

ストレス反応の身体表出における大脳辺縁系—視床下部の役割

西条 寿夫^{1,2)}, 堀 悦郎^{1,2)}, 小野 武年^{1,2)}

要約：脳は、生体の恒常性を維持するため、視床下部を介して生体の内部環境を常に調節している。一方、ストレス（ストレス）は生体の恒常性（内部環境の恒常性）を乱す外乱であり、ストレスが生体に負荷されると最終的にその情報が視床下部に伝達され、視床下部は恒常性を回復するため自律神経系、内分泌系、および体性神経系を介してストレス反応を形成する。これらストレスのうち、空気中の酸素分圧低下や出血による血圧低下など、生体の内部環境に直接影響を与えるストレス（身体的ストレス）は、下位脳幹を介して直接視床下部に情報が伝達される。一方、それ自体は内部環境に直接的な影響を与えないが将来的には影響があることを予告するストレス（高次処理依存的ストレス：猛獣の姿などの感覚情報）は、まず大脳皮質や視床で処理され、さらにその情報が大脳辺縁系に伝達される。大脳辺縁系、とくに扁桃体は、これら感覚情報が自己の生存（恒常性維持）にとって有益か有害かを評価する生物学的価値評価に中心的な役割を果たし、その結果を視床下部に送っている。有益および有害な価値評価はそれぞれ快および不快情動を発現することから、情動は生物学的価値評価とほぼ同義であり、生存のための適応システムであると考えられる。視床下部には、ストレス反応を含めて生存のための様々な情動ならびに本能行動表出プログラムが存在し、視床下部に大脳辺縁系から指令が伝達されると生存のための特定のプログラムが遂行されると考えられる。本稿では、サル扁桃体における生物学的価値評価ニューロンの高次処理依存的ストレスに対する応答性やラット視床下部における本能行動表出ニューロンの身体的ストレスに対する応

答性について紹介する。

1. はじめに

生理学的には、個体生存の基本原則はホメオスタシス（個体を構成する各細胞を取り巻く内部環境の恒常性）にある。視床下部は、下垂体を介して内分泌系を、下位脳幹を介して自律神経系や体性神経系を制御しており、とくに自律神経系では head ganglion として全内臓の調節に関与して、生体のホメオスタシス維持に重要な役割を果たしている。一方、様々なストレスは、ホメオスタシスを乱す外乱として位置づけることが可能であり、視床下部は、ストレスに対する生体の反応（ストレス反応）形成に中心的な役割を果たしている。

それでは、様々なストレスに生体はどのように反応するのであろうか。最終的にはホメオスタシス維持に重要な視床下部がストレス反応形成に関与するが、ストレスの種類により視床下部への情報伝達経路が異なることが示唆されている（図 1）。一つは身体的ストレスであり、空気中の酸素分圧低下や出血による血圧低下など、呼吸循環系の異常を中心として生体のホメオスタシスに直接影響を与えるストレスである。このようなストレスは、下位脳幹を介して直接視床下部に情報が伝達される。

他方は、高次処理依存的ストレスと呼ばれ、それ自体はホメオスタシスに直接的な影響を与えないが将来的に影響があることを予告するストレスである。例えば、猛獣の姿を見ただけで、血圧上昇やホルモン分泌が起こり、ストレス反応が惹起される。これは、その視覚情報自体はホメオスタシスに影響を与え

キーワード：扁桃体、情動発現、視床下部、ホメオスタシス、ストレス

¹⁾富山大学 大学院 医学薬学研究部 システム情動科学（〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630）

²⁾科学技術振興機構

e-mail: nishijo@med.u-toyama.ac.jp

Title: A role of the limbico-hypothalamic system in physiological manifestation of stress

Author: Hisao Nishijo, Etsuro Hori, Tatetoshi Ono

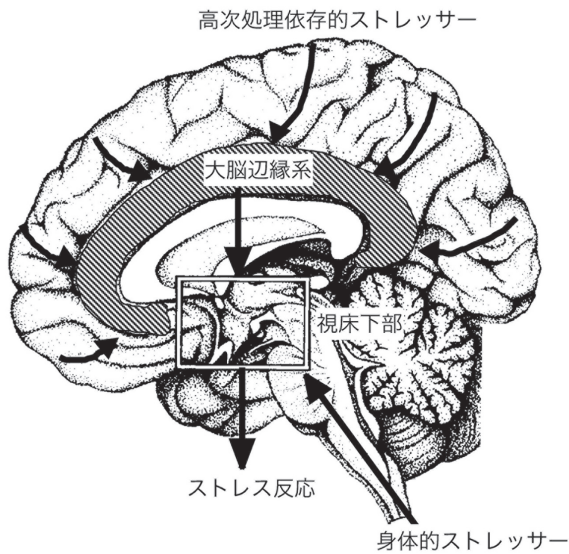


図1 ストレス反応の形成経路

ないが、将来的には猛獣に襲われて傷害を受ける可能性があるからである。このため、感覚情報自体だけでなく、認知や記憶など刺激に付随した様々な情報も合わせて連合的に処理する、より高度な情報処理が必要とされ、まず大脳皮質や大脳辺縁系で処理され、ついでその処理結果が視床下部に伝達され则认为られている。

2. 高次処理依存的ストレスラーと情動発現

大脳辺縁系、とくに扁桃体は、感覚情報の生物学的価値評価に関与し、高次処理依存的ストレスラーに対するストレス反応形成に重要な役割を果たしている。サルの扁桃体を含む両側の側頭葉を破壊すると、a) 精神盲（食物と非食物の区別など周囲にある物体の意味認知ができなくなる）、b) 口唇傾向（周囲にあるものを手あたりしだいに口にもっていき、舐めたり、噛んだりする）、c) 性行動の亢進（手術後しばらくして出現する症状で、雄、雌ともに性行動の異常な亢進が起こり、雄は同性や異種の動物に対しても交尾行動を行う）、d) 情動反応の低下（手術前には強い恐れ反応を示したヘビなどを見せても、まったく恐れ反応を示さなくなり、敵に対しても何の反応もなく近づいていき、攻撃され傷つけられる）などの症状を呈するKlüver-Bucy症候群が起こる(1)。これらKlüver-Bucy症候群では、物体や顔（個人）の識別など基本的な知覚・認知や運動機能は障害されない。しかし、扁桃体を損傷された動物およびヒトは、生物学的価値評価に基づいた情動発現が障害され、過去の記憶に基

づき、自己に利益をもたらす可能性のあるものに対しては快情動を、逆に、不利益をもたらす可能性のあるものに対しては不快情動を発動することができない。このような生物学的価値評価に基づく行動は、ハエからヒトまで多くの動物に共通に認められる。これらのことから、情動発現は生物が進化の過程で獲得した生存のための適応反応であり、実際の身体的ストレスラーが来る前に、前もってストレス反応を導くシステムとして捉えることができる。

扁桃体の電気刺激により視床下部性情動反応によく似た情動反応を起こすことができる。これらのことからKlüver-Bucy症候群は、扁桃体-視床下部を中心とした感覚情報処理経路における離断症候群として捉えることができる(2)。すなわち、Klüver-Bucy症候群は、扁桃体への各種感覚入力、あるいは扁桃体から視床下部-脳幹系への出力のいずれかが遮断されたときに起こる。たとえば、扁桃体への特定の感覚経路を破壊（遮断）すれば、感覚刺激の生物学的価値評価の障害はその感覚種だけに限定され、破壊が扁桃体を含めてそれ以後の出力経路に及ぶとすべての感覚種に対する生物学的価値評価に基づく情動行動（反応）の障害が現れる。

3. ストレス反応発現の神経機構：扁桃体の役割

われわれは、以上の扁桃体の機能をニューロンレベルで調べるため、報酬獲得行動や嫌悪刺激回避行動を行っているサルやラットの脳から扁桃体ニューロンを記録し、食物やヘビなど、あるいは食物やジュースと連合した（意味する）種々の物体や音などの感覚刺激に対する応答性を解析している(3,4)。その結果、サル扁桃体では、記録したニューロンの約1/4が生物学的価値を有する様々な物体に識別的に応答することが明らかになった。図2Aには、サルにとって嫌悪性の意味を有するヒトがサルに近づいたときのニューロン活動の変化を示してある。このニューロンは、実験者がサルに向かって前進すると活動が上昇し、後退すると減少した。また、このニューロンの活動は、実験者の向きがサルに向かって前向きの場合だけでなく、サルに背中を向けて後ろ向きで後ずさりしながら接近した場合にも同様に活動が上昇した。しかし、無意味物体であるテープをサルに接近させてもニューロン活動は変化しなかった。したがってこのニューロンは、生物学的に意味のある対象物（ヒト）が接近あるいは後退することによる対象物の価値評価の変化に基づいて活動が変化したと考えられる。これらのことからKlüver-Bucy症候群のサルが危険な敵に容易に近づい

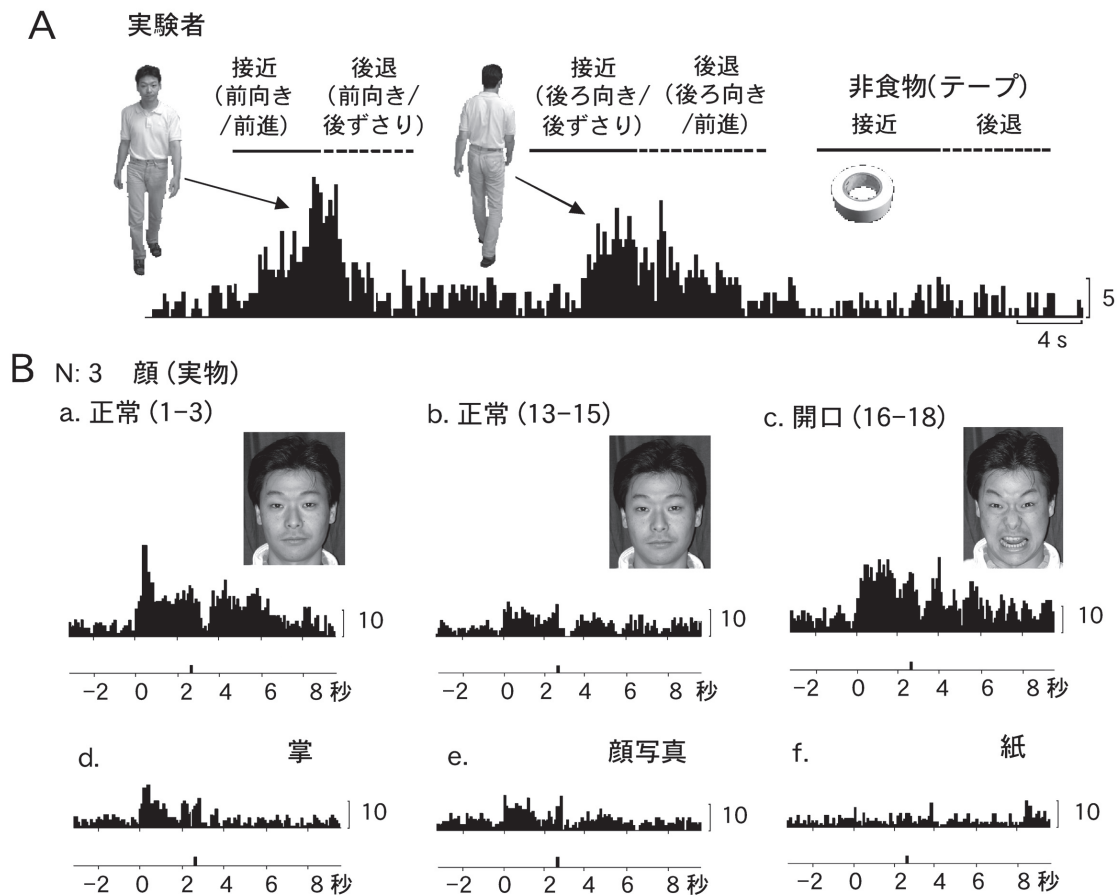


図2 実験者の接近(A)および顔(B)に反応したサル扁桃体ニューロン(B)。

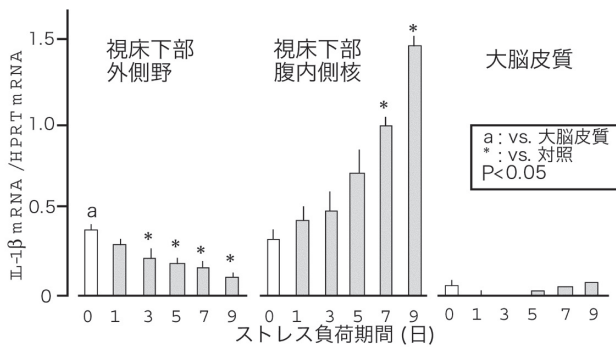
括弧内の数字、試行回数；ヒストグラム上、ニューロンの応答の加算ヒストグラム（ビン幅、100 ms）；縦軸、インパルス放電数 / ビン；ヒストグラム下、シャッター閉鎖信号の加算ヒストグラム（ビン幅、100 ms）；縦軸、信号数 / ビン；横軸、時間（秒）；0、刺激呈示（シャッター開放）時点；-、刺激呈示前；+、刺激呈示後；N、加算回数。（Bは文献8より転載）

ていく、あるいは扁桃体損傷を有する患者が、健常人であれば回避行動をとる危険人物に対して逆に好意や信頼性を抱くのは、このような価値評価ニューロンが扁桃体損傷により消失したからであると考えられる。一方、図2Bには、ヒトの顔に比較的選択的に応答した扁桃体ニューロンの例を示してある。この扁桃体ニューロンは、ヒトの顔の実物に顕著に応答し（a）、掌（d）や顔写真（e）にはあまり応答しない。また、写真プリント用の白い紙にはまったく応答せず（f）、図には示していないがその他の報酬性および嫌悪性物体にもまったく応答しない。このような扁桃体ニューロンに顔を繰り返し呈示すると、ニューロン応答が次第に減弱する（b：13-15回目）。次に、怒り、あるいは威嚇の表情となる、開口して歯のある顔を呈示すると再び活動が上昇している（c）。これらのことからこれら顔表情選択応答ニューロンも、顔表情からその人物に対する“近づき易さ”を評定している（生物学的価値評価）可能性が示唆される。最近、これら扁桃体ニ

ューロン応答と自律神経反応として瞳孔径との相関を解析しているが、ニューロンの応答強度と瞳孔径がかなりよく相関することが明らかになりつつある。

近年、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）や陽電子断層撮影法（PET）により健常人の脳血流を測定し、不快な写真（損傷した顔写真など）を見せたり、悲しい出来事を回想させて実際に情動を誘発させると、扁桃体で脳血流が増加することが報告されている。さらに、これら不快感や悲しみをもたらす刺激に対して、心的外傷後ストレス障害（PTSD）の患者では扁桃体の脳血流の増加が健常人より著しく、逆に分裂病患者では健常人より血流増加が少ないことも報告されている。これらのことから、生物学的価値評価に関しては、ヒトも動物も扁桃体は共通の機能を担っており、これら扁桃体における不快情動系の異常な活動により、様々な精神身体的障害が現われると推測されている。

A. IL-1 β mRNA産生



B. 自発放電頻度の比較

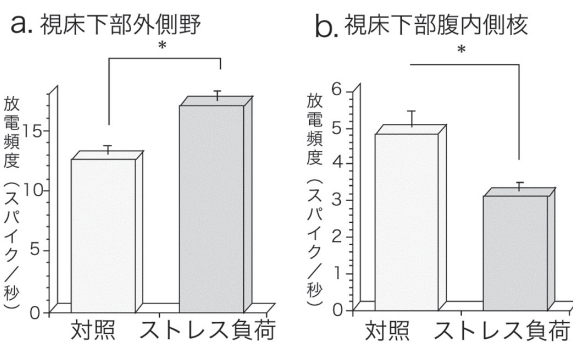


図3 反復寒冷ストレス負荷による視床下部機能の変化

Aの縦軸、IL-1 β mRNA発現量のHPRT mRNA発現量に対する相対的变化；HPRT, hypoxanthine phosphoribosyl transferase；横軸、ストレス負荷期間。

4. ストレス反応発現の神経機構：視床下部の役割

キャノン (1927, 1929) やヘス (1936) らは、情動と視床下部との対応関係を初めて明らかにしている。キャノンらは、1) 視床下部 - 脳幹と大脳皮質、大脳基底核、および視床との間で離断した犬は、非常に怒りやすくなり、些細な刺激でも怒り反応を誘発することができるが、2) 視床下部とそれ以下の脳幹との間で離断すると怒り反応を誘発できないこと、および3) 視床下部を電気刺激すると、怒り反応時に観察される交感神経系の興奮状態と同等の状態を誘発することができることから、視床下部が情動表出の中核であることを明らかにしている。この怒り反応は、怒り誘発の閾値が低く、相手構わず起こるので“見せかけの怒り”と呼ばれた。一方、ヘスもネコの視床下部の電気刺激により、それぞれ怒りおよび恐れを表出を伴う攻撃行動や防御行動が誘発されることを明らかにしている。これらのことから、視床下部には、ストレス反応を含めて生存（恒常性維持）のための様々な情動表出プロ

グラムが存在し、視床下部に大脳辺縁系から指令が伝達されると生存のための特定のプログラムが遂行されると考えられる。

一方、近年視床下部は、感染時において末梢血の免疫物質（サイトカイン）が直接作用して発熱の制御に中心的な役割を果たしているなど、脳-免疫関連の座として注目されている。最近われわれは、身体的ストレスラーをラットに負荷すると、免疫サイトカインが視床下部に最も高濃度に産生され、これら免疫サイトカインが中枢神経系でストレスメディエーターとして様々なストレス反応の形成に重要な役割を果たしていることを報告している。身体的ストレスラーとして、ラットをタイマーによる自動温度管理が可能な特殊インキュベーター内で飼育し、環境温を明期は24℃から-3℃に周期的（1周期、2時間；合計4サイクル）に変化させ、暗期は-3℃に維持した（反復寒冷ストレス）。このようなストレス負荷により、1) ラットの摂食量は増加するが、体重増加率は低下する(5)、2) 通常は飲まない苦い味のヒスチジン溶液を摂取するようになる(5)、3) 無排卵など雌ラットの性周期が乱れる(6)などのストレス反応が現われることが明らかになっている。

図3Aには、ストレス負荷後直ちにラットの脳を摘出し、視床下部内の各領域、とくに視床下部外側野と視床下部腹内側核、ならびに大脳皮質を切り出して、サイトカインの1種であるIL-1 β のmRNA発現量をRT-PCR法を用いて測定した結果を示してある(6)。IL-1 β mRNAの発現は、大脳皮質に比較して視床下部で高レベルに認められ、さらに、ストレスにより視床下部腹内側核ではIL-1 β mRNAの産生が増加しているが、視床下部外側野では逆に減少した。図3Bには、同様のストレスを2週間以上負荷したときのラット視床下部外側野および腹内側核ニューロンの自発放電活動を示してある(7)。IL-1 β mRNAの発現とは対称的に、自発放電頻度が視床下部外側野および腹内側核でそれぞれ増加および低下している。この結果は、ストレスにより摂食中枢である視床下部外側野の活動が増加し、逆に満腹中枢である腹内側核の活動が低下したことを意味しており、ストレスによる摂食量の増加はこの視床下部における摂食調節機構の異常によるものであることが強く示唆される。さらに、近年、IL-1 β は抑制的な神経調節物質であることが報告されており、抑制物質であるIL-1 β が視床下部外側野で減少した結果、視床下部外側野の自発放電頻度が上昇し、視床下部内側核ではこの抑制物質が増加した結果自発放電頻度が減少したと考えられる。これらのことから、反復寒冷

ストレスによる摂食異常は、視床下部におけるサイトカイン産生の変化によるものであることが強く示唆される。

さらに、1) 反復寒冷ストレス負荷において、内側視索前野における IL-1 β 産生が、性周期形成に中心的な役割を果たしている内側視索前野における性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の産生と負の相関関係にある(6)、2) 視床下部内側部における IL-1 β 産生が、バソプレッシンや副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) の産生と関連していることなどが明らかにされている。これらの結果より、身体的ストレス負荷では、下位脳幹からの入力だけでなく、末梢血からの直接入力や視床下部における免疫サイトカイン産生もストレス反応形成に重要な役割を果たしていることが示唆される。

5. まとめ

大脳辺縁系は、大脳の内側に位置し、間脳（視床、視床下部）の外側を取り巻いている。間脳の下には、下位脳幹（中脳、橋、および延髄）および脊髄が位置

している。間脳のとくに視床下部には、情動表出時の行動（逃避行動や防御行動など）、自律神経反応、および内分泌反応を統合的に制御する様々な情動表出（ストレス反応形成）プログラムが存在する。高次処理依存的ストレス負荷時には、大脳新皮質からの情報を受けて大脳辺縁系から指令が出され、視床下部ではその指令に基づいて特定の情動表出プログラムが選択され遂行される。一方、身体的ストレス負荷時にも、視床下部は、下位脳幹や末梢血から直接入力を受け、ストレス反応形成に中心的な役割を果たしている。その際に、免疫サイトカインが視床下部におけるストレスメディエーターとして様々なストレス反応形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

文 献

- 1) Klüver H, et al. Arch Neurol Psychiatr. 1939;42:979-1000.
- 2) Downer JDC. Nature Lond. 1961;191:50-51.
- 3) Nishijo H, et al. J Neurosci. 1988a;8:3556-3569.
- 4) Nishijo H, et al. J Neurosci. 1988b;8:3570-3583.
- 5) Kondoh T, et al. Behav Neurosci. 1996;110:1187-1192.
- 6) Tanebe K, et al. J Neuroendocrinol. 2000;12:13-21.
- 7) Nishijo H, et al. J Nutrition. 2000;130:954S-959S.
- 8) 西条寿夫, 他, 日薬理誌. 2005;125:68-70.

著者プロフィール

西条 寿夫 (にしじょう ひさお)

富山大学大学院 医学薬学研究部(医学) システム情動科学 教授, 医学博士。

◇1982年富山医科薬科大学医学部卒業, '82-'85年富山医科薬科大学大学院で扁桃体のニューロン活動を解析, '86-'97年富山医科薬科大学医学部第二生理学助手・助教授, '87-'89年米国ペンシルバニア州立大学医学部行動科学教室 Visiting assistant professorにて味覚の中樞神経機構を研究, '98-現在 同大学第一生理学教授を経て富山大学・システム情動科学教授。

◇研究テーマ: 情動とストレスの仕組みの解明, 脳発達における情動の役割, NIRSによる脳機能マッピングなど。

◇趣味: サッカー, ラクビー。

◇主な著書(分担執筆): 情動発現の神経機構: 扁桃体の役割, 実験医学増刊号(羊土社), 東京(2006)。情動発現と社会的認知機能の神経機構, 神経科学の進歩(医学書院), 東京(2006)。

