年 英国 Babraham Institute (British Council Fellow), '95年 自治医科大学医学部助教授, '06年 自治医科大学教授.

◇ 研究テーマ: ストレスの脳機構, 下垂体後葉ホルモン放出の中枢制御機構, 下垂体後葉ホルモンの中枢機能, ストレスと拒食の相互作用

