

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 19 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590671

研究課題名（和文） 心因性発熱に関する脳内部位の解明

研究課題名（英文） Brain regions that are involved in psychogenic fever

研究代表者

林 晴男 (HAYASHI HARUO)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：80569161

研究成果の概要（和文）：

ストレス性体温上昇反応(SIH)に、発熱反応と同様、淡蒼縫線核領域からのVGLUT3陽性交感神経プレモーターニューロンが関与するか検討した。心理的ストレスを受けたラットでは核心温が上昇し、VGLUT3陽性細胞でのFos（神経細胞活性化のマーカー）の発現が増加した。ジアゼパム（抗不安薬）で前処置するとSIHの程度、および淡蒼縫線核領域のFosの発現が抑制された。SIHには淡蒼縫線核領域からの交感神経プレモーターニューロンが関与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

We investigated if stress-induced hyperthermia (SIH) is mediated by the activation of the vesicular glutamate transporter 3 (VGLUT3)-positive sympathetic premotor neurons in the rostral medullary raphe region in a similar manner as infection/inflammation-induced fever. Rats exposed to social defeated stress exhibited a rapid increase in abdominal temperature and induced Fos, a marker of neuronal activation, in the VGLUT3-expressing neurons in the rostral medullary raphe region. Pretreatment with diazepam attenuated both SIH and Fos expression in these regions. These findings suggest that SIH is mediated by the VGLUT3-positive sympathetic premotor neurons in the rostral medullary raphe region.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：心因性発熱、ストレス性高体温症、慢性疲労症候群、不明熱

1. 研究開始当初の背景

(1) 心因性発熱は代表的な心身症の一つであるが、ストレスによって体温が上昇する機序、特に神経回路については明らかではない。

(2) その一方で、感染症や炎症性疾患に罹患した時に生じる体温上昇、つまり発熱の機序に関しては、近年、急速に明らかになってきている。

(3) つまり発熱には、プロスタグランジンE2 (PGE2)が視床下部視索前野に存在するEP3受容体 (PGE2受容体の一つ) に作用し、EP3受容体含有視索前野ニューロンが直接的に、もしくは視床下部背内側核を介して間接的に、延髄の淡蒼縫線核を中心とする領域に存在するvesicular glutamate transporter 3 (VGLUT3)陽性交感神経プレモーターニューロンを活性化し、交感神経β3受容体を介して褐色脂肪組織による非ふるえ熱産生を促進することが、主要な役割を演じていると考えられている。

(4) そこで心理的ストレスによる体温上昇にもVGLUT3陽性交感神経プレモーターニューロンの活性化が関与するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

(1) ラットに心理的ストレスを負荷したとき、延髄縫線核領域のVGLUT3陽性交感神経プレモーターニューロンが活性化するかどうか、

(2) ジアゼパムを投与してストレス性高体温が抑制された時に、VGLUT3陽性交感神経プレモーターニューロンの活性化も抑制されるかどうか、を検討する。

3. 研究の方法

(1) 体温測定用の発信器を体内に埋め込んだウイスターラットを、自分より大きいロングエバン斯拉ットのケージの中に1時間入れる (ウイスターラットが降伏の姿勢を示した時点で、両者を金網で仕切る。そのためウイスターラットは身体的な攻撃は受けないが精神的な緊張状態が続く) という心理的ストレスを加えたときの腹腔温 (core body temperature, T_c) の変化を

テレメトリーシステムを用いて連続的に測定した。

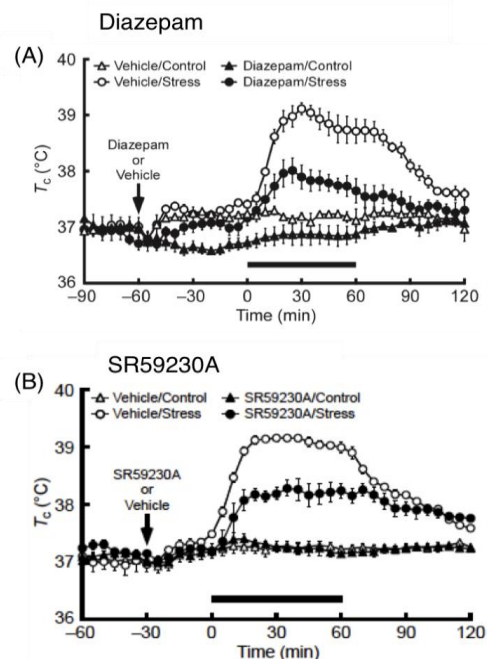
(2) 心理的ストレスを加える 30 分ないし 1 時間前にインドメタシン 5mg/kg (解熱薬)、ジアゼパム 4mg/kg (抗不安薬)、SR59230A 5mg/kg (交感神経β3 受容体拮抗薬)、およびそれらの溶解液を腹腔内投与し、それぞれの薬剤の T_c に及ぼす影響を調べた。

(3) 心理的ストレス負荷開始 75 分後にラットの脳を還流固定し、延髄縫線核領域の Fos および VGLUT3 の免疫染色を行なった。またジアゼパム前処置群でも同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 心理的ストレスを受けたウイスターラットの T_c は約 2°C 上昇した。

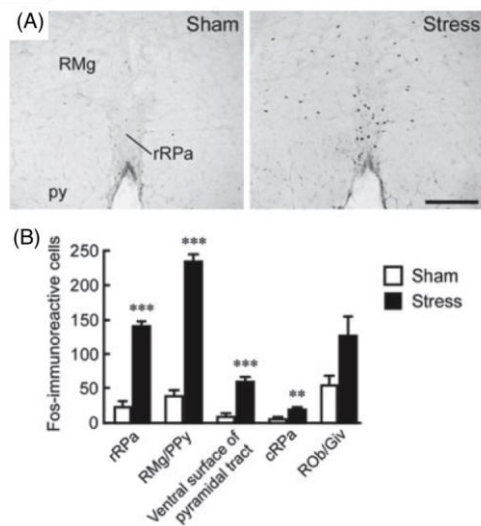
(2) このストレス性体温上昇はインドメタシンでは抑制されなかったが、ジアゼパムと SR59230A の前処置によって抑制された (図 1)。



(図 1) diazepam (A) および SR59230A (B) のストレス性高体温に及ぼす効果。下線部で示した時間帯にストレス負荷を行なった。

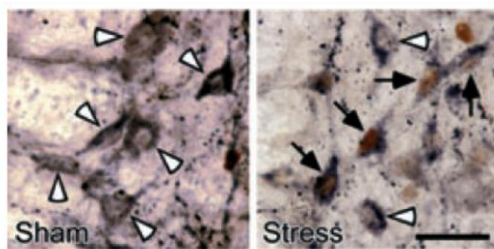
(3) ストレスを受けたラットの淡蒼縫線核領域での Fos 陽性細胞の数は、コントロール群よ

り有意に多く (図 2)、ジアゼパム投与により減少した。Fos はこの領域の VGLUT3 陽性細胞の 50-70%に発現した (図 3) が、ジアゼパムの投与により VGLUT3 陽性細胞が Fos を発現する割合は 5-10%に減少した。その一方で、Fos は、この領域に多いとされるセロトニンニューロンにはほとんど発現しなかった。



(図 2) ストレス負荷による淡蒼縫線核領域での Fos の発現。rRPa, 吻側淡蒼縫線核; RMg, 大縫線核; PPy, 傍錐体領域

** p<0.01, *** p<0.0001



(図 3) シヤムストレス (左) と心理的ストレス (右) を負荷したときの VGLUT3 陽性ニューロンにみられる Fos の発現。ストレス群では交感神経プレモーターニューロンのマーカーである VGLUT3 陽性の細胞 (△) に、Fos が発現している (→) のがわかる。— 30 μm.

今回の研究で、心理的ストレスを受けたラットは顕著な体温上昇を示すが、この時、延髄の淡蒼縫線核領域の VGLUT3 陽性交感神経プレモーターニューロンが活性化することが示された。

心理的ストレスによる体温上昇の少なくとも一部は、心理的ストレス→延髄縫線核領域の VGLUT3 陽性交感神経プレモーターニューロン活性化→脊髄中間外側核→交感神経→β3 受容体を介した褐色脂肪細胞の活性化→非ふるえ熱産生の亢進→体温上昇という機序によって生じることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Oka T, Kanemitsu Y, Sudo N, Hayashi H, Oka K: Psychological stress contributed to the development of low-grade fever in a patient with chronic fatigue syndrome: a case report. *Biopsychosoc Med*. 査読有. 2013 Mar 8;7(1):7. DOI: 10.1186/1751-0759-7-7
- ② 岡孝和、心因性発熱の治療-「整える療法」の紹介を含めて-、*心身医*、査読無、52(9)、2012、845-856.
- ③ 岡孝和、慢性疲労症候群患者にみられるストレス性高体温症とその治療、*日本疲労学会誌*、査読無、7(2)、2012、42-48.
- ④ Oka T, Oka K; Mechanisms of psychogenic fever. *Advances in Neuroimmune Biology*. 査読有. 2012; (3) :3-17. DOI: 10.3233/NIB-2012-011030
- ⑤ 岡孝和、ストレスと体温調節反応-心因性発熱の機序に関する最近の進歩-、*自律神経*、査読無、48、2011、196-198.
- ⑥ 岡孝和、熱 (心因性発熱) がおさまらない子ども、*教育と医学*、査読無、59、2011、194-200.
- ⑦ Lkhagvasuren B, Nakamura Y, Oka T, Sudo N, Nakamura K; Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur J Neurosci*. 査読有. 2011 Nov;34(9):1442-52. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07863.x
- ⑧ Hayashida S, Oka T, Mera T, Tsuji S; Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav*. 査読有. 2010 Aug 4;101(1):124-31. DOI: 10.1016/j.physbeh.2010.04.027

[学会発表] (計 18 件)

- ① ルクハバスレン バトトブシン、岡孝和、須藤信行、中村和弘、中村佳子、林晴男、心理的ストレスによる体温上昇には淡蒼縫線核交感神経プレモーターニューロンが関与する、第 17 回日本心療内科学会総会・学術総会 (2012, 11. 17, 福岡)

- ② Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Haruo Hayashi, Kazuhiro Nakamura : Social defeat stress-induced hyperthermia is associated with neuronal activation of the dorsomedial hypothalamus. 第35回日本神経科学大会 (2012, 9, 21, 名古屋)
- ③ 岡孝和, ルクハバスレン バトトブシン, 須藤信行, 林晴男, 中村桂子, 中村和弘, ストレス性高体温には発熱と同様、淡蒼線核交感神経プレモーターニューロンが関与する、第8回日本疲労学会総会 (2012. 6. 2, 東京)
- ④ ルクハバスレン バトトブシン, 岡孝和, 須藤信行, 林晴男, ストレス性高体温には淡蒼線核交感神経プレモーターニューロンが関与する、第53回日本心身医学会総会学術講演会 (2012. 5. 25, 鹿児島)
- ⑤ 岡孝和, 金光芳郎, 須藤信行, 林晴男, 慢性疲労症候群患者におけるストレス性高体温反応の機序に関する検討、第53回日本心身医学会総会・学術講演会 (2012. 5. 25, 鹿児島)
- ⑥ 岡孝和, 心因性発熱、慢性疲労症候群でみられる微熱の機序と、その治療について (教育講演) 第53回日本心身医学会総会・学術講演会 (2012. 5. 25, 鹿児島)
- ⑦ Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Takakazu Oka, Nobuyuki Sudo, Kazuhiro Nakamura: Psychosocial stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe. 15th Congress of Asian College of Psychosomatic Medicine (2012, 8. 24-25, Ulaanbaatar, Mongolia)
- ⑧ Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura: Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region in rats. Neuroscience 2011 (2011, 11. 15, Washington DC, USA)
- ⑨ Takakazu Oka, Battuvshin Lkhagvasuren, Yoshiko Nakamura, Kazuhiro Nakamura: Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. 第34回日本神経科学大会 (2011, 9. 15, 横浜)
- ⑩ Sota Hayashida, Takakazu Oka, Takashi Mera, Haruo Hayashi, Sadatoshi Tsuji: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. The 21st World Congress on Psychosomatic Medicine (2011, 8. 25-8, Seoul, Korea)
- ⑪ 岡孝和, 心因性発熱の自律神経機能、第50回日本心身医学会九州地方会 (2011. 2. 5, 福岡)
- ⑫ 林田草太, 米良貴嗣, 岡孝和, 辻貞俊, ラットで繰り返す社会的敗北ストレスは慢性の高体温を生じる、第15回日本心療内科学会総会・学術大会 (2010. 11. 20, 岡山)
- ⑬ Takakazu Oka, Sota Hayashida, Takashi Mera, Sadatoshi Tsuji: Repeated psychosocial stress induces chronic hyperthermia in the rat. Neuroscience 2010 (2010. 11. 16, San Diego, CA, USA)
- ⑭ 岡孝和, ストレスと体温、第63回日本自律神経学会総会 (2010. 10. 22, 横浜)
- ⑮ 米良貴嗣, 林田草太, 岡孝和, 高橋昌稔, 柴田達徳, 林晴男, 辻貞俊, 抑肝散はストレス性発熱を抑制する、第51回日本心身医学会総会 (2010. 6. 27, 仙台)
- ⑯ 岡孝和, 林田草太, 米良貴嗣, 辻貞俊, 繰り返す社会的敗北ストレスはラットで慢性高体温症を生じる、第51回日本心身医学会総会 (2010. 6. 27, 仙台)
- ⑰ 岡孝和, ストレス性微熱 (心因性発熱) の病態と治療-フルボキサミンの有用性を含めて-、第51回日本心身医学会総会 (2010. 6. 26, 仙台)
- ⑱ Takakazu Oka, Sota Hayashida, Takashi Mera, Sadatoshi Tsuji : Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. American Psychosomatic Society, 68th annual scientific meeting. (2010. 3. 13, Portland, OR, USA)

[その他]

ホームページ等

<http://okat.web.fc2.com/page02>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 晴男 (HAYASHI HARUO)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号 : 80569161

(2) 研究分担者

岡 孝和 (OKA TAKAKAZU)

九州大学・医学 (系) 研究科・(研究院)・

准教授

研究者番号 : 60291514

(3) 連携研究者

なし