

良いストレスと悪いストレス

二木 鋭雄

要約：「ストレス」という言葉は、日常生活で身近によく使われている。一般にストレスという言葉はネガティブな意味が強く、生活にとって好ましくないものという響きがある。確かに、われわれの身の回りにある多種のストレスにより、からだやこころの健康が脅かされ、その結果、身体の不調、疾患へとつながっていくことが少なくない。しかし、近年の分子生物学の進展に伴い、われわれの生体には極めて精巧な防御システムが構築されており、ホメオスタシスを維持するためのシステム、仕組みができてきていることも分かってきた。ストレス、すなわち外からのシグナルを受けて、生体は巧みに応答する。場合によってはストレスをうまく利用して、生体を常に良い状態に保つようになっている。多くのストレスが、時によっては良いシグナル、良いストレスとなることもある。言い換えると、ストレスがないこと、ストレスフリーの生活が本当にこころや身体にとって良いことなのかどうか、むしろ疑問である。もちろん、あるレベルを超えたストレスに対しては防御力、適応能力が対応できず破綻し、QOLの低下を招くと考えられる。如何にして、少々のストレスにはうまく適応できるような状態に保つようになっているかが肝要であるといえよう。

1. 「ストレス」について

「ストレス」という言葉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、などの言葉もある。しかし「ストレス」という言葉には曖昧さがあり、明確な定義はない。元来、物理学の分野での概念であ

ったストレスという言葉を生理学、医学の分野で始めて用いたのはキャノン (Walter Cannon, 1871-1945) で、1914年のことであった(1)。次いでセリエ (Hans Selye, 1907-1982) は多種のストレスに対してラットは同じように反応することを見出し(2)、ストレスというものが「生体に作用する外からの刺激 (ストレッサー) に対して生じる生体の非特異的反応の総称である」と定義した(3)。そして生体の反応には、警告反応期、抵抗期、疲憊期の3つの時間的段階に分けられると考えた。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。現在では、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」という言葉は曖昧であり、科学の言葉としては適さないという指摘もある(4)。しかし、「ストレス」という言葉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、影響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

られる多種多様なストレスに対して認められた反応が、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3つの徴候であることであった。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(4,5)。

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(6)。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ている。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

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 |

もたらずが(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もなる。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)にもなりうると思った。ストレスの質によって、常に良いもの、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。

1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なることがあっても、別の人にとっては逆にそれが良い目標になり、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(threshold)以上になって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(adaptive 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(7-9)。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

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

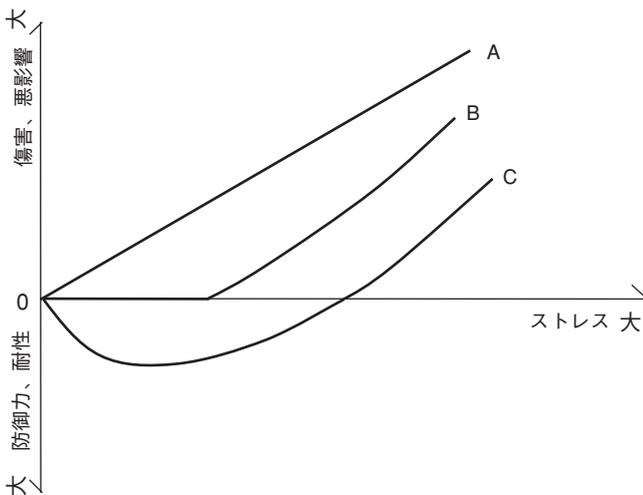


図1 ストレスの影響：3つのモデル

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

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，低線量の放射線は良いストレスとして作用するといえる。

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減びていった。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元来毒性を持つことには変わらない。実際，生体内でも発生する活性酸素が生体の脂質，タンパク質，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窒素種によっても同様のことが認められている。これらを総称して酸化ストレスといわれている。酸化ストレスが種々の神経疾患をはじめ，自閉症，注意欠陥多動性障害（ADHD）などにも関わることが明らかになりつつあり，注目されている（10，11）。

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，

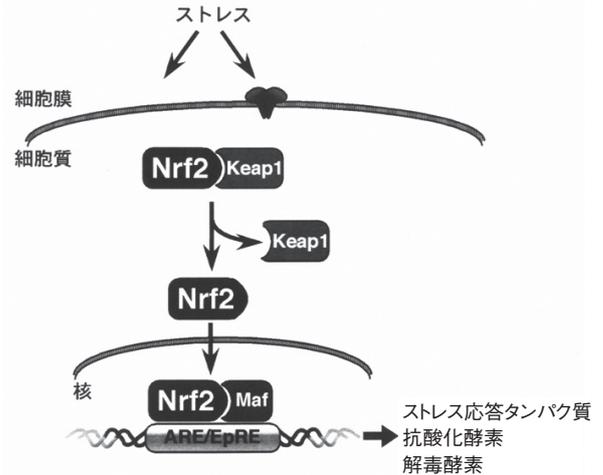


図2 Nrf2を介した適応応答

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。生命活動に伴い必然的にミトコンドリアで産生するスーパーオキシド，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事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。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肪酸は容易に酸素で酸化されヒドロペルオキシドなど過酸化物をはじめ多種の脂質酸化物となる（12）。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-ノネナル（4-HNE）などの α ， β -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タンパク質と反応することによる（13）。しかし最近，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出された。

6-ヒドロキシドパミン（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症のためにも利用される。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

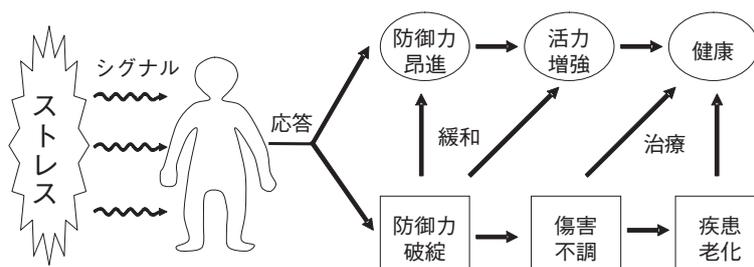


図3 ストレスに対するヒトの応答と影響

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(14)。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が分かった(15, 16)。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て防御力を昂進させ、結果的に良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(17)。

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。ストレスを良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)。常に良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) Cannon WB. Am J Psychol. 1914;25:256-282.
- 2) Selye HA. Nature. 1938;138:32.
- 3) Selye HA. J Clin Endocrinol. 1946;6:117-230.
- 4) 尾仲達史. 日薬理誌. 2005;126:170-173.
- 5) 平野鉄雄, 他. 脳とストレス. 共立出版; 1995.
- 6) 河野友信, 他. ストレスの事典. 朝倉書店; 2005.
- 7) Luckey TD. Hormesis with Ionizing Radiation. CRC Press; 1980.
- 8) Miura YJ. Radiat Res. 2004;45(3):357-372.
- 9) Calabrese EJ, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;202:289-301.
- 10) Helliwell B. J Neurochem. 2006;97:1634-1658.
- 11) Chauhan A, et al. Pathophysiol. 2006;13:171-181.
- 12) Niki E, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2005;338:668-676.
- 13) 柴田貴広, 他. 生化学. 2005;77:1189-1192.
- 14) Chen ZH. FEBS Lett. 2006;580:479-483.
- 15) Chen ZH. J Biol Chem. 2005;280:41921-41927.
- 16) Chen ZH. J Biol Chem. 2006;281:14440-14445.
- 17) 鈴木隆史, 他. 実験医学. 2006;24:1737-1743.

著者プロフィール

二木 鋭雄 (にき えつお)

(独)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長, 工学博士。

◇1963年 東京大学工学部卒業, '68年 東京大学大学院工学系研究科修了。'68年 東京大学工学部助手, 講師, 助教授を経て, '86年 同教授, '90年 東京大学先端科学技術研究センター教授, '00年 同退官, 宇都宮大学工学部教授, '01年より現職。◇専門分野: 生命反応化学, 特に酸化ストレス。

