

90. 心理ストレスが生体恒常性に影響を与える神経回路機構

中村 和弘

名古屋大学 大学院医学系研究科 統合生理学分野

Key words : 心理ストレス, 心因性発熱, 褐色脂肪組織, 交感神経系, 神経回路

緒言

心理ストレスや情動が恒常性維持システムへ影響を与え、体温、血圧、脈拍などを上昇させることはヒトを含めた哺乳類で幅広く観察される。長期の強いストレスは自律神経系を含めた恒常性維持システムに不可逆的変化をもたらし、心因性発熱や高血圧など、種々のストレス疾患を引き起こす。例えば、心因性発熱は一般的に解熱剤が著効を示さないため、治療が難しい¹⁾。また、発症原因の特定できない不明熱患者のおよそ半数が実は心因性発熱であったという報告もあり²⁾、その患者数は潜在的なものも含めて相当数にのぼるものとみられる。したがって、心因性発熱に代表されるストレス疾患の発症にかかわる中枢神経回路基盤を解明することは、このストレス社会における現代医学の重要かつ挑戦的な課題である。

我々は、これまでに、視床下部の背内側部から延髄の縫線核へ至る神経路を同定し、これが心理ストレスによる体温上昇や頻脈などの交感神経反応を駆動することを報告した³⁾。ラットを用いた実験において、この神経路が心理ストレスによって活性化されること、また、光遺伝学技術を用いてこの神経路を特異的に光刺激するとストレス反応に似た熱産生や頻脈などの反応が惹起されたことなどから、この視床下部-延髄の神経路は前脳の心理ストレス信号を延髄の交感神経出力系へ伝達し、ストレス反応を駆動する重要な仕組みであることが明らかとなった^{3,4)}。しかし、心理や情動刺激を処理する大脳辺縁系などの上位脳領域からのストレス信号が視床下部背内側部へ伝達される神経回路メカニズムは依然不明である。そのため、心理ストレスや情動が恒常性維持に影響を与える根本的仕組みが不明であり、ストレス疾患につながる中枢神経基盤の理解が難しい状況にある。そこで、本研究では、神経解剖学、*in vivo*生理学、光遺伝学などの実験技術を多面的に駆使することで、心理ストレス信号を視床下部背内側部へ入力する上位の脳領域を探索し、その情報伝達機構の解析を行った。

方法および結果

1. 機能的神経トレーシング実験

視床下部背内側部へ心理ストレス信号を入力する上位の脳領域の候補を得るために、神経トレーシングと活性化神経細胞同定を組み合わせた組織化学的解析を行った。ラットの視床下部背内側部へ逆行性神経トレーサー (CTb) を麻酔下で注入した (図 1A)。ラットは覚醒後 1 週間程度飼育し、社会的敗北ストレスを与えた後、灌流固定し、その脳組織の免疫組織化学的解析を行った。そして、CTb と活性化神経細胞の分子マーカーである Fos の二重陽性の神経細胞群を前脳で探索した。その結果、視床下部背内側部へ軸索を投射する神経細胞であることを示す CTb 標識神経細胞が前頭前野や中隔核を含めたいくつかの前脳領域で多数観察された。社会的敗北ストレスを受けたラットにおいては、前頭前野の CTb 標識神経細胞群において Fos の発現が観察された (図 1B)。

2. 前頭前野ニューロンの薬理的刺激実験

視床下部背内側部へ心理ストレス信号を入力する神経細胞が分布する脳領域の候補として挙げられた上述の前脳領域のうち、前頭前野に注目し、この領域の神経細胞を刺激するとストレス反応と同様の交感神経性熱産生反応が惹起されるか否かを調べた。麻酔下のラットの前頭前野に GABA_A 受容体拮抗薬であるビククリン (2 mM, 60 nl) を注入

し、局所の神経細胞を刺激すると、即座に褐色脂肪組織の交感神経活動が上昇し、褐色脂肪組織の温度が上昇した (図2)。また、脈拍も上昇した。

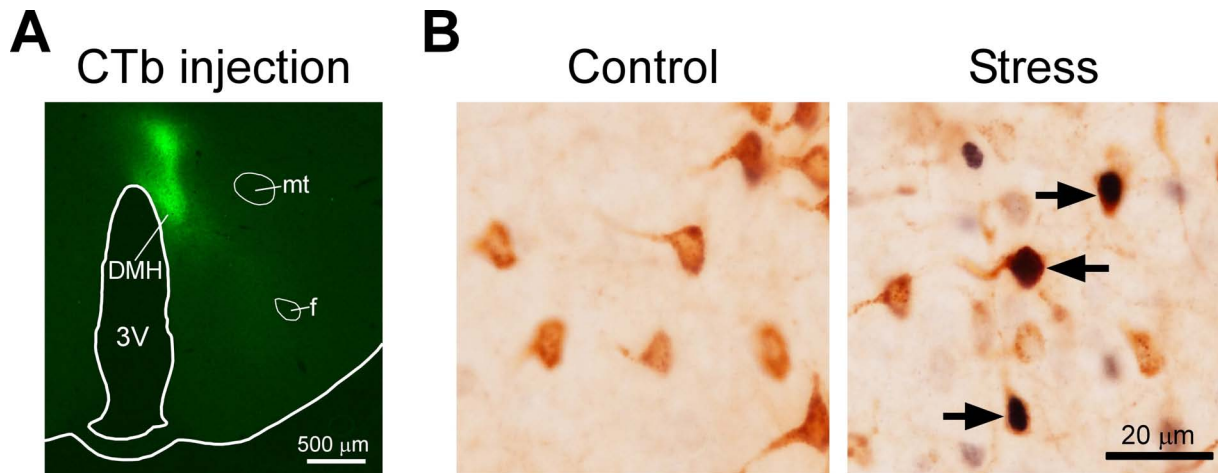


図1. 視床下部背内側部 (DMH) へ心理ストレス信号を入力する神経細胞群の組織化学的同一 (A) ラット DMH へ注入した逆行性神経トレーサー (CTb、緑色)。3V: 第三脳室、f: 脳弓、mt: 乳頭体視床路。(B) CTb 標識細胞 (茶色) と Fos 陽性細胞 (黒色の核) の免疫組織化学的同一。前頭前野の神経細胞を示す。矢印は CTb 標識、Fos 発現細胞を示す。ストレスを受けなかった control 群に比べ、社会的敗北ストレスを受けた stress 群では CTb と Fos の二重陽性神経細胞が多く観察された。

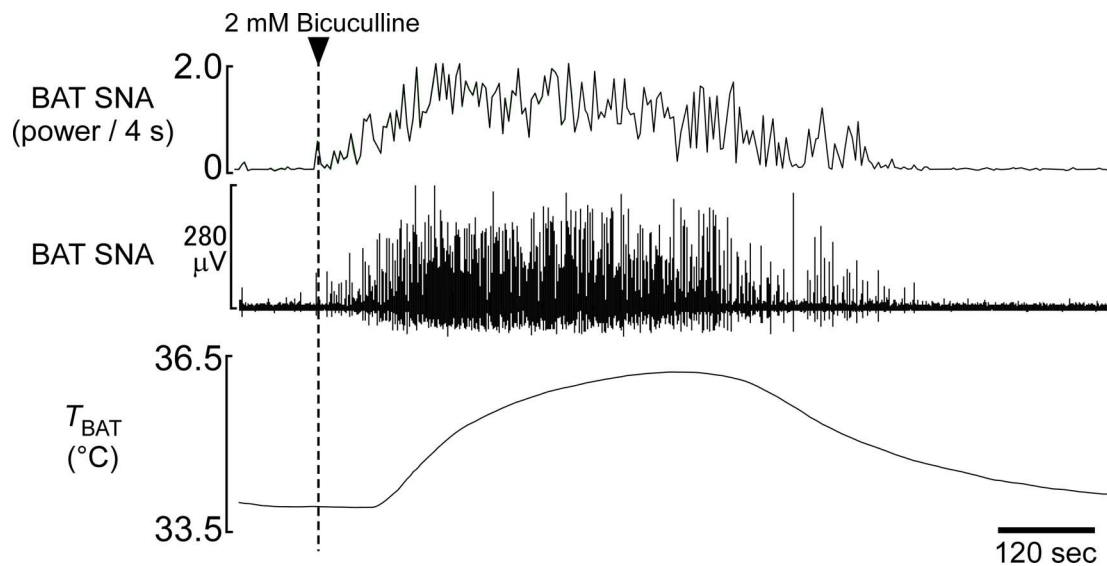


図2. 前頭前野神経細胞の刺激によって惹起される褐色脂肪熱産生
 麻酔ラットの頭前野へビククリン (bicuculline) を微量注入 (60 nl、矢頭) すると、褐色脂肪組織の交感神経活動 (BAT SNA) が惹起され、褐色脂肪組織温度 (T_{BAT}) が上昇した。

3. 前頭前野から視床下部背内側部への神経伝達の光操作実験

前頭前野から視床下部背内側部への直接の神経伝達が心理ストレス性の自律生理反応を駆動できるかどうかを調べるために、光遺伝学的技術を用いてこの神経伝達路を選択的に光刺激し、褐色脂肪組織の熱産生活動を測定した。麻酔ラットの前頭前野へアデノ随伴ウイルスを注入して神経細胞に遺伝子導入し、光で活性化するカチオンチャンネル (ChIEF、青色光で膜電位を脱分極させる⁵⁾) を発現させると、一週間後に、ChIEF 蛋白質が視床下部背内側部へ伸びた軸索の終末まで運ばれることが確認できた。そこで、ラットに再度麻酔をかけて光ファイバーを脳へ刺入し、視床下部背内側部内に分布する ChIEF 含有軸索終末に対して光照射を行うことによって、前頭前野に由来する神経終末の活動だけを特異的に光刺激した (図 3A)。その結果、光照射に呼応した褐色脂肪交感神経活動の上昇と褐色脂肪組織温度の上昇を観察することに成功した (図 3B)。

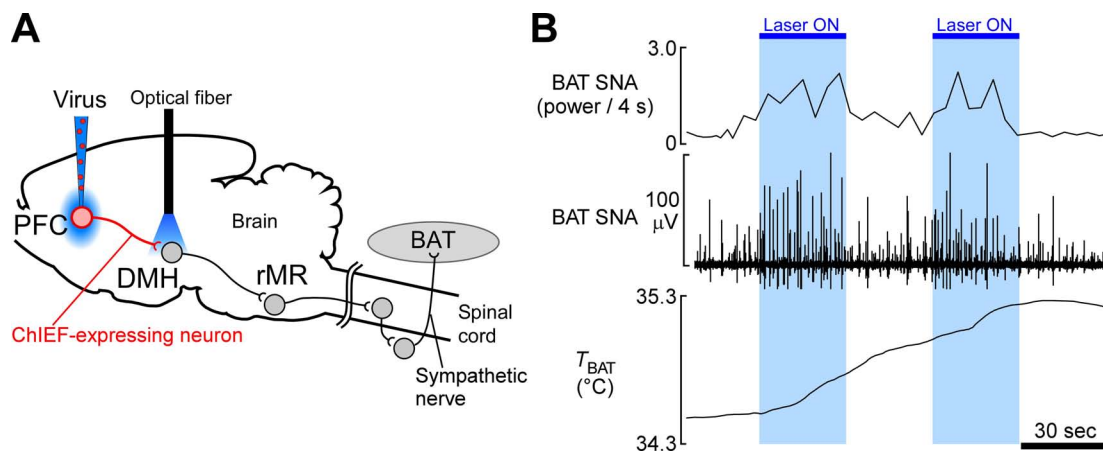


図 3. 前頭前野 (PFC) から DMH への神経伝達を光刺激することによって生じる褐色脂肪熱産生

(A) ラット PFC へアデノ随伴ウイルスを注入して光感受性チャンネル ChIEF を PFC 神経細胞に発現させると、ChIEF は DMH へ投射した軸索の終末まで運ばれた。麻酔下でラット脳内に光ファイバーを刺入し、DMH に光照射することで PFC-DMH 間の神経伝達を選択的に刺激した。rMR：延髄縫線核。(B) 光照射によって、褐色脂肪組織の交感神経活動 (BAT SNA) と褐色脂肪組織温度 (T_{BAT}) が上昇した。

考 察

心理ストレスや情動によって体温や脈拍などが上昇する交感神経反応は、天敵に直面するなどの緊急時に身体パフォーマンスを即座に向上させる生理的意義があり、生体に備わった基本的な生理反応である。しかし、これまでのストレス研究では、主に行動やホルモン分泌などの解析が行われ、交感神経系を含めた自律神経系の反応を生み出す中枢神経回路メカニズムの解明は大きく遅れていた。特に、心理ストレスや情動の信号がどのようにして自律神経系や恒常性維持を司る視床下部へ伝達され、自律生理反応を駆動するのかについてはほとんど知見がなかった。本研究の実験結果は、前頭前野から視床下部背内側部への直接の神経投射を通じて心理ストレスの信号が伝達され、その結果、褐色脂肪熱産生をはじめとする交感神経反応が駆動されることを示唆する。我々の先行研究では、視床下部背内側部から延髄縫線核を経て脊髄からの交感神経出力に至る神経路が心理ストレスによる褐色脂肪熱産生、体温上昇、頻脈を駆動することが明らかとなった^{3,4)}。視床下部背内側部から延髄縫線核を経た交感神経遠心路は、ストレス反応だけでなく、平常の体温調節や感染性発熱の惹起などに必要な交感神経反応の駆動にも関わる⁶⁾。したがって、これらの知見をあわせると、前頭前野から発せられる心理ストレスの信号が、視床下部背内側部-延髄縫線核を経た恒常性維持の神経メカニズムを駆動することでストレス性自律生理反応が発現すると考えられる。今後は、前頭前野から視床下部背内側部への神経伝達を阻害することでストレス性自律生理反応がどのように影響を受けるかを調べ、この神経伝達経路が心理ストレ

ス反応の発現にどの程度大きな役割を担うかを明らかにする必要がある。また、これまでの研究では、前頭前野はストレス反応を抑制する脳領域であると考えられてきたが⁷⁾、本研究ではストレス反応を駆動する機能も持つことが明らかになった。これらの相反する知見を説明する仮説として、前頭前野内にストレス反応を抑制する領域と駆動する領域の両方が存在する可能性が挙げられる。今後は前頭前野内のストレス神経回路ならびに、他の情動関連領域との機能連関について解析を進める必要がある。

共同研究者

本研究は、名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学分野の片岡直也と共同で行ったものである。最後に、本研究に御支援を賜った上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げる。

文 献

- 1) Oka T, Oka K. Mechanisms of psychogenic fever. *Adv Neuroimmune Biol.* 2012;3(1):3-17. doi: 10.3233/NIB-2012-011030.
- 2) Nozu T, Uehara A. The diagnoses and outcomes of patients complaining of fever without any abnormal findings on diagnostic tests. *Intern Med.* 2005;44(8):901-2. doi: 10.2169/internalmedicine.44.901. PubMed PMID: 16157998.
- 3) Kataoka N, Hioki H, Kaneko T, Nakamura K. Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia. *Cell Metab.* 2014;20(2):346-58. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.018. PubMed PMID: 24981837.
- 4) Nakamura K. Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature.* 2015;2(3):352-61. doi: 10.1080/23328940.2015.1070944. PubMed PMID: 27227049; PubMed Central PMCID: PMC4843917.
- 5) Lin JY, Lin MZ, Steinbach P, Tsien RY. Characterization of engineered channelrhodopsin variants with improved properties and kinetics. *Biophys J.* 2009;96(5):1803-14. doi: 10.1016/j.bpj.2008.11.034. PubMed PMID: 19254539; PubMed Central PMCID: PMC2717302.
- 6) Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(5):R1207-28. doi: 10.1152/ajpregu.00109.2011. PubMed PMID: 21900642.
- 7) McDougall SJ, Widdop RE, Lawrence AJ. Medial prefrontal cortical integration of psychological stress in rats. *Eur J Neurosci.* 2004;20(9):2430-40. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03707.x. PubMed PMID: 15525283.