

ストレスとは何だろう

自治医科大学 生理学講座 尾仲達史

始めに-ストレスとは？

生物は生きていく上で、外界から絶えず、様々な刺激に曝されている。この外界からの刺激に対し生体は適切に反応し、その結果、外界が少々変化しても生物は適応して生きて行くことができる。

ストレスという概念は、外界からの様々な刺激に対してその刺激の種類にかかわらず、生体が定型的な反応を非特異的に示すことからハンス セリエが考えた概念である。ストレス(stress)は元来、物理学、工学の用語で、物体の内部に考えた力のことで応力と訳されている。物体に外力を加えると物体に応力が生じその結果、歪み(strain)が生じる。この歪みがストレス反応というわけである。セリエは、ストレス反応のことを stress とし、このストレス反応を誘発する刺激を stressor とした。現在、ストレスは反応と刺激の両方の意味で使われている。セリエはストレス反応の3大徴候として胸腺萎縮、副腎肥大、胃潰瘍を挙げた。この定型的ストレス応答の要に、視床下部(CRH)-下垂体(ACTH)-副腎皮質系(コルチゾール)系がある。また、ACTH-副腎皮質系その他、交感神経副腎髄質系も様々な刺激により非特異的に賦活化される。

ストレス刺激、ストレス反応の定義は不明瞭であり、誰しもが納得する「ストレス」の定義はない⁽¹⁾。それにもかかわらず、ストレスの言葉が今日まで廃れずに残っている。これは、様々なストレス刺激が共通して多くの疾病の発症あるいは増悪因子となることが示されていること、ストレス刺激に共通した非特異的ストレス反応が定性的には存在していることが示されつつあり、特に脳内においてストレス時に共通に活性化される部位、あるいは、ストレスを受容する脳機構が明かになりつつある⁽²⁻⁴⁾こと、そして、何よりも、これほど短い言葉で端的に表現し情感に訴える便利な言葉はないこと、があるからである。

ストレス刺激は、実際に生体のホメオスタシスを乱す刺激である肉体的なストレス刺激と、ホメオスタシスを直接的には乱さないが将来ホメオスタシスを乱すと生体が判断する精神的ストレス刺激の少なくとも2つに分けて考えられている。

下垂体後葉ホルモンとストレス

ストレス反応としては上記のように CRH・ACTH・副腎皮質ホルモンとカテコラミンの放出増加が有名だが、それだけではなく、下垂体後葉ホルモン系(バゾプレシン・オキシトシン)もストレス刺激に対し応答する。下垂体後葉からのバゾプレシン放出は、急性の痛み刺激、走行といった肉体的ストレスにより増加する。これに対し、新奇刺激、条件恐怖刺激といった精神的な刺激を加えるとバゾプレシン放出は抑制される。

バゾプレシンとは異なり、もう1つの下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンの場合、用いるストレスの種類、あるいは、用いる動物の種により強弱はあるものの様々な肉体的あるいは精神的ストレス刺激で血中への放出が増加する⁽⁴⁾。そういう意味では、オキシトシン放出は、非特異的ストレス反応の1つである。このオキシトシン放出を指標としたストレス回路の研究を次章で紹介する。

この下垂体後葉ホルモンは、視床下部室傍核と視索上核にある神経細胞体で合成され、下垂体後葉にある軸索末端から血中に放出される。従って、末梢血中の濃度を測定するという簡便な方法で、下垂体後葉ホルモンの場合、視床下部ニューロンの活動の指標とすることが出来る。さらに、神経細胞体が視床下部の局所に局在しているので解剖学的にその上流の神経回路を探索しやすいというメリットを持つ。

このように血中のバゾプレシンとオキシトシンは視床下部のバゾプレシンあるいはオキシトシンニューロン活動の1つの指標である。これらの下垂体後葉ホルモンは末梢血中に放出されるだけでなく視床下部内においても放出されることが知られている⁽⁵⁾。この末梢血中への放出と視床下部における放出は、条件によっては解離するときもある。例えば、恐怖刺激を加えた場合、下垂体後葉にある軸索末端からのバゾプレシン放出は抑制されるのに、視床下部における樹状突起/細胞体からの放出は促進される⁽⁹⁾。即ち、末梢への放出は身体的ストレスと心理的ストレスはそれぞれ促進、抑制、と全く逆の方向性をもった効果を与えるが、視床下部においてはバゾプレシンはストレスの種類によらず放出が促進され、何らかの生理的作用している可能性がある。実際、視床下部で放出された下垂体後葉ホルモンは、シナプス伝達⁽⁵⁾とノルアドレナリン放出⁽⁶⁾を修飾することが報告されている。

ストレスの神経回路 延髄ノルアドレナリンニューロンの働き

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、担っている。逆行性トレーサーを用いて、オキシトシン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延髄で同定した上で、ニューロン活動の指標である Fos 蛋白質の発現を検討したところ、恐怖刺激はオキシトシンニューロンに投射すると考えられる延髄ノルアドレナリンニューロンを活性化させることが明かとなった⁽⁷⁾。また、ノルアドレナリンに特異的な神経毒素を局所投与し視床下部のオキシトシンニューロンへ投射するノルアドレナリン投射を破壊するとオキシトシンニューロンのストレス反応が阻害された⁽⁷⁾。従って、恐怖刺激による神経内分泌反応に視床下部へ投射する延髄ノルアドレナリンニューロンが必須の働きをしていると考えられる。延髄ノルアドレナリンニューロンは、延髄背内側部弧束路核の A2 ノルアドレナリンニューロンと腹外側部の A1 ノルアドレナリンニューロンの2群に区別される。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、条件恐怖ストレスの場合は A2 ノルアドレナリンニューロンが、痛み刺激による反応には 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示唆された⁽⁴⁾(図1)。

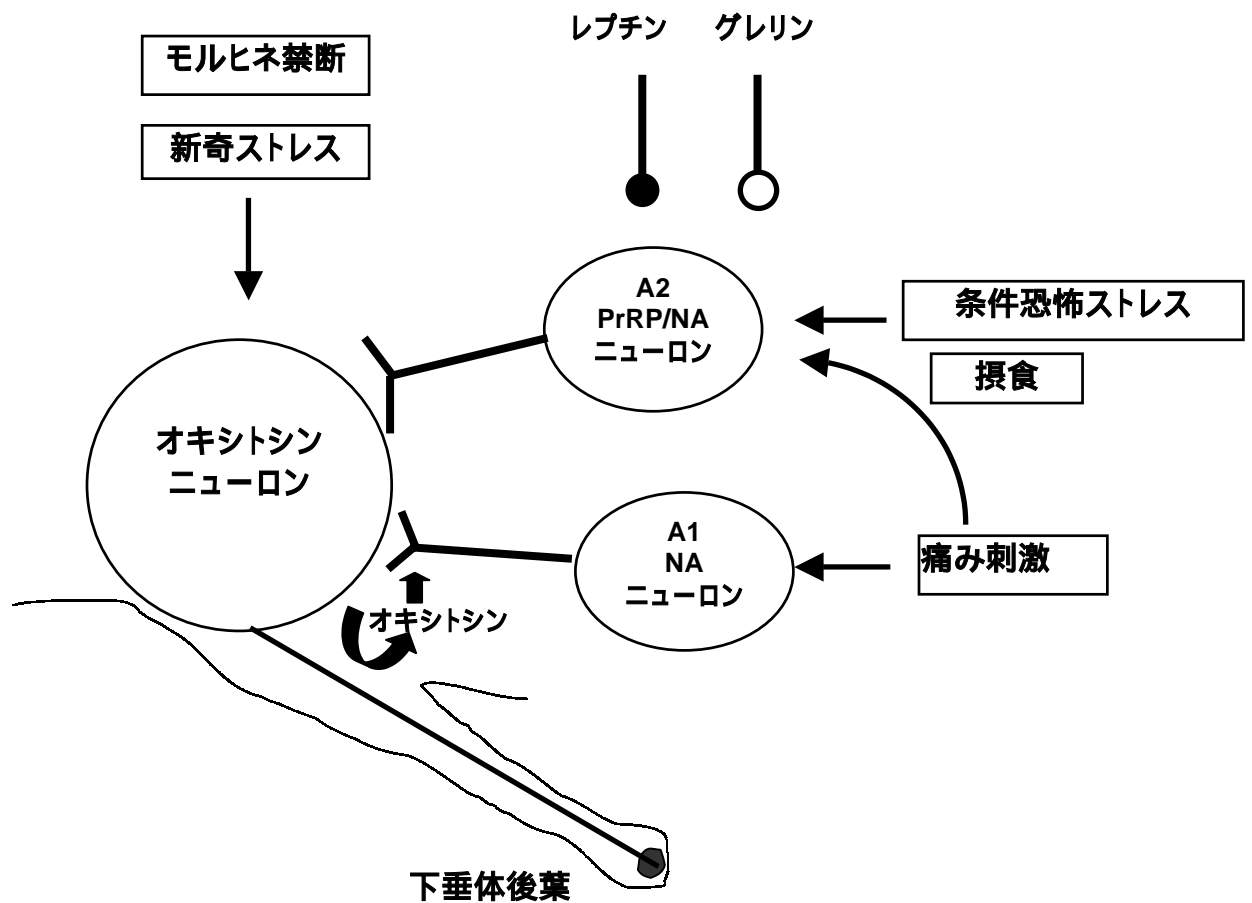


図1 オキシトシン ニューロンにおけるストレス反応を伝達する機構
 A2 PrRP/ノルアドレナリン(NA)ニューロンは恐怖ストレス反応を、A1 NAニューロンは痛み刺激に対する反応を担う。樹状突起からのオキシトシンは逆行性に作用しノルアドレナリン放出を増強し正のフィードバック機構を形成する。新奇ストレス、モルヒネ禁断ストレスはノルアドレナリン非依存性にオキシトシンのストレス反応を誘発する。文献4から改変。

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った機能を持っていることが明らかになった。さらに、同じ A2 ノルアドレナリン ニューロンのなかでも、機能が分かれていることが明らかになりつつある。恐怖ストレス刺激は、A2 ノルアドレナリンニューロンを活性化させるが、全ての A2 ノルアドレナリンニューロンを活性化させるわけではない。ノルアドレナリン ニューロン群の一群の中にプロラクチン放出ペプチド(PrRP)を持つものがあり、逆行性トレーサー実験により、延髄の PrRP ニューロンが視床下部のオキシトシン ニューロンに投射していることが示唆されている。恐怖ストレスはこの PrRP ニューロンをかなり選択的に活性化させる⁽⁸⁾。さらに、抗 PrRP 抗体で、内因性の PrRP の機能を阻害しておくとも恐怖ストレスによるオキシトシン放出が減弱した⁽⁸⁾。以上のデータはノルアドレナリン ニューロン群のうち、延髄の背内側部にあり PrRP をもつ A2 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ことを示している。

ノルアドレナリン非依存性ストレス反応

全てのストレス反応がノルアドレナリン系に依存しているわけではない。モルヒネ禁断、動物を新奇な環境に移すとといった新奇環境刺激は神経内分泌系のストレス反応を誘発させるが、これらはノルアドレナリンニューロンに依存しないことが明かにされている。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。

ストレスと摂食

PrRP/ノルアドレナリンニューロンは、ストレス時以外にも重要な働きをしている可能性がある。最近、摂食に伴い、このノルアドレナリンニューロンが活性化される可能性が示唆された。摂食に伴いオキシトシン放出は増加する。摂食抑制ペプチドニューロンメジンUを脳室内に投与しても、あるいは、内因性満腹物質とされているCCKを末梢に投与してもオキシトシン放出は亢進するが、これらのときにもノルアドレナリンニューロンは活性化される。CCKの場合にはPrRPニューロンが活性化されることが示されている。従って、PrRPニューロンがストレス時のみならず摂食時にも活性化され働いている可能性がある。

ストレスと摂食には密接な関係がある。ストレス時には摂食が修飾される。ストレスで摂食が抑制されることも多いが、ときには、「やけ食い」といわれるように過食になることもある。また、逆に、後で述べるとおり、摂食はストレス反応を修飾する。このようなストレスと摂食の相互作用の機序は不明な点が多い。しかし、基本的にはストレス回路と摂食回路の接点でおきると考えられる。近年、相次いで発見された摂食を司るペプチドの多くのものは、脳室内に投与すると摂食を変化させるだけでなく、神経内分泌系にストレス反応と良く似た反応を引き起こすことが報告されている。さらに、PrRPの場合、外来性に投与すると摂食が抑制され、上記の通り、PrRPニューロンは、純粋な精神的ストレスと考えられる条件恐怖刺激で活性化され恐怖ストレスによる神経内分泌反応を誘発しており、摂食時にも活性化される。従って、ストレスと摂食の接点分子としてPrRPは有力な候補である。

前述の通り摂食時にもPrRPニューロンが活性化される可能性が示唆されている。さらに、中和抗体でPrRPの働きを阻害すると摂食量が増加する。従って、摂食時にPrRPニューロンは活性化されてその結果、摂食の制止に役立っていることが考えられる。恐怖ストレスでPrRPニューロンが活性化されることを考えると、ストレスは正常時にも働いている摂食抑制回路であるPrRP回路を働かせて摂食抑制をもたらしている可能性がある。

一方、ストレスによる過食はヒトで報告されているが、動物実験でも例えば比較的弱い痛み刺激をくわえると過食が誘発される。この機序に関連して、副腎皮質ホルモンの摂食亢進作用が報告されている。その他、摂食亢進ペプチドであるオレキシンを産生するニューロンが、摂食亢進さ

せるようなストレス時に活性化されることも明かにされている。

逆に、摂食の状態がストレス反応を修飾し得る。例えば、摂食を制限するとストレス反応が増大する。逆にいえば、摂食によりストレス反応が減弱すること予想され、この摂食によるストレス緩和作用はストレス時の過食の要因機構の1つとなっているかも知れない。しかしこの重要な現象の機序に付いてはこれからの研究の対象である。

最近、筆者らは動物の摂食を制限するとストレス刺激に対する視床下部内のノルアドレナリン放出が促進することを見出した。さらに、摂食制限時に低下するレプチンを外来性に投与すると、この促進反応が減弱し、摂食制限時に増加するグレリンを投与すると逆に促進された。従って、食餌制限時のストレス反応の増大の機序に、摂食制限時のレプチン減少とグレリン増加に起因するノルアドレナリン放出のストレス過剰反応が関与している可能性が考えられる。このときの PrRP の働き、さらにその下流にあるオキシトシンの働きに付いては今後の検討が必要である。因みに、オキシトシンには抗ストレス作用があることが報告されており、摂食に伴うストレス緩和作用との関わりが注目される。

終りに

様々なストレス刺激は、脳において受容され、最終出力として神経内分泌反応を誘発する。このストレスが長期間続くと、精神的な問題を誘発するだけでなく、様々な身体疾患を発症させたり増悪させたりする。この脳におけるストレスの受容の機構が、複数に分類できることを見てきた。

本項で取り上げたストレスと過食あるいはその結果の肥満は、生活習慣病の増悪あるいは発症因子として非常に重要なものである。これらの脳内機序はこれからの課題であり、今後さらなる研究が待たれる。

文献

- 1) 尾仲達史 *Clinical Neuroscience* **19**, 1318-1319 (2001).
- 2) PE Sawchenko, HY Li, A Ericsson *Prog Brain Res* **122**, 61-78 (2000).
- 3) K Pacak, M Palkovits *Endocr Rev* **22**, 502-548 (2001).
- 4) T Onaka *J Neuroendocrinol* **16**, 308-312 (2004).
- 5) M Ludwig, Q Pittman *Trends Neurosci* **26**, 255-261 (2003).
- 6) T Onaka, K Ikeda, T Yamashita, K Honda *Eur J Neurosci* **18**, 3018-3026 (2003).
- 7) LL Zhu, T Onaka *Eur J Neurosci* **16**, 2186-2198 (2002).
- 8) L Zhu, T Onaka *Neuroscience* **118**, 1045-1053 (2003).
- 9) Y Ueta, Y Ozaki, Y Saito, T Onaka *Exp Biol Med (Maywood)* **228**, 1168-1174 (2003).

お断り: 本原稿の一部は、雑誌「化学と生物」学会出版センターの原稿をもとに改変したものです。