

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	慢性ストレス形成過程における視床下部 c-Fos 発現の変化について	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学部 医療薬学科 船上 仁範 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

慢性ストレスは急性ストレスと違い時間の経過とともに身体症状の快癒が認められず、放置することによってさらに重大な病気に悪化する場合がある。このように慢性化に至る中枢神経系の変化が自律神経系に与える影響やストレス関連疾患の発症に対する変化を研究することが、身体のストレス症状の発症メカニズム解明の糸口につながり、さらには治療薬の開発に有用であると考えられる。

2. 研究経過及び成果

慢性ストレスとして近畿大学薬学部の喜多及び秦らにより考案された SART (specific alternation of rhythm in temperature) ストレスを用いた。このストレスは、春先や秋口の日間や日内の気温の急激な変化や、夏あるいは冬におけるエアコンで制御された室内と寒暑厳しい屋外を行き来する場合の急激な気温変化等をシミュレートしたものであり、我々が日常に遭遇するストレスである。SART ストレスを負荷された動物は持続的な低血圧状態にあり、薬物による副作用ではなく病態として、起立性低血圧を起こす(2007年9月NHK「ためしてガッテン」で我々の研究が紹介された)。また強制水泳テストや高架式十字迷路テストにおいて不安を伴った抑うつ状態にあり、さらに過敏性腸症候群様症状を示す。

このようなストレス症状は脳内における変化による結果である。そこで慢性ストレスの形成メカニズムを解明するため、SART ストレス負荷過程における脳内神経活動の変化を神経活性の指標の1つである c-Fos タンパク質を用いて、脳内におけるその変動・分布を検討した。その際、急性ストレスの変化として1時間寒冷刺激(4℃)を用いた。

SART ストレスの負荷は、室温 24℃の飼育室と 4℃の動物飼育用チャンバーの両方にマウス飼育用ケージを用意し、負荷1日目は10時から16時まで1時間ごとに両ケージ間でマウスを移し換え、16時から翌朝9時までは4℃のチャンバー内で飼育するという環境温度変化を7日間繰り返し、8日目の朝11時まで入れ替えた後、室温に30分間放置してから実験に使用した。

SART ストレスの基本刺激である1時間寒冷刺激(4℃)によって、視床下部室傍核(PVN)及び視床下部背内側核(DMH)におけるc-Fos発現は有意に増加した。しかし、SART ストレス負荷1日目における両部位のc-Fos発現は1時間寒冷刺激と比べ有意に低下し、さらに3、8日目では1日目に比べc-Fos発現の有意な低下が認められた。

PVNは視床下部-脳下垂体-副腎皮質系(HPA系)を介した内分泌系や自律神経系の活動を、DMHは視床下部-交感神経-副腎髄質系(SAM系)を介した交感神経系の活動を反映し、ストレス応答にも大きく関与している。

以上の結果より、SART ストレスを負荷することでPVNやDMHの神経活動が低下し、恒常性を維持するためのストレス応答及び交感神経活動の低下が認められた。これにより、SART ストレス動物では慢性ストレス状態や様々なストレス症状を引き起こすと考えられる。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究に使用している SART ストレス動物は、自律神経の緊張は失調状態にあるが、その変化は身体各部位、臓器等で必ずしも同方向ではない。しかし、全身的には Vagotonia 型（副交感神経緊張亢進型）の自律神経失調状態にあることが知られている。さらに慢性ストレス状態にあるこの動物は不安、起立性低血圧や過敏性腸症候群様症状などを引き起こす。また、本研究の結果から、SART ストレスによって脳内の特定領域における神経活動の異常が認められた。

以上のことから、SART ストレスによる身体症状は慢性ストレスによる脳内の変化から生じたものであると考えられ、SART ストレス動物を用いた慢性ストレスの形成メカニズムとストレス疾患の発症（不安・うつ、起立性低血圧、過敏性腸症候群など）に関する研究を進めていきたい。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類（著書・雑誌・口頭）	発表年月日(予定を含む)
日本薬学会	ポスター（2題）	H23.3.30
日本神経科学会	ポスター（登録済）	H23.9.17
未定	雑誌（論文）	H23年度中に投稿予定