

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：32663

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25430043

研究課題名(和文)社会的ストレスが引き起こす呼吸循環反応の脳内メカニズムの解明

研究課題名(英文)Central mechanism of cardiovascular reaction during social stress

## 研究代表者

堀内 城司 (HORIUCHI, Jouji)

東洋大学・理工学部・教授

研究者番号：40181523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：対人関係のトラブルなどに起因する社会的ストレスは、ストレスが引き起こす健康上の問題の引き金となる血圧や心拍数の増加を引き起こし、その反応には視床下部が大きな役割を果たしていることが明らかになった。また、この反応に視床下部に分布するオレキシン含有ニューロンやセロトニン受容体が関与している可能性が示された。しかし、このストレス性反応には、視床下部より下位の中脳の関与は確認されなかった。また、引越などに伴う住環境変化のストレスは、ストレス性の循環反応をもたらすほどの強いストレス要因にはなりえない可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Cardiovascular response to psychological stress is originated as defensive reaction. Neurons in the hypothalamus and the midbrain play an important role on the cardiovascular response to the psychological stress. Changes regarding social life, moving and interpersonal issues, are also a kind of the psychological stress, but the central mechanisms are unclear. We revealed the cardiovascular response and neuronal excitability during home-cage and social defeat stressors. The social defeat stress evoked hypertension, tachycardia and neuronal excitation in the hypothalamus. In addition, ~20% of the excited neurons contained in orexin, stress related neuropeptide. In contrast, the home cage change stress did not cause cardiovascular changes and neuronal excitability in the hypothalamus. Thus, neurons in the hypothalamus, but not in the midbrain, play a crucial role on the cardiovascular response to social defeat stress and orexin neurons participate in the stress-induced response.

研究分野：自律神経科学、生理学

キーワード：社会的ストレス 視床下部 中脳 自律神経 血圧 心拍数

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ストレス環境、特に対人関係のトラブルや職場ならびに生活環境の変化に伴う社会的ストレスは、血圧上昇、心拍数の増加、呼吸数の増加などの自律神経症状をはじめとした様々な身体反応を伴う。これは、もともと動物がその生存の為に外敵や外乱に対して獲得してきた「ファイト・オア・フライト」とよばれる防御反応(ディフェンス・リアクション)の一つである。しかし、ヒトにおいては文明の発達をもたらした天敵や自然の脅威から隔離された環境によって、この「生残り」の為にはずの防御反応が、ときに過剰な反応となり、健康を損なう「ストレス反応」として高血圧や不整脈などの循環障害のみならず、強い自律神経反応を伴うパニックアタックやうつなど健康上の問題を引き起こしている。これまでの研究によって、不安や不快感などの心理的ストレス因子が、自律神経性の血圧上昇、頻脈を引き起こし、それが視床下部の防衛反応の座(ディフェンス・エリア)である背内側核で引き起こされることを明らかにしてきた。また、このストレス時の背内側核を介して起こる循環反応は、心機能と血管作動機能ではそれぞれ別々の脳幹内下行路を持ち、このストレス性自律神経反応は脳内のセロトニン受容体を介していることが明らかになっている。また、心理的ストレスの際に起こる自律神経反応を視床下部 DMH を中心に、その神経回路網と神経伝達物質が明らかになってきている。加えて、背内側核以外の視床下部の部位・傍脳弓領域が、生化学的・解剖学的にユニークな特徴を持ち、心理ストレスに際してオーバーラップする部分がある可能性が示された。

ここで述べた視床下部は哺乳類でよく発達したディフェンス・エリアとして知られているが、その下位に位置する中脳もまた防御反応の重要な部位で、もう一つのディフェンス・エリアであると考えられている。これまでの研究から、中脳中心灰白質へ視床下部をはじめとした上位の脳からの投射があり、さらに中脳中心灰白質から視床下部や延髄の循環中枢へ出力をしている事が解剖学的に証明されている。また、中脳刺激時の自律神経反応は、その類似性から視床下部を介した防衛反応の下行路の一部をなす可能性が推測されている。さらに、精神的ストレス反応に中脳中心灰白質のディフェンス・エリアが関与しているという実験データも示されており、中脳中心灰白質

が精神的ストレス時の自律神経反応においても中継路であるとの考えが示された。しかしながら、ストレスが中脳中心灰白質の興奮を伴うか否かについては、否定的な結果も示されている。我々も、麻酔下の実験で背内側核を刺激した際に起こるストレス様の昇圧、頻脈、交感神経活動の増加反応、呼吸数増加反応が、中脳中心灰白質を下行路とせず、逆にこの中脳中心灰白質ニューロン群を刺激したときに起こる呼吸・循環反応が、視床下部背内側核のニューロンを介して発現することを報告しており、中脳がストレス性循環反応にどのような役割を果たしているかは一定の見解が得られていない。

### 2. 研究の目的

両生類・爬虫類では、中脳が防衛反応を担う場所としてその役割を果たしているが、その後の哺乳類への進化の過程で、防衛反応を担う中心は、発達した視床下部によって取って代わられていると考えられている。しかし、中脳のディフェンス・エリアは依然として存在しており、視覚機能の盲視に見られるように、痕跡部位として視床下部を中枢とする防衛反応、すなわちストレス反応を中継しているだけなのか、それとも視床下部とは独立してストレス性自律神経活動の発現にその役割を担っているのかについては明らかではない。本申請研究では、この疑問を明らかにするため、社会的ストレスの中の社会的敗北ストレスと住環境変化ストレスに焦点を当て、その時に起こる循環反応に対する中脳(中心灰白質)と視床下部(背内側核および傍脳弓領域)の果たす役割を明らかにする。さらに、中脳と視床下部との間の脳内ニューロンネットワークの有無を生理学的かつ解剖学的に明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

実験は大きく2つのパートから成る。まず、意識下のラットに二種類の社会的ストレス刺激を与え、免疫組織学的手法と神経トレーサー法を駆使して、自由行動下での社会的ストレスが引き起こす呼吸・循環反応の生理学的特徴を検証するとともに、中脳と視床下部を中心とした脳内ニューロンネットワークを組織化学的に可視化する。また、意識下の実験で得られた結果(社会的ストレスで興奮が認められた部位)に、麻酔下で社会的ストレス様の反応を起こす刺激を加え、その部位の神経伝達物質(特にセロトニン受容体)の役割を明らかにする。

これらの結果を総合して、精神的ストレス反応の脳内ニューロンネットワークと刺激伝達様式を明らかにする。

#### 4. 研究成果

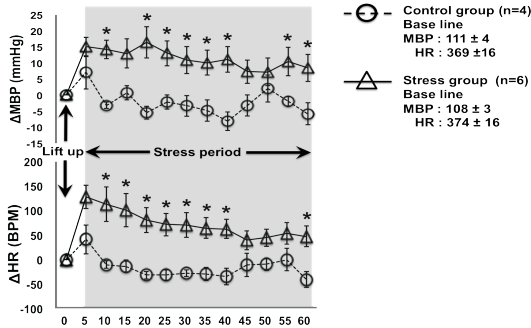


図1 社会的敗北ストレス時の血圧と心拍数の変化

引越などによる住環境の変化と対人関係のトラブルに起因する社会的ストレス時の自律神経性循環反応に対する視床下部・背内側核 (DMH)、傍脳弓領域 (PeF)、中脳中心灰白質 (PAG) の役割とその相互関係を検証した結果、対人関係の問題によるストレスを模した社会的敗北ストレスでは、ストレス暴露中に血圧 (MBP) と心拍数 (HR) の優位な増加が認められた (図1)。この際に視床下部・背内側核 (DMH) と傍脳弓領域 (PeF) にニューロンの興奮 (c-Fos) の著しい増加が認められたが (図2)、中脳中心灰白質のニューロンには増加傾向は認められたものの、明らかな増加はなかった。また、視床下部・背内側核と傍脳弓領域が

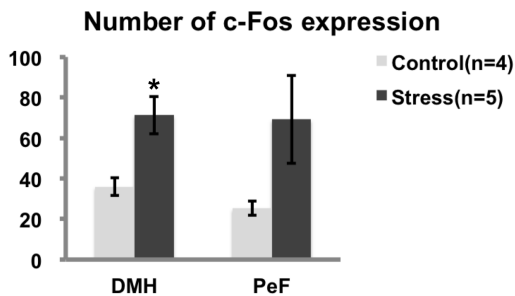


図2 視床下部の興奮性の変化

ら中脳中心灰白質へ、およびその逆のニューロンの投射はわずかに認められたのみで、この解剖学的なネットワークがストレス性循環反応に対して機能的に大きな役割を果たしている可能性低いと考えられた。以上の結果から、社会的敗北ストレスは高血圧や頻脈のストレス性の循環反応を引き起こし、その反応に視床下部・背内側核と傍脳弓領域が大きく関与している可能性が示されたが、中脳中心灰白質の明らかな関与は認められなかった。さらに、社会的敗北ストレスによって興奮した視床下部・背内側核と傍脳弓領域に分布するニューロンのう

ち、約20%はストレス性自律神経反応への関与が示唆される神経ペプチド・オレキシンを含有していた。この結果は、社会的敗北ストレスによって引き起こされる循環反応に視床下部領域に局在するオレキシン含有ニューロンが一定の役割を示していることを示している。対人関係のトラブルによって引き起こされるストレスによってもたらされる健康上の問題に対して視床下部とオレキシン含有ニューロンを標的とした研究が、今後の課題となる可能性を示唆した。

これに対し、住環境変化のストレスは、血圧や心拍数に明らかな変化を引き起こさず、また視床下部・背内側核や傍脳弓領域、および中脳中心灰白質に分布するニューロンの興奮性に有意な変化を引き起こさなかった。これらの結果から、引越などの住環境ストレスの初期には、自律神経性の循環反応に著しい変化をもたらすほどの強いストレス要因にはなりえない可能性が示めされた。

以上の慢性実験の結果から、社会的敗北ストレス時に視床下部・背内側核が特に重要な働きをしている可能性が示されたため、その下降路と神経伝達物質、特にセロトニンの働きを麻酔下の実験動物を用いて検討した。麻酔下に動脈血圧 (AP)、心拍数 (HR)、腎臓交感神経活動 (RSNA) を測定しながら、視床下部・背内側核を刺激したところ、ストレス性循環反応に類似した昇圧反応、頻脈、交感神経活動の増加が認められた (図3左)。特にこの頻脈反応は、セロトニン受容体の選択的刺激薬である8-OH-DPATの視床下部・背内側核内投与によって抑制された (図3右、図4)。これらの結果は、

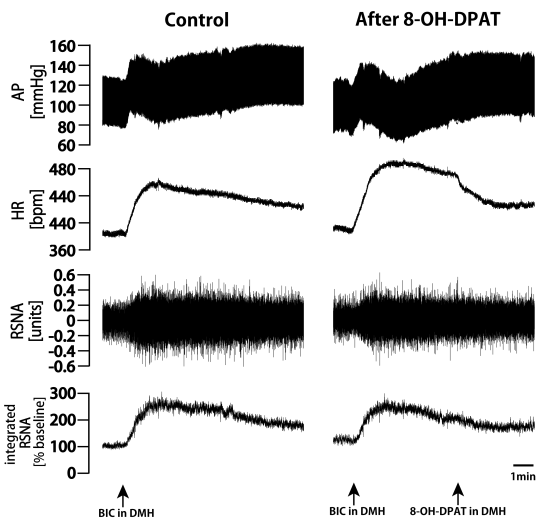


図3 視床下部誘発性頻脈に対するセロトニン受容体刺激の典型例

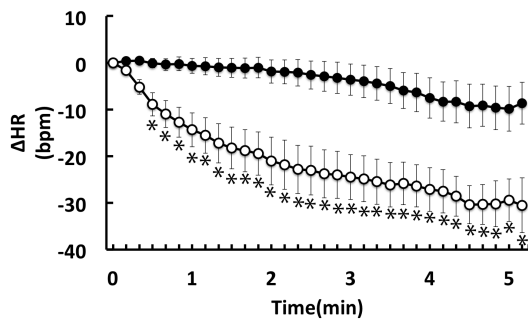


図4 視床下部誘発性頻脈に対するセロトニン受容体刺激の効果 コントロール群 セロトニン受容体刺激群

社会的敗北ストレスによって引き起こされる頻脈反応が視床下部・背内側核に分布するセロトニン受容体の修飾を受けている可能性を示すものであるが、血圧や腎臓交感神経活動には影響を与えなかったことから、心臓を制御する経路のみを修飾する可能性が示された。さらに、脊髄内に局所的に投与したセロトニン受容体刺激薬は、視床下部・背内側核を刺激した際の昇圧反応、頻脈、交感神経活動の増加を抑制した。これらの結果は、視床下部・背内側核と脊髄内に分布するセロトニン受容体が、ストレスに基づく自律神経性循環反応を修飾している可能性を示すものである。

#### 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 5件)

M.I. Beig, J. Horiuchi, R.A.L. Dampney, P. Carrive, Both O<sub>x</sub>1R and O<sub>x</sub>2R orexin receptors contribute to the cardiorespiratory response evoked from the perifornical hypothalamus. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 査読有, 42(10), 2015, 1059-67,

T.M. Furlong, L.M. Mcdowall, J. Horiuchi, J.W. Polson, R.A.L. Dampney, The effect of air puff stress on c-Fos expression in rat hypothalamus and brainstem: central circuitry mediating sympathoexcitation and baroreflex resetting. *Eur. J. Neurosci.*, 査読有, 39(9), 2014, 1429-38

堀内城司 血圧調節機構とディフェンスエリア, 日本生理学雑誌 Web版 SYMPOSIA, 査読無, Vol. 76(Pt.2), 2014, 51-52  
[http://physiology.jp/content/cat\\_content/symposia/](http://physiology.jp/content/cat_content/symposia/)

R.A.L. Dampney, T.M. Furlong, J. Horiuchi, K. Iigaya. Role of dorsolateral periaqueductal grey in the coordinated regulation of cardiovascular and respiratory function. *Auton. Neurosci.* 査読有, 175(1-2), 2013, 17-25

堀内城司, 急性ストレス時における自律神経反応の脳内メカニズム、自律神経、査読無、50巻1号、2013、2-3

〔学会発表〕(計 7件)

堀内城司ほか「社会的ストレス時の視床下部の賦活化と循環反応」、シンポジウム：ストレス下での自律神経調節、第93回日本生理学会大会、2016年3月23日、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

堀内城司ほか「ラットにおける社会的敗北ストレス時の心血管反応に対する視床下部と中脳の役割」第93回日本生理学会大会、2016年3月22日、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

堀内城司ほか「脊髄の5-ヒドロキシトリプタミン1A受容体の賦活化は視床下部背内側核誘発性心血管応答を抑制する」第93回日本生理学会大会、2016年3月22日、札幌コンベンションセンター(北海道・札幌市)

J. Horiuchi et al, The effects of social defeat stress on neuronal activation in hypothalamus and the cardiovascular reaction in rats, *International Society for Autonomic Neuroscience* 2015, September 27, 2015, Stresa, Italy

堀内城司ほか「ラットにおける社会的敗北時の心血管反応と中脳におけるc-Fos発現」第92回日本生理学会大会、2015年3月23日、神戸国際会議場・展示場(兵庫県・神戸市)

堀内城司ほか「5-hydroxytryptamine-1A受容体の賦活化は視床下部背内側核誘発性頻脈を抑制する」第92回日本生理学会大会、2015年3月23日、神戸国際会議場・展示場(兵庫県・神戸市)

堀内城司「ストレス性呼吸循環反応の脳内メカニズム」第13回九州脳・高血圧・循環制御研究会、2014年7月20日、日航ホテル博多(福岡県・福岡市)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

堀内 城司 (HORIUCHI, Jouji)

東洋大学・理工学部・教授  
研究者番号：40181523