

ストレスと生活: 良いストレスと悪いストレス

産業技術総合研究所

ヒューマンストレスシグナル研究センター

二木鋭雄

1. 「ストレス」について

「ストレス」ということばは日常生活で多くの人にしかも頻繁に使われている。ストレスを感じる、ストレスがたまる、ストレス状態にある、ストレスで気分が落ち込む、ストレスを発散できない、などである。また、育児ストレス、看護・介護ストレス、テクノストレス、環境ストレス、酸化ストレス、などのことばもある。しかし「ストレス」ということばに明確な定義はない。ストレス科学のパイオニアであるセリエ (Hans Selye, 1907-1982) が提唱した定義は、「外界からのあらゆる刺激に対する生体の非特異的な反応」というものである(1)。すなわち、ストレスとは何かというと、ストレス刺激(ストレッサー)により誘発される反応と定義され、一方、ストレッサーとはストレス反応を誘発する刺激と定義される。これは循環定義である。日常生活では、ストレス刺激、ストレス反応を区別することも少ない。「ストレス」ということばは曖昧であり、科学の言葉としては適さないという指摘もある(2)。しかし、「ストレス」ということばは極めて身近に使われ、また状況を端的に現す便利な言葉でもある。ここでは、「ストレス」というものを、外界からの生体への刺激、シグナル、および、それに対する生体の応答、反応をすべてひっくるめたものとして考えたい。

生活でのストレスとして、心理・社会的因子、人間関係に関わるものを考えることが多い。人との出会いや別離、職場でのトラブル、不況、失業、借金、災害、戦争などである。これらに加えて、化学的ストレス(ホルムアルデヒドやアスベストなどの化学物質、環境ホルモンなど)、生物学的ストレス(病原菌、花粉など)、および、物理的ストレス(騒音、振動、気象変化など)もある。実際、セリエがラットを用いて行った実験で最初見出したことは、からだの種々の臓器からの抽出液、ホルマリン、X線、低温、高温、出血、機械的外傷、痛み、飢餓、運動など、互いに関連しないと考えられる多種多様なストレスに対して認められた反応は、副腎皮質の肥大、胸腺とリンパ節の萎縮、および胃内壁の出血という共通した三つの徴候であった。すなわち、ストレスの質が変わっても、生体は非特異的に、共通のメカニズムで応答することを示している。視床下部・脳下垂体・副腎皮質系、視床下部・副腎髄質系、さらに、下垂体後葉を介した脳の応答メカニズムに関する研究は多くなされている(2、3)。

2. ストレスの影響と疾患

ストレスが多くの疾患の発症に直接結びつくこと、あるいは増悪因子となることは広く認められている。ストレスの種類が多様であるように、関連する疾患も多様である。その例の一部を表1にまとめた(4)。心理社会的要因のストレスにより、いわゆる心身症から、呼吸器系、循環器系、消化器系、内分泌・代謝系、神経・筋肉系、および皮膚科、小児科、眼科、耳鼻科、歯科、泌尿器すべての領域に関連する疾患に関わってくる。放射線や紫外線のように化学的に強いストレスは、生体分子と直接反応し、身体的な変化、傷害から疾患の発症へとつながることがある。

3. 悪いストレスと良いストレス

ストレスは一般にこころや身体に不快な状況をもたらし、上に述べたように多くの疾患に

表1 ストレスと疾患

ストレス	疾患
不安、恐怖	不眠、疲労、頭痛、肩こり
死別、離別	うつ、心身症
失業、退職	自律神経失調症
不況、借金	循環器疾患（高血圧、糖尿病）
災害、戦争	潰瘍、過敏性腸症候群
化学物質	パニック障害
ウイルス	摂食障害（過食、拒食）
騒音、振動	薬物、アルコール依存症
紫外線、放射線	インポテンツ

も関わるもので、われわれにとって好ましいものではないと考えられる。しかし、ストレスに対するヒトの応答はその人により大きく変わりうる。セリエが報告したように、ヒトはス

トレスを受けると、まずはじめは機能低下をもたらすが（ショック相）その後反転して機能を増大させることによってストレスに対処しようとする（反ショック相）。この防御反応は生体を活性化し、ある場合には結果的にストレスがプラスの効果をもたらすことになる。このように、ストレスは常に悪いものとは限らず、場合によっては良い刺激、シグナルにもなる。セリエは、同じストレス刺激でもその程度、強さの差、さらには受け手側の生体条件の差によって、良いストレス（eustress）にも悪いストレス（distress）にもなりうると考えた。ストレスの質によって、常によいもの、常に悪いものもあるが、どちらにもなり得るものも少なくない。例を表2に示した。

一つの例は仕事、課題、ノルマである。たいへんな仕事で、ある人にとってはこころの大きな負担となり、それで落ち込むことにもなることがあっても、別の人にとっては逆にそれがいい目標になり、はげみになることもある。前者のケースでは distress、後者の場合は eustress となる。もちろん、前者の人にとっても、状況によっては eustress となる事もあり得る。

4. ホルミシス効果

毒性物質の影響に関する用量依存性のモデルとして、線形閾値なしモデル、閾値モデル、およびホルミシスモデルの3種がある。（図1）線形モデルは、毒性が用量濃度依存的に現れるというものであり、閾値モデルは、あるレベルまでは毒性が出ず、ある閾値以上になっ

表2 良いストレス（Eustress）と悪いストレス（Distress）

良いストレス	悪いストレス	どちらにもなり得るストレス
--------	--------	---------------

入浴、シャワー 熟睡、快眠 いい食事、軽い飲酒 成功、達成感、充足感	厳寒酷暑 不眠 過食、飢餓 失敗、不況、破産	運動 仕事、ノルマ 放射線、紫外線 酸素、脂質酸化物
---	---------------------------------	-------------------------------------

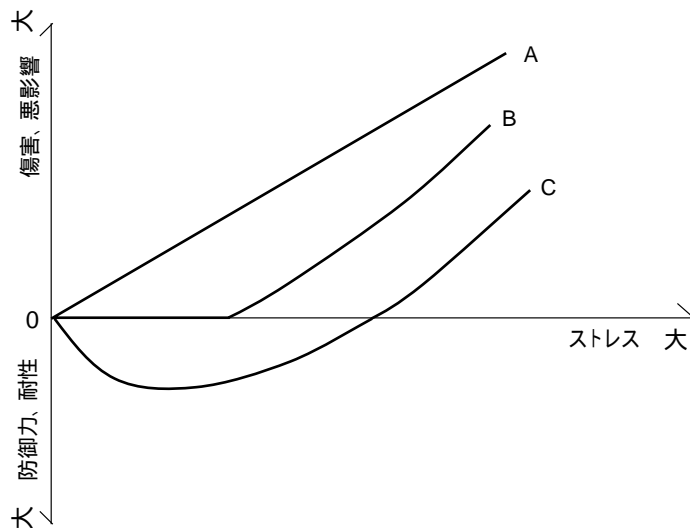


図1 ストレスの影響：三つのモデル
A：線形閾値なしモデル B：閾値モデル C：ホルミシスモデル

ではじめて毒性が現れるというものである。一方、ホルミシスモデルは、あるレベルまでは逆に有益な影響が現れ、レベルが大きくなってはじめて毒性が現れるというものである。ホルミシス (hormesis) という言葉はギリシャ語の “horme” すなわち “to excite” に由来している。その概念は古くから有り、生物の持つ普遍的な適応応答 (adaptation response) と考えられる。これに関しては特に放射線の影響について多くの研究がなされている (5 - 7)。これまでの研究から、1 ~ 20 センチグレイという低線量の放射線照射により細胞、個体レベルでの防御機能が昂進されること、あらかじめ低線量の放射線を照射してから高線量の放射線を照射すると、前処理をしない群と比較して傷害が有意に少なくなる、ということが認められている。防御機能の昂進は、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)および第2相解毒酵素の誘導、グルタチオンの産生、DNA 修復酵素の活性化などによることが認められている。この場合、低線量の放射線はいいストレスとして作用すると言える。

5 . 酸素と酸化ストレス

この地球上にはじめて現れた生物は嫌気性生物であった。そのときの地球上の酸素濃度は現在の濃度の千分の一程度であった。その後、光合成によって、何億年という時間経過とともに地球上の酸素濃度は増加し、そのために嫌気性生物は滅びていった。酸素は毒であった。それに代わって現れた好気性生物は、進化の過程で酸素の毒性に対する防御機能を構築して

いくことにより生きていくことが可能となった。しかし、酸素が生体にとって毒性を持つことには変わりない。実際、生体内でも発生する活性酸素が生体の脂質、蛋白質、核酸を

攻撃して酸化変性を誘発し、これが組織傷害を経ていろいろな疾患の発症、発ガン、老化の促進につながる事が多くの基礎研究、臨床研究、疫学データから認められている。一酸化窒素（NO）をはじめとする活性酸素種によっても同様の事が認められている。これらを総称して酸化ストレスと言われている。

酸素はわれわれにとってももちろんなくてはならないものである。しかし高濃度の酸素が毒にもなることは、たとえば潜水夫に見られる肺気腫、未熟児網膜症などで知られてきた。スーパーオキシド、過酸化水素などの活性酸素は、疾患の発症、発ガンにつながる酸化ストレ

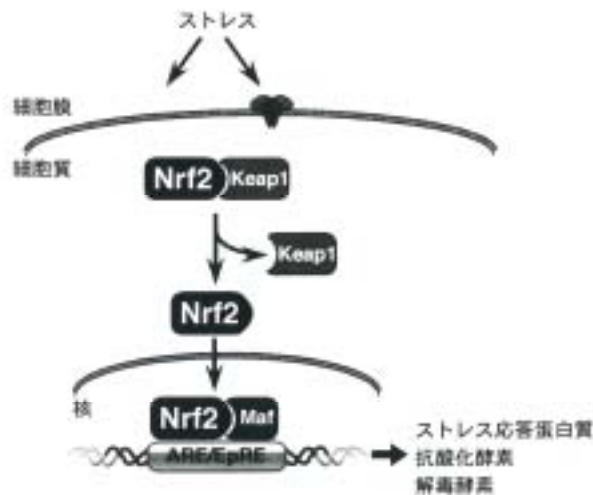


図2 Nrf2 を介した適応応答

スの元凶として受け取られている。不安によって生じる胃潰瘍などでも、活性酸素種が関わることが実験的に認められている。しかし、酸素は治療にも使われてきた。最近では酸素バーというものもある。今年の夏の甲子園での優勝投手となった早実の斎藤投手は、酸素ボックスに入って四連投の疲れを取ったとのことである。また、生体は活性酸素種を積極的に、かつ合目的に産生させて生体の防御反応にも利用している。また近年の研究により、細胞内情報伝達など、活性酸素種は生命の発生から死に至るまで重要な働きをしていることも明らかになってきた。酸素、活性酸素種ともに良悪どちらのストレスにもなる。

不飽和結合を2個以上持つ高度不飽和脂質は容易に酸化され脂質酸化物となる。これらは食品の酸敗、あるいは細胞毒性など、負の効果を持つものとして知られてきた。特に4-ヒドロキシ-2-ヘキセナール(4-HNE)などの、不飽和アルデヒドは毒性が大きいことが分かっている。それはこれらが速やかにグルタチオンや蛋白質と反応することによる。最近、これら反応性アルデヒドばかりでなく、多くの脂質酸化物が細胞の防御機能を昂進させ、適応応答を誘起して細胞の活性を昂進させることが見いだされた。

6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)は神経毒性物質であり、パーキンソン病のモデル動物発生の為にも利用される。6-OHDAは培養神経細胞死を誘発することがよく知られている。しかし、あらかじめ低濃度の4-HNE、15d-PGJ2、リン脂質酸化物、ヒドロキシコレステロールなどの脂質酸化物で神経細胞を前処理してから6-OHDAを培養細胞に添加すると、その毒性は顕著に抑制される(8)。そのメカニズムを詳細に検討した結果、抗酸化酵素や解毒酵素の発現を制御する転写因子Nrf2(Nuclear factor, erythroid 2 related factor)を脂質

酸化物が活性化するルート（図2）と、Nrf2 に依存しないメカニズムで細胞の抵抗性、防御力を増加させていることによることが分かった（9, 10）。すなわち、本来細胞毒性を有する脂質酸化物が細胞に刺激を与え、結果的にいいストレスとなっていると考えられる。Nrf2 は環境ストレスに対する防御などにも関連していることが明らかにされている（11）。

6. まとめ

上に述べたように、われわれは常にストレスにさらされている。突然予期しないストレス

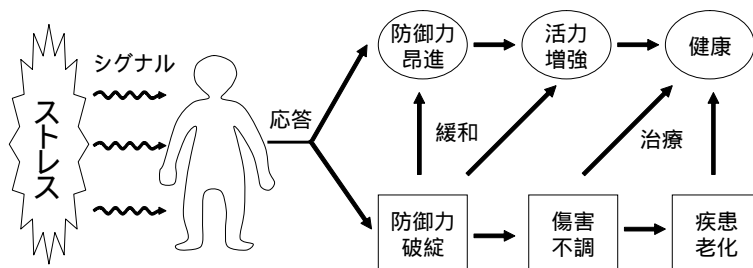


図3 ストレスに対するヒトの応答と影響

におそわれることもある。これらストレスはヒトにとっては外からの刺激、シグナルであり、生体はそれに対して応答する。ストレスは多様であるが、生体の応答には共通のものも多い。しかし、応答のパターンには個人差が大きく、また、その個人の状況によっても応答、そして影響が変わることが多い。ストレスをいい刺激として受け止め、こころ、身体を活性化することもできる。この場合、こころ、身体ともに恒常性の維持、健康を実現できる。逆に、同じストレスでも負荷が大きく、悪い影響がでることもある。その場合にはストレス状態の緩和、治療も必要となろう（図3）。常にいいライフスタイルを保ち、ストレスをうまく利用していくことが肝要と考えられる。

文献

- 1) Selye HA. Nature. 1938; 138: 32.
- 2) 尾仲達史. 日本薬理学雑誌. 2005. 126; 170-173.
- 3) 平野鉄雄、新島旭著. 脳とストレス. 共立出版.1995.
- 4) 河野友信、石川俊男編集. ストレスの事典. 朝倉書店. 2005.
- 5) Luckey TD. "Hormesis with Ionizing Radiation". CRC Press. Boca Raton. 1980.
- 6) Miura Y. J Radiat Res. 2004; 45: 357-372.
- 7) Calabrese EJ, Blain R. Toxicol Appl Pharmacol. 2005; 202: 289-301.
- 8) Chen ZH., Yoshida Y., Saito Y., Noguchi N., Niki E. FEBS Lett. 2006; 580: 479-483.

- 9) Chen ZH., Saito Y., Yoshida Y., Sekine A., Noguchi N., Niki E., J Biol Chem. 2005; 280: 41921-41927.
- 1 0) Chen ZH., Saito Y., Yoshida Y., Sekine A., Noguchi N., Niki E., J Biol Chem. 2006; 281: 14440-14445.
- 1 1) 鈴木隆史、山本雅之. 実験医学 2006; 24: 1737-1743.