

機関番号：17102

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590711

研究課題名 (和文) ストレス性慢性微熱モデル動物の作成と、その機序の解明

研究課題名 (英文) Development of a chronic stress-induced low-grade fever animal model and its mechanisms

## 研究代表者

岡 孝和 (OKA TAKAKAZU)

九州大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：60291514

## 研究成果の概要 (和文)：

心理的ストレス下で微熱が持続する患者の病態を理解するために、ストレス性慢性微熱動物モデルの作成を試みた。ラットに、自分より大きいラットのケージに1時間いれるという社会的敗北ストレスを毎日加えると、28回後、ストレスを受けたラットの体温は、コントロール群のラットより終日0.2-0.3℃高値となり、また抑うつ状態を呈した。高体温と抑うつ状態はストレス負荷終了1週間後も持続した。心理社会的ストレスを繰り返すことで、慢性微熱と抑うつ状態を生じるラットモデルを作成した。

## 研究成果の概要 (英文)：

To obtain a better understanding of patients with persistent low-grade fever that develops in psychosocially stressful situations, we aimed to develop a stress-induced chronic low-grade fever (hyperthermia) animal model. We measured core body temperature (T<sub>c</sub>) in male Wistar rats after they were subjected to 4 social defeat periods (each period consisting of 7 daily 1 h stress exposures during the light cycle followed by a stress-free day). After 4 periods of social defeat, stressed rats showed a small but significantly higher (+0.2-0.3° C) T<sub>c</sub> versus control rats during both light and dark periods. They also showed depression-like behavior. Hyperthermia and depression-like behavior were still observed 8 days after cessation of the final social defeat session. These results suggest that repeated social defeat stress induces a chronic hyperthermia in rats that is associated with behavior resembling depression.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1110,000	4810,000

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、心身症、不明熱、うつ病

## 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については明らかではない。そのため、心因性発熱患者の中には、高額な検査を繰り返し受けるだけで、原因不明のまま経過観察されている者も少なくない。

(2) 心因性発熱患者の発熱パターンには2種類ある。強い情動ストレスが加わった時に一過性に顕著(38-39℃)な高体温を生じるタイプと、慢性ストレス状況で微熱程度(37-38℃)の高体温が持続するタイプである。

(3) 急性ストレスによる一過性の体温上昇反応は、動物でも観察されるため、動物を用いて、その機序や高体温を抑制する薬物に関する研究が進んでいる。

(4) しかしながら後者の病態については不明なままであり、治療法も確立していない。その一因として、後者に相当する動物モデルがないため、ストレス性慢性微熱に関する基礎研究が進まない点があげられる。

## 2. 研究の目的

(1) ラットを用いて、慢性ストレス性高体温症モデルを作成する。

(2) 慢性ストレス性高体温症モデルラットの特徴(体重、摂食量、不安および抑うつ関連行動)を調べる。

## 3. 研究の方法

(1-1) 雄ウイスターラットに4. (1-1)に示した様々のストレスを加え、慢性ストレス性高体温モデルの作成を試みた。実験期間中はテレメトリーシステムを用いて、腹腔内温度(core body temperature, Tc)と行動量を連続測定した。

(1-2) 雄ウイスターラットに午前10-12時の間に、繰り返し社会的敗北ストレス(約400gの雄ロングエバンスラットのケージの中に約200gのウイスターラットを入れ、攻撃を受けたところで、2匹をプラスチックで仕切り、そのまま1時間、同じケージの中で飼う)を4期(1期はストレスを7日連続して加えて1日休む。)加えたときのTc、行動量、体重、食餌摂取量の変化を測定し、コントロールラット(空のケージに1時間移動させた後、ホームケージに戻す)と比較した。またストレス負荷後の変化を観察するために、4期終了後、さらに1週間、体温と行動量を観察した。

(2) (1-2)と同じ条件で、雄ウイスターラットに繰り返し社会的敗北ストレスを1期から4期まで加えた後、4期のストレス負荷終了後、ストレスのない状態で8日目(5期)における不安、抑うつに関連した行動を観察し、それぞれのコントロール群と比較した。不安関連行動は高架式十字迷路法を用いて、ラットが5分間でオープンアームに侵入した回数、およびオープンアームでの滞在時間を測定した。抑うつ関連行動は強制水泳試験での不動時間を測定した。

## 4. 研究成果

(1-1)成功しなかったストレスモデルについて記録しておくことも意義のあることと考える。そのため、①から④のストレスでは成功しなかったことを記しておく。

①反復拘束ストレス：1時間の拘束ストレスを毎日、4週間加えた。ストレス負荷開始から1週間後までは、ストレス負荷時のTcはコントロールラットより1.5℃以上上昇していたが、その後体温上昇は徐々に認められなくなり、4週間のストレス負荷終了後1週間後ではコントロールラットの体温と変わらなかった。

②反復コミュニケーションストレス(コミュニケーションボックスを用いた反復心理的ストレス)、

③反復水回避ストレス(水をはったケージの中に台を置き、その上にラットを一定時間置く)、

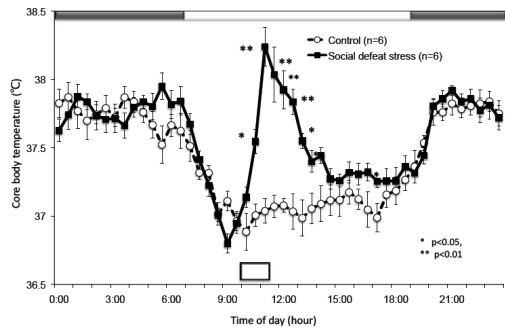
④慢性混合ストレス(複数の異なるストレスをランダムに加える)。

これらのストレスを毎日、4週間加えたが、いずれも慢性的な体温上昇は生じなかった。

⑤繰り返し社会的敗北ストレス(ウイスターラットより大きい雄と雌のロングエバンスラットを一匹ずつペアで飼育しているケージの中から、雌ラットを取り出し、その中にウイスターラットを入れる)というストレス。通常、5分以内にウイスターラットは攻撃を受けるので、服従の姿勢を示したところで、透明なプラスチックの隔壁で2匹を仕切る。その後、1時間、ロングエバンスラットのホームケージに置いておく。その後、ウイスターラットを自分のケージに戻す。)によって、ウイスターラットは慢性高体温を呈するようになった。

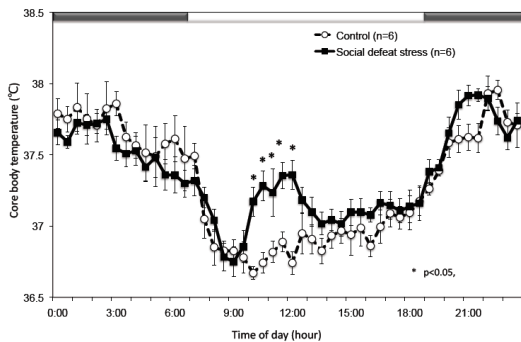
(1-2)単回の社会的敗北ストレスでは、ストレス(social defeat stress)群のラットのTcは、ストレス負荷中、約1.5℃上昇した(急性ストレス性高体温反応)が、ストレス

負荷後は、徐々にコントロールレベルまで低下し、暗期の体温はコントロールラットの Tc と差はなかった。



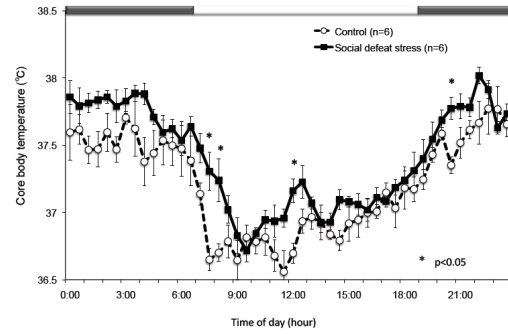
(図1) 第1回目のストレス負荷による Tc の変化。■ストレス群、○コントロール群。

第1期から第3期では、ストレス群の Tc は明期のみでコントロール群より高値を示し、暗期の体温はコントロール群と差がなかった。ストレスを負荷しない日の Tc でも同様の結果であった。



(図2) 第3期のストレスを加えていない日の Tc の変化。この日はストレスは加わっていないにもかかわらず、ストレスが負荷されていた時間帯の Tc はコントロール群より高かった (条件付けによる高体温反応)。  
■ストレス群、○コントロール群。

しかしながら第4期になると、ストレス群の Tc は、明期、暗期ともにコントロール群より 0.2-0.3°C 高く、この高体温状態はストレス負荷終了後も1週間続いた (繰り返しストレスによる持続性高体温反応)。なお1期から4期、いずれにおいても、一日の行動量、体重、食餌摂取量は両群間で差がなかった。



(図3) 第5期 (繰り返しストレス負荷終了8日後) の Tc。ストレス群の Tc はコントロール群より、明期、暗期ともに 0.2-0.3°C 高かった。■ストレス群、○コントロール群。

(2) 高架式十字迷路試験: いずれの指標も、第1期から第5期の全ての期間で、ストレス群と非ストレス群の間で差がみられなかった。つまり不安の程度は両群で差がないと考えられた。

強制水泳試験: 第1期から第3期においては、ストレス群と非ストレス群の間で不動時間に差はみられなかったが、第4期と第5期では、ストレス群の不動時間は非ストレス群より有意に延長した。つまり、ストレス群のラットは次第に抑うつ的になっていると考えられた。繰り返し社会的敗北ストレスによってラットが慢性微熱 (高体温) を呈するようになる時期と、抑うつ状態を呈するようになる時期は一致した。

以上をまとめると、今回の研究で、

①我々は、慢性ストレス下で慢性微熱 (高体温) を生じるラットモデルの開発に成功した。

②慢性高体温を生じる時期と抑うつ関連行動がみられる時期が一致したことから、ストレス性慢性高体温症と抑うつ状態の間には共通の脳内機序が存在すると考えられた。

③繰り返し社会的敗北ストレスモデルは、慢性ストレス状態で微熱程度の高体温を呈する患者の病態を理解する上で有用なモデルと考えられる。

④さらに、本文では詳細を記載していないが、この期間の研究で、漢方薬の柴胡加竜骨牡蛎湯、抑肝散をマウスに経口投与すると、急性ストレス性高体温反応を抑制すること、この抑制作用はベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニーの前投与によって減弱することも明らかとした (学会発表のみ)。

## 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 9 件)

- ① 岡孝和: 熱 (心因性発熱) がおさまらい子ども. 教育と医学 59, 194-200, 2011.
- ② Hayashida S, Oka T, Mera T, Tsuji S: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol Behav* 101, 124-131, 2010.
- ③ 岡孝和, 久保千春: 精神的ストレスによる不明熱. 成人病と生活習慣病 39, 1239-1242, 2009.
- ④ Hiramoto T, Oka T, Yoshihara K, Kubo C.: Pyrogenic cytokines did not mediate a stress interview-induced hyperthermic response in a patient with psychogenic fever: a case report. *Psychosom Med* 71, 932-936, 2009.
- ⑤ Kaneda Y, Tsuji S, Oka T: Age distribution and gender differences in psychogenic fever patients. *BioPsychoSocial Med* 3, 6, 2009.
- ⑥ 岡孝和: 不明熱. 治療 91, 111-114, 2009.
- ⑦ 高橋昌稔, 岡孝和, 辻貞俊: 心因性発熱. 日本東洋心身医学研究 23, 93-94, 2008.
- ⑧ 岡孝和: ストレスと体温調節. 心身医学 48, 631-636, 2008.
- ⑨ Tsuchiya H, Oka T, Nakamura K, Ichikawa A, Saper CB, Sugimoto Y: Prostaglandin E2 attenuates preoptic expression of GABA receptors via EP3 receptors. *J Biol Chem* 283, 11064-71, 2008.

[学会発表] (計 20 件)

- ① 岡孝和: 心因性発熱の自律神経機能 (シンポジウム: 自律神経から見た心身症再考) 第 50 回日本心身医学会九州地方会 (2011, 2. 5, 福岡)
- ② 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. 20-21, 岡山)
- ③ Oka T, Hayashida S, Mera T, Tsuji S: Repeated psychosocial stress induces chronic hyperthermia in the rat. *Neuroscience 2010* (2010, 11. 16, San Diego, USA)
- ④ 岡孝和: (シンポジウム) 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)
- ⑤ 岡孝和: イブニングセミナー「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)
- ⑥ 林田草太, 米良貴嗣, 辻貞俊, 岡孝和:

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)

⑦ 米良貴嗣, 林田草太, 岡孝和, 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)

⑧ Oka T, Hayashida S, Mera T, Tsuji S: Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *American Psychosomatic Society, 68<sup>th</sup> Annual scientific meeting* (2010, 3, 10-13, Portland, USA)

⑨ 林田草太, 米良貴嗣, 岡孝和, 辻貞俊: ラットにおいて繰り返す社会的敗北ストレスは慢性高体温を生じる. 第 62 回日本自律神経医学会総会 (2009, 11, 5-6, 和歌山)

⑩ Mera T, Oka T, Hayashida S, Tsuji S: Yokukansan reduces stress-induced hyperthermia in mice. *20<sup>th</sup> World congress on psychosomatic medicine* (2009, 9. 23-26, Torino, Italy)

⑪ Hayashida S, Mera T, Oka T, Tsuji S: Saiko-ka-ryukotsu-borei-to reduces stress-induced hyperthermia in mice. *20<sup>th</sup> World congress on psychosomatic medicine* (2009, 9. 23-26, Torino, Italy)

⑫ Mera T, Oka T, Hayashida S, Tsuji S: Yokukansan reduces stress-induced hyperthermia in mice. *World Congress on Neurohypophysial Hormones 2009* (2009, 9. 4-8, Kitakyushu)

⑬ Hayashida S, Mera T, Oka T, Tsuji S: Chronic social defeat stress induces hyperthermia in rats. *World Congress on Neurohypophysial Hormones 2009* (2009, 9. 4-8, Kitakyushu)

⑭ Mera T, Oka T, Hayashida S, Tsuji S: Yokukansan reduces stress-induced hyperthermia in mice. *36<sup>th</sup> Congress of the International Union of Physiological Sciences* (2009, 7. 27-8. 1, Kyoto)

⑮ Hayashida S, Mera T, Oka T, Tsuji S: Saiko-ka-ryukotsu-borei-to reduces cage change stress-induced hyperthermia in mice. *36<sup>th</sup> Congress of the International Union of Physiological Sciences* (2009, 7. 27-8. 1, Kyoto)

⑯ 金田悠子, 知場奈津子, 高橋昌稔, 林田草太, 米良貴嗣, 兒玉直樹, 岡孝和, 辻貞俊: 当科を受診した心因性 (ストレス性) 発熱患者における心理的特徴の性差について. 第 48 回日本心身医学会九州地方会 (2009, 1. 30-31, 沖縄)

⑰ 林田草太, 米良貴嗣, 岡孝和, 辻貞俊: 柴胡加竜骨牡蛎湯はマウスのケージ交換ストレスによる高体温症を抑制する. 第 31 回日本神経科学大会 (2008, 7. 9-11, 東京)

⑱ 米良貴嗣, 林田草太, 岡孝和, 辻貞俊:  
抑肝散はマウスのケージ交換によるストレス性高体温を抑制する. 第31回日本神経科学大会 (2008, 7. 9-11: 東京)

⑲ 林田草太, 米良貴嗣, 知場奈津子, 高橋昌稔, 兒玉直樹, 岡孝和, 辻貞俊: 紫胡加竜骨牡蛎湯による stress-induced hyperthermia の抑制効果. 第49回日本心身医学会総会 (2008, 6. 12-13, 札幌)

⑳ 金田悠子, 林田草太, 知場奈津子, 高橋昌稔, 米良貴嗣, 兒玉直樹, 岡孝和, 辻貞俊: 心因性(ストレス性)発熱患者の心理的特徴. 第49回日本心身医学会総会 (2008, 6. 12-13, 札幌)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cephal/psychogenic%20fever.html>

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡 孝和 (OKA TAKAKAZU)

九州大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号: 60291514

### (2) 研究分担者

### (3) 研究分担者