

## 心理ストレスを受けたときに体温を上昇させる脳神経回路を解明

### -ストレス疾患の発症機構の解明に期待-

学際融合教育研究推進センター・生命科学系キャリアパス形成ユニットの中村和弘・准教授（科学技術振興機構さきがけ研究者兼任）と片岡直也・特定研究者らのグループは、心理ストレスを受けたときに体温を上昇させる脳内の神経回路のカギとなる仕組みを解明しました。本研究成果は、米国の学術雑誌、Cell Metabolism（セル・メタボリズム）のオンライン速報版（米国東部夏時間2014年6月26日付け）で公開されます。

#### 1. 背景

人間を含めた多くの哺乳類では、心理ストレスを受けると様々な生理反応が生じます。例えば、体温、脈拍、血圧などが上昇するのは、典型的なストレス反応です。こうした反応は、天敵に狙われるなど、動物が生命の危機に直面した際に、身体能力を向上させて生存に有利に働くという生物学的意義があります。しかし、現代の人間社会では、長期にわたる過剰な心理ストレスが生体調節に異常をもたらすことで生じる様々なストレス疾患に苦しむ人が増えています。特に、ストレスによる高体温が長期間続く心因性発熱は解熱剤が効かないため、治療が困難となっています。こうしたストレス反応や疾患を生み出す根本的な仕組みは脳の中の神経回路にあると考えられますが、その実体はわかっていません。

研究グループは、人間関係ストレスの動物モデルである社会的敗北ストレスをラットに与え、それによって生じるストレス性体温上昇反応が生み出される脳内の神経回路の仕組みを解析しました。

#### 2. 研究手法・成果

社会的敗北ストレスを受けたラットでは、褐色脂肪組織という器官で熱が産生され、体温が上昇することがわかりました。そこで、ストレスを与える前に、脳内の特定の場所に微量の薬物を注入して、その場所の神経細胞の活動を抑制してみました。すると、視床下部（ししょうかぶ）の背内側部（はいないそくぶ）あるいは延髄（えんずい）の縫線核（ほうせんかく）と呼ばれる場所の神経細胞を抑制した場合に、ストレスを与えても熱の産生と体温の上昇が起こらなくなりました（図1）。この実験結果は、視床下部背内側部と延髄縫線核という2つの脳部位の神経細胞がこのストレス反応の発現に機能すること

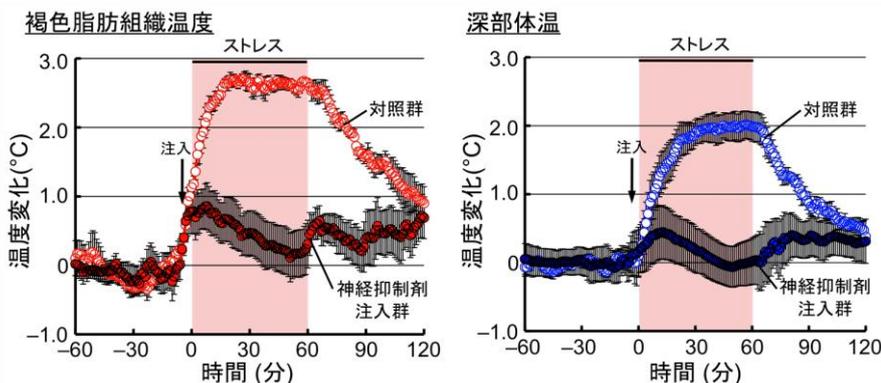


図1：ラットに社会的敗北ストレスを与えることで褐色脂肪熱産生が生じ（左、対照群）、体温が上昇した（右、対照群）。ストレスを与える前に神経抑制剤を視床下部背内側部へ注入（矢印）すると（神経抑制剤注入群）、このストレス反応が消失した。

を示しています。延髄縫線核については、研究グループがこれまでに、熱産生を指令する交感神経信号を褐色脂肪組織へ送り出す役割を担う脳部位であることを明らかにしています。

さらに組織化学的な解析を行った結果、視床下部背内側部から延髄縫線核へ信号を直接伝達する神経細胞がストレスに反応して活性化することがわかりました（図2）。そこで実際に、視床下部背内側部から延髄縫線核への神経伝達を光で活性化する実験を行い、ストレス反応に類似した生理反応が生じるかを調べました。あらかじめウイルスを使って、光で活性化する特殊なイオンチャンネル蛋白質をラットの視床下部背内側部の神経細胞に発現させました。このチャンネル蛋白質は神経細胞から伸びる軸索線維の終末まで運ばれることが確認できたので、このラットに麻酔をかけ、脳内に光ファイバーを挿入し、視床下部背内側部の神経細胞から延髄縫線核へ伸びた軸索線維の終末に光を照射しました。すると、ストレス反応に似た、褐色脂肪熱産生や脈拍・血圧の上昇反応が生じました（図3）。

こうした実験から研究グループは、視床下部背内側部から延髄縫線核へのストレス信号の伝達が、心理ストレスによって体温を上昇させる脳の神経回路における重要な仕組みであることを世界に先駆けて解明しました（図4）。

### 3. 波及効果

今回明らかにしたストレス信号の神経伝達経路は、脳内のストレス信号を交感神経系へ伝え、熱の産生や体温の上昇という生体反応を生み出す基本的な仕組みです（図4）。研究グループの実験から、この神経伝達経路は、他にもストレス性の頻脈にも関わることが示唆されました。強度の慢性ストレスを受けたときには、この神経伝達経路が過剰に活性化し、心因性発熱などのストレス疾患を引き起こす可能性が考えられます。今回得られた基礎的知見から将来的に、ストレス疾患の根本的治療法の開発につながることを期待されます。

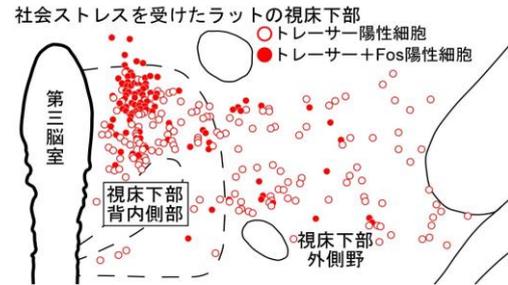
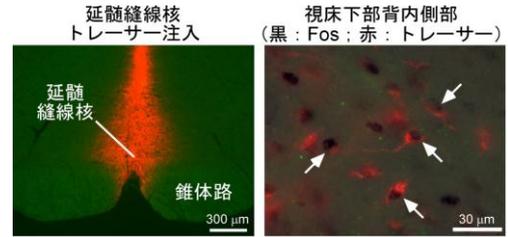


図2：逆行性神経トレーサー(赤)を延髄縫線核へ注入することで(上左図)延髄縫線核へ軸索をのばす神経細胞を可視化した(上右図)。ストレスで活性化された細胞をFos蛋白質の発現を指標に検出すると、延髄縫線核へ信号を送る視床下部背内側部の神経細胞がストレスで活性化されていた(上右図矢印と下図)。

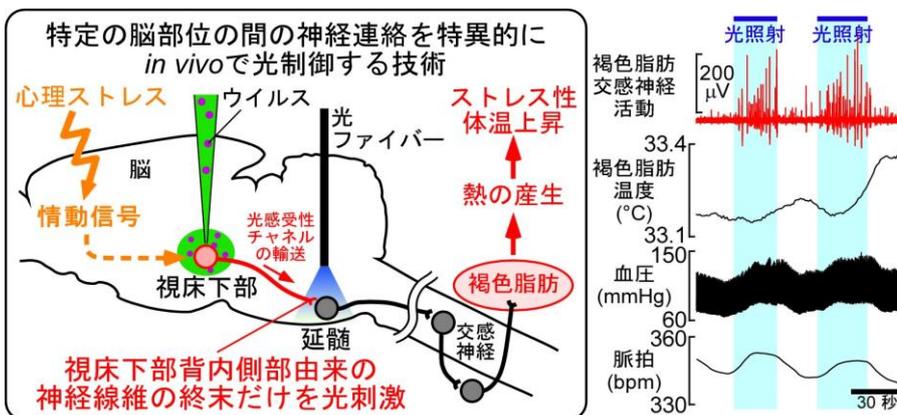


図3：視床下部背内側部から延髄縫線核へ信号を伝達するニューロンを特異的に光で刺激すると(左)、褐色脂肪交感神経活動、褐色脂肪組織温度、血圧、脈拍が上昇し、ストレス反応に類似した反応が生じた(右)。

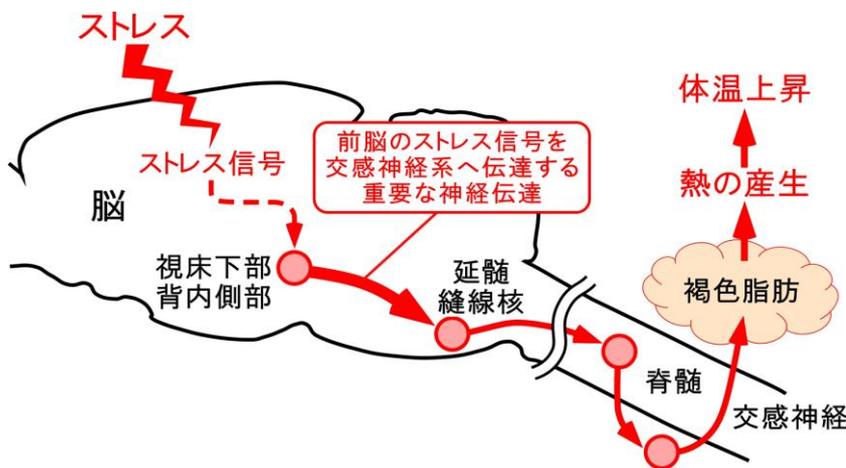


図4：本研究から明らかになった、ストレス性体温上昇反応を生み出す神経回路の仕組み。視床下部背内側部から延髄縫線核への神経伝達は、前脳のストレス信号を交感神経系へ伝達するという重要な役割を担っており、その信号伝達によって熱産生ならびに体温上昇反応が駆動される。

#### 4. 論文情報

著者：Naoya Kataoka, Hiroyuki Hioki, Takeshi Kaneko & Kazuhiro Nakamura

題名：Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus–medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia.

掲載誌名：Cell Metabolism

リンク：<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.018>

#### 5. 本研究への支援

本研究プロジェクトは、以下の研究費・制度の支援を受けて行われたものです。

- 内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム
- 文部科学省 科学技術振興調整費・若手研究者の自立的環境整備促進「わが国の将来を担う国際共同人材育成機構」
- 文部科学省 科学研究費補助金
- 科学技術振興機構 さきがけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」領域
- 中島記念国際交流財団 日本人若手研究者研究助成金
- 武田科学振興財団 医学系研究奨励金
- 興和生命科学振興財団 研究助成

#### <用語解説>

**心因性発熱**：精神的ストレスが原因で体温が上昇し、平熱を上回る高体温となる症状。慢性的なストレスが原因になることが多く、症状が何ヶ月も続く場合がある。熱を作るためのエネルギーを多く消費するため、疲労感を伴うことが多い。解熱剤が効く感染性の発熱とは区別される。

**褐色脂肪組織**：交感神経の指令を受けて熱を作る能力を持つ特殊な脂肪組織。一般的な皮下脂肪や内臓脂肪は白色脂肪であり、エネルギーを脂肪の形で貯蔵するが、褐色脂肪細胞は脂肪を貯蔵するだけでなく、ミトコンドリアという褐色の細胞内器官が発達しており、ここで熱が作られる。成人の場合、鎖骨上部や頸部に分布する。

**イオンチャネル**：神経細胞などの細胞膜に存在する膜貫通蛋白質で、膜を隔ててイオンを透過させる働きを持つ。この働きによって、細胞の膜電位を維持・変化させる。光に反応して陽イオンを細胞内へ流入させる光感受性イオンチャネルは、神経細胞を脱分極(活性化)させるため、光を用いた神経活動の制御実験に用いられる。