

## 慢性ストレスによる海馬の形態的・機能的変化に関する研究の動向

筑波大学心理学系 山田 一夫

Chronic stress changes morphology and function of hippocampus: A review

Kazuo Yamada (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

It has been reported that exposure to excess glucocorticoids, either through chronic stress or daily injections over a long period, produces adverse effects on the brain, especially the hippocampus. For example, these manipulations result in a reduction in the number of neurons or atrophy of apical dendrites in the hippocampus. Because of the essential role of the hippocampus in learning and memory, the damaging effects of stress and glucocorticoids on the hippocampus are of particular interest. The chronic stress or daily injections of glucocorticoids results in an impairment of maze learning in rats, similar to that found in aged rats. In this paper, a hypothesis that stress or glucocorticoids accelerate age-related changes in morphology and function of the hippocampus was discussed.

**Key words:** chronic stress, corticosterone, hippocampus, spatial learning, rats.

### 1. はじめに

現代社会において、ストレスはもはや社会問題として万人に認識されているといっても過言ではない。ストレスに関する研究は世界的に精力的に行われており、我々にとっては、胎児期から死を迎えるまで生涯にわたって関わってくる重要な問題である。

ところで、日常生活で用いられている「ストレス」という言葉には、厳密にいうと2つの意味が含まれている。ひとつは有害刺激を受けて生体の生理的恒常性が部分的に崩壊した状態(ストレス)であり、もうひとつはそのような状態を引き起こす有害刺激自体(ストレッサー)である。したがって「現代社会はストレスが多い」というような言い回しが日常でよく用いられるが、厳密に言えばそれは「現代社会はストレッサーが多い」である。

我々は様々なストレッサーに曝された場合に、ストレス反応といわれる視床下部-下垂体-副腎皮質系の反応とそれに誘発される免疫系と胃腸器系の反応を示す。このことを最初に見いだしたのは Selye (1936) であり、彼は副腎の肥大、胸腺の萎縮、胃潰瘍をストレス反応として挙げ、それらの症状はストレッサーの種類とは独立であるとしている。現在で

は、自律神経系、内分泌系、免疫系、運動系、高次の神経系のすべての反応にストレス反応がみられると考えられている。

このような反応は我々ヒトだけではなく動物にも同様にみられ、なかでもラットを用いた研究が多くなされてきた。ラットの研究で最も注目されてきた代表的なストレス反応は、視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系である。ラットが電気ショックや拘束といった物理的・身体的ストレッサーや、隔離飼育や条件性情動反応のような心理的ストレッサーに曝さらされると、まず視床下部室旁核から corticotropin-releasing hormone (CRH) が放出される。このホルモンが下垂体前葉を刺激し、下垂体からは adrenocorticotrophic hormone (ACTH) が放出され、さらに ACTH は副腎皮質から corticosterone (CORT) を放出させる。これらのホルモンは生体の環境への行動的適応において重要な役割を担っており、生体のホメオスタシスを調節し、環境的要求に最適に対処できる体内状況を作り出すように作用する。

これら視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系のホルモンが学習・記憶に影響を及ぼすという可

能性は、de Wiedによって30年ほど前に初めて報告された。彼はラットの能動的回避学習が下垂体前葉除去によって阻害され、ACTH投与により回復するというのを見いだした(de Wied, 1964)。この研究を契機に、CRH、ACTHおよびCORTのそれぞれが学習・記憶に影響を及ぼすという研究が今日まで数多く報告されている(see review: 山田・岩崎, 1993)。しかしこれら一連の研究で用いられている学習課題のほとんどは、電気ショックのような嫌悪刺激を用いていて、それ自体がストレスサーになりうる嫌悪性学習課題である。したがって、ACTHやCORTの急性投与により嫌悪性学習成績が改善される、あるいは逆に阻害されるというデータが蓄積されてきたにすぎず、学習・記憶のメカニズムとして単純に一般化することはできなかった。

しかし近年になって、動物を長期間ストレス条件下においたり、CORTを慢性的に投与したりすると、海馬のCA3領域の錐体細胞に変性が見られることが報告された。海馬が学習・記憶に深く関与していることは周知の事実である。そこで、慢性ストレスやCORTの慢性投与が海馬の形態的变化をもたらすならば、学習・記憶という機能にも影響すると考えられ、視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系と学習・記憶との関係が改めて注目されるようになってきた。

また、慢性ストレスやCORTの慢性投与による海馬の形態的・機能的変化は、老化によるそれらの変化とかなり似かよっている。ヒトと動物のどちらにおいても、加齢に伴って海馬の神経細胞は損傷されていき、学習・記憶能力も衰える。そのような変化は、老齢でのアルツハイマー型痴呆症などでは特に顕著にみられる。これらのことから、脳、特に海馬の神経細胞の老化のメカニズムに、視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系が深く関与しているのではないかという仮説も提唱されてきた。

そこで本稿では、(1)CORT慢性投与による海馬の形態的・機能的変化、(2)慢性ストレスによる海馬の形態的・機能的変化の2点から、視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系と海馬との関連について概観していく。

## 2. CORT慢性投与による海馬の形態的・機能的変化

### 2.1. 形態的变化

CORTは前述したように、ラットの視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系の最終反応として、副腎皮質から放出されるグルココルチコイドである。ヒトにおいてはコルチゾールといわれる。この

ホルモン自体は抗炎症作用をもつとされている。

またCORTは生体がストレスサーに曝された時にだけ放出されるのではなく、日常生活においても常に血中に存在し、そのレベルは日内リズムを示す。夜行性のラットの場合、活動期である暗期にCORTレベルは上昇する(山田・岩崎, 1994)。

このCORTのレセプターは脳内では海馬に最も多く存在し、ストレス状況におかれることで増加したCORTは海馬のグルココルチコイドレセプターを刺激し、結果的には、ネガティブフィードバック機能により血中CORTレベルは正常レベルに回復する(Feldman & Conforti, 1980)。したがって、視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系の制御という点における海馬の役割は広く知られていることである。

しかし、Landfield, Baskin, & Pitler(1981)の研究によって、CORTの海馬組織に対する影響が注目され始めた。彼らは若齢期に副腎除去されたラットでは、加齢に伴う海馬の神経細胞の減少が抑制されているのを見だし、加齢による海馬の神経細胞の漸進的な減少には、CORTが深く関与していると示唆した。その後、Sapolsky, Krey, & McEwen(1985)は、ラットに3カ月間毎日CORT(5mg)を皮下投与したところ、老齢ラットで見られるものと同様の海馬のCA3領域のCORTレセプターの枯渇、細胞数の減少が見られることを報告した。

では何故CORTの慢性投与によって、海馬の細胞数が減少するのかというメカニズムについては、未だ明確にはなっていない。Sapolsky(1985)はCORTの神経毒的作用によって、海馬の神経細胞が破壊されると説明している。CORTの神経毒的作用には、様々な生化学的な要因あるいはまた別の要因が関わっていると考えられるが、Woolley, et al.(1990)は神経細胞の形態的变化も見られるのではないかと推察した。そこで彼らは、ラットに3週間のCORT(10mg)の慢性投与を行い、海馬CA1、CA3領域の錐体細胞および歯状回の顆粒細胞の形態的变化を検討した。その結果、CA3領域の錐体細胞のみに尖頂樹状突起の変性、すなわち枝数の減少および全体的な長さの短縮が見られることを発見した。

以上の研究はすべて、海馬の老化現象とCORTの慢性投与による効果との類似点を見いだしており、海馬の老化にグルココルチコイドが深く関与していることを示唆するものである。老齢ラットでは、CORTのネガティブフィードバック機構能力の減退により、視床下部-下垂体-副腎皮質系の活動が高まっており、その結果、血中のCORTのベースレベルは高い(DeKosky, Scheff, & Cotman, 1984)。

これは、ネガティブフィードバック機構に関与している海馬のグルココルチコイドレセプターの減少に起因するものである。

老化との関連を検討した研究としては、さらに近年 Arbel, Kadar, Silbermann, & Levy(1994)が興味深い研究を報告している。彼らはやや老齢といえる12カ月齢のラットを用いて、まずモリス型水迷路課題の成績によって、被験体を高成績群と低成績群に分類した。12カ月齢になると、ラットの学習能力の個体差がかなり大きくなり、その学習成績はばらつくようになる。その後それら両群間で海馬CA1およびCA3領域の損傷を受けている神経細胞数を比較したところ、学習成績が悪い被験体ほど海馬の両領域における損傷された細胞数が増加していた。さらにCORT(9mg)を3週間にわたって慢性投与したところ、CA1, CA3領域の両領域における神経細胞数が高成績群のラットでは減少したのに対し、低成績群ではCA3領域にのみ神経細胞の現象がみられた。また損傷された細胞の割合に関しても、高成績群ではCA1およびCA3領域において顕著な増加がみられたが、低成績群ではプラセボ投与(統制群)された被験体において損傷された細胞の割合が高いため、CORT慢性投与の効果は高成績群ほど顕著ではなかった。以上の結果から、Arbel et al.(1994)はCORT慢性投与が老化を促進させる作用を持つと結論している。

また Endo, Nishimura, Kobayashi, & Kimura(1997)は、12週間のCORT(3mg)の慢性投与により、CA1およびCA3領域の錐体細胞が損傷されたのに対し、CA2, CA4および歯状回ではそのような変化は認められないことを報告している。しかし彼らの研究では、細胞数の減少はCA1領域にのみみられており、上述したSapolsky et al.(1985)の結果とは一部異なっている。この違いについて、Endo et al.(1997)はCORTの投与量の違い、あるいはCORT投与の終了から組織学的検索を行うまでの期間が異なることが原因かもしれないと説明している。

老齢ラットの海馬の組織学的な変化は、(1)アンモン核の細胞数の減少、(2)グリア細胞の増殖および浸潤、の2つによって特徴づけられるとされ、これらのどちらの現象もまたCORTの慢性投与により再現される(Endo et al., 1997)。したがって、これら一連の研究から、CORTが加齢に伴う中枢神経系、特に海馬組織の変性の促進に重要な役割を担っていることが示唆される。

またこれらの形態学的、組織学的研究に加え、CORT慢性投与による生化学的な影響の研究もされている。Luine, Spencer, & McEwen(1993)は8週

間のCORT(1日平均11.3mg)投与の5週間後に、脳の各領域の serotonin(5-HT), 5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA)およびnoradrenaline(NA)含量を測定した。その結果、CORTの慢性投与によって、歯状回で5-HTが44%減少し、前頭皮質では5-HTとNAが有意に減少していた。副腎除去やCORTの急性投与が海馬の5-HTの活性や5-HT<sub>1A</sub>レセプターおよび皮質の5-HT<sub>1B</sub>レセプターに一時的に影響を及ぼすことは知られているが(De Kloet, Kavacs, Szabo, Telegdy, Bohus, & Nersteeg, 1982; Mendelson & McEwen, 1991; Mendelson & McEwen, 1992), Luine et al. (1993)の研究でみられたCORT慢性投与の効果は、かなり長期にわたるものであり、急性投与の場合とは明らかに異なっている。

このような神経伝達物質レベルでの変化は、老齢ラットでもみられることが知られており(Fischer, Chen, Gage, Bjorklund, 1991; Markowska, Stone, Ingram, Reynolds, Gold, Conti, Ponetcorvo, Wenk, & Olton, 1989), CORTが脳の老化の促進に関与しているという仮説がさらに支持されよう。

## 2.2. 機能的変化

海馬組織が形態的に変性した場合、その機能にも影響が出ることは想像に難くない。海馬の機能として最も重要視されているのが学習・記憶である。なかでも空間記憶に海馬が深く関与していることを示唆する研究が数多く報告されている(Morris, Garrard, Rawlins, & O'Keefe, 1982; Olton, Becker, & Handelman, 1979)。De Wiedに始まる古典的な研究において、視床下部-下垂体-副腎皮質系との関連が研究されてきた嫌悪性学習課題にかわって、近年では空間記憶課題を用いた検討が行われている。

たとえば、老齢ラットは様々な空間学習課題遂行において障害を示す。しかしながらArbel et al.(1994)の研究でもみられたように、個体差が大きく、重篤な学習障害がみられる個体もいれば、若齢のラットの同様の学習が可能な個体もいる。Issa, Rowe, Gauthier, & Meaney(1990)はモリス型水迷路を用いて、23~27カ月齢のラットを学習成績の善し悪しによって2群に分け、それらの海馬錐体細胞数や視床下部-下垂体-副腎皮質系の活動を比較した。その結果、学習成績の悪いラットでは海馬の損傷を受けた細胞数が多く、視床下部-下垂体-副腎皮質系の活動が高まっていた。一方、成績の良いラットのそれらは、若齢のラットと差はなく、以上の結果から老化に伴う視床下部-下垂体-副腎皮質系の活動の亢進により、空間記憶が阻害されることが示唆された。

この研究をうけてその後、若齢のラットに対し、CORTを慢性投与することで視床下部一下垂体一副腎皮質系を賦活させた場合の空間記憶に対する影響が検討されてきた。Dechir, Kadar, Robinzon, & Levy (1993)は、9週間のCORT慢性投与(1日当たり9mg)後の8方向放射状迷路学習行動を検討し、習得訓練の前半において正選択数の減少、および誤反応数の増加を観察している。またLuine et al. (1993)もまた8週間のCORT(1日平均11.3mg)投与後の放射状迷路学習を検討している。彼らの報告では、正選択数および誤反応数に顕著な影響はみられていないが、最も成績の悪い3匹の被験体がCORT投与群であったことから、CORT慢性投与による空間学習への影響を示唆している。また彼らを用いた慢性投与の手続きは、飲水からの投与であったため、被験体によって摂取量が異なることから、個体毎の飲水量を含めた分析を行ったところ、最も成績の悪かった3匹の被験体の飲水量が他の被験体に比べて多かったことも付記されている。Arbel, et al. (1994)もまた、3週間のCORT慢性投与(1日平均9mg)によって、8方向放射状迷路学習とモリス型水迷路学習が阻害されることを報告している。最近では、Endo, Nishimura, & Kimura (1996)が3か月間にわたるCORTの慢性投与(1日平均3mg)によって、8方向放射状迷路学習が阻害されることを報告している。

以上の研究から、CORT慢性投与によってラットの空間学習が阻害されることは明白である。CORTの慢性投与による学習課題遂行の動機づけに影響する食欲のような身体的要因が、迷路遂行に関与している可能性は、CORT投与後十分な回復期間をおくことにより、体重を回復させたことで否定されている。また自発的行動に対するCORTの影響に関しても、その影響がないことが確かめられている(Ehlers, Chaplin, & Kaneko, 1992; Endo, et al., 1996)。

また海馬の長期増強(LTP)がある種の学習・記憶の生理学的基礎であるということは幅広く受け入れられているが、CORTの急性および慢性投与によって、海馬LTPは減弱することが知られている(Pavlidis, Watanabe, & McEwen, 1993)。したがって、CORTが学習・記憶に影響するという知見は、電気生理学的な海馬の機能の面からも支持されよう。

さらに生化学的な側面からはTizabi, Gilad, & Gilad (1989)が、2か月間CORT投与の後海馬ニューロンの欠損に先立って、認知機能に重要な役割を担っている中隔海馬アセチルコリン系が変性することを報告している。放射状迷路学習やモリス型水迷路学習の障害は、中隔海馬系のコリン性ニュー

ロン数の減少と関係しているということも報告されているので(Dipatre, Oh, Simmons, & Butcher, 1990)、CORT慢性投与による学習障害は、中隔海馬アセチルコリン系の変性によって説明できるかもしれない。

最近では、Endo et al. (1997)がCORTの慢性投与によって、海馬の局所脳血流が減少することを見だし、局所脳血流が神経細胞の活動レベルと関係しているエネルギー代謝の変化と相関があることから、学習・記憶障害との関連を示唆している。

### 3. 慢性ストレスによる海馬の形態的・機能的変化

#### 3.1. 形態的变化

CORTの慢性投与が海馬の形態および機能に影響を及ぼすならば、動物を長期間ストレス状況下に置くことによっても同様の効果がみられるのではないかと考えられる。上述したように、動物はストレスに曝されると、視床下部一下垂体一副腎皮質ストレス反応系が賦活され、結果的に血中CORT量は増加する。

ストレスと海馬の形態的变化との関連を初めて報告したのは、Uno, Tarara, Else, Suleman, & Sapolsky (1989)である。彼らはケニアの霊長類センターで飼育されていたサルのうち、社会的ストレスから胃潰瘍になったサルで海馬の細胞死がみられることを見いだした。しかしながら、これは実験として統制された状況での研究ではないことから、Watanabe et al. (1992)はラットを1日6時間ずつ3週間にわたって拘束することにより、慢性ストレスを与え、その後の海馬組織の変性を観察した。その結果、海馬のCA3領域の錐体細胞の尖頂樹状突起の長さが短縮し、またその枝分かれ数が減少した。

この結果はその後の研究でも支持され、さらに1時間の拘束ストレスと30分間の強制水泳および1時間の回転という複合ストレスでも同様の結果が得られている(Magarinos & McEwen, 1995)。しかしながら、Magarinos & McEwen (1995a)の研究によると、拘束ストレスでは3週間目になると視床下部一下垂体一副腎皮質ストレス反応系の慣れが生じ、拘束ストレスによって視床下部一下垂体一副腎皮質系はそれほど賦活されない。それに対し、複合ストレスでは3週間後においてもストレス初期と同様に血中CORT量の増加が認められ、ストレス反応系の慣れは生じていない(Magarinos & McEwen, 1995b)。このようなストレスによって視床下部一下垂体一副腎皮質ストレス反応系の反応が異なるにも関わ

らず、海馬の錐体細胞に同じような作用をもつということは、CORT以外の別の要因が関与していることを示唆するものである。

海馬、とりわけ慢性ストレスによって影響を受けるCA3領域には、グルココルチコイドのレセプターだけでなく、興奮性アミノ酸のレセプターも高密度に存在する(Martin, Blackstone, Levey, Haganir, Price, 1993; Monaghan, & Cotman, 1985)。Watanabe, Gould, Cameron, Daniels, & McEwen (1992)は興奮性アミノ酸の作用を抑制するphenytoinが、海馬組織に対する慢性ストレスの影響を妨げることから、興奮性アミノ酸の関与を示唆した。さらにMagarinos & McEwen (1995b)は、CORT合成阻害薬であるcyanoketone, N-methyl-D-aspartate (NMDA)レセプターアンタゴニストであるCGP43487およびAMPAレセプターアンタゴニストであるNBQXを拘束ストレス前に投与し、海馬CA3領域の錐体細胞に対する効果を検討し、cyanoketoneとCGP43487の投与によって、拘束ストレスによる海馬CA3領域の錐体細胞の尖頂樹状突起の萎縮は抑制され、ストレスの効果にはCORTとNMDAレセプターの両方が関与していることが明らかになった。

CORTと興奮性アミノ酸の相互作用に関しては、これまでにいくつかの研究がある。CORT投与によって、興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の海馬での細胞外濃度は上昇する(Stein-Behrens, Elliot, Miller, Schilling, Newcombe, & Sapolsky, 1992)。また急性拘束ストレスによっても、CORT投与と同様にグルタミン酸の海馬の細胞外濃度は上昇する(Moghaddam, 1993)。さらにストレスによるグルタミン酸の放出は、副腎摘除によって完全に抑制される(Schasfoort, De Bruin, & Korf, 1988)。以上のことから、CORTは海馬のグルタミン酸の放出を調節していると考えられる。

またなぜ慢性ストレスによって、海馬CA3領域の錐体細胞のみに影響がみられるのかという問題に関しても、興奮性アミノ酸の関与から説明できるかもしれない。海馬のCA3領域のニューロンは興奮性アミノ酸に対し感受性が高く、カイニン酸の脳室内投与によってCA3領域が選択的に破壊されることが知られている(Nadler & Cuthbertson, 1989)。したがって、慢性ストレスによる海馬CA3領域の錐体細胞変性には、ストレスによって賦活された視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応系と、それによって活性化される海馬の興奮性アミノ酸系が深く関与していることが示唆される。

さらにWatanabe, Gould, Daniels, Cameron, &

McEwen (1992)は、セロトニンの取り込みを促進し、結果的にセロトニンの細胞外濃度を減少させるtianeptineもまた、慢性ストレスによる海馬組織の変性を抑制することを報告している。この場合、tianeptineはストレスによる血中CORT量の増加作用には影響することなく、海馬CA3領域の錐体細胞の萎縮を抑制するので、視床下部-下垂体-副腎皮質系の活動とは独立して、セロトニン系が海馬組織の変性に関与していると考えられている。

### 3.2. 機能的変化

CORTの慢性投与により、海馬組織に変性がみられると同時に、海馬の主要な機能である学習・記憶にも影響がみられる。慢性ストレスによっても同様の効果がみられるのかということが検討されているが、形態的な変化に関する研究に比べ、学習・記憶に対する慢性ストレスの影響についての報告はまだ少ない。

まず1987年にFoy, Stanton, Levine & Thompsonは、30分間の拘束ストレスによって、海馬LTPが阻害されることを見だし、ストレスが学習・記憶機能の根底にある細胞メカニズムに影響することを示唆した(Foy, Stanton, Levine & Thompson, 1987)。

近年になって、Luine, Villegas, Martinez, & McEwen (1994)は8方向放射状迷路学習課題を用いて、1日6時間の拘束ストレスに3週間曝すことによる学習・記憶への効果を検討し、慢性ストレスが正選択数をわずかながらも有意に減少させることを報告している。彼らの研究では、拘束ストレスセッションの直後に放射状迷路学習を訓練した場合に、ストレスにより学習成績が低下したが、拘束ストレス終了から18日経過した後では学習は阻害されなかった。また海馬組織に対する慢性ストレスの影響を妨げるphenytoinとtianeptineの前処置によって、学習成績の低下を抑制することも明らかにしている。

また同様にConrad, Galea, Kuroda & McEwen (1996)はY字型迷路学習を用いて、慢性ストレスが学習成績を低下させ、この効果はtianeptineによって抑制できることから、慢性ストレスの効果におけるセロトニン系の関与を示唆している。ただし、tianeptineは線条体におけるドーパミンの細胞外濃度を増加させたり、海馬でのアセチルコリンの放出を減少させることも知られており、セロトニン以外の神経伝達物質系の変化が学習成績の低下に関与している可能性もある。実際、純粋にセロトニン系だけの障害によってラットの記憶が阻害されることはほとんどなく(Asin, Wirtshafter, & Fibiger, 1985),

アセチルコリン系(Nilsson, Strecker, Daszuta, & Bjorklund, 1988)や, NA系(Richarte, Markowska, Wenk, Hatidmitriou, Wlos, & Olton, 1993)のような他の神経伝達物質系が同時に阻害される場合に記憶障害がみられるようである。

しかしながら, これらの研究でみられた慢性ストレスによる学習・記憶の阻害効果はかなり小さいものであり, また影響がないという報告もあり, 慢性ストレスの効果は一貫しているとはいえない。ここで注目すべきことは, 慢性ストレスによって引き起こされる海馬の形態的变化は永久的ではなく, ラストストレスセッションから約10日でストレスをかける前の状態にまで回復する可能性があるということである。Conrad et al. (1996)が指摘しているように, 3カ月もの長期にわたってストレス状況に曝された場合には, ラットの海馬の神経細胞自体が欠落するが, 3週間程度の短期間の場合にみられる錐体細胞の樹状突起の萎縮は可逆的である。したがって, 学習・記憶に対する慢性ストレスの影響を検討する場合には, ストレスをかけた直後にその効果が測定されることが望ましく, この種の研究における学習課題はすばやい習得が可能でなければならない。しかし先行研究においては, その効果を測定するのが遅すぎたり, 測定に時間がかかり過ぎたりしているために, 一貫した効果が得られなかったり, たとえストレスの効果が見られたとしても, その差はごくわずかであったと考えられる。

#### 4. まとめと今後の展望

本稿では, 学習・記憶に深く関わっているといわれている海馬と慢性ストレスとの関係について論じてきた。様々な研究から, 視床下部-下垂体-副腎皮質系ストレス反応が海馬の形態的・機能的な変化に関与していることは明白であるといえる。

最も興味深い点は, CORTの慢性投与および慢性ストレスによって生じる海馬の形態的・機能的変化が, 老化に伴う海馬の変化と類似しているということである。「ストレスによって老化が促進され, また痴呆症になりやすい」というように, 動物実験で得られた知見を我々ヒトに直接適用することは危険であるが, CORTを慢性投与された動物あるいは慢性ストレスに曝された動物は, 老化に伴う痴呆症の実験モデルとして有用であるかもしれない。

視床下部-下垂体-副腎皮質系ストレス反応系の賦活によって, 海馬の形態的・機能的変化がどのように生起するのかについてのメカニズムは, 現段階で十分に解明されているとはいえない。このメカニズムの解明には, 視床下部-下垂体-副腎皮質系と他

の伝達物質, ホルモン系との相互作用という側面からの検討が重要であろう。とりわけアルツハイマー型痴呆症患者の知見から学習・記憶との関連が示唆されている中隔-海馬アセチルコリン系との関わりが興味深いといえる。

#### 引用文献

- Arbel, I., Kadar, T., Silberman, M., & Levy, A. 1994 The effects of long-term corticosterone administration on hippocampal morphology and cognitive performance of middle-aged rats. *Brain Research*, **657**, 227-235.
- Asin, K. E., Wirtshafter, D., & Fibiger, H. C. 1985 Electrolytic but not 5,7-dihydroxytryptamine, lesions of the nucleus medianus raphe impair acquisition of a radial maze task. *Behavioral and Neural Biology*, **44**, 415-424.
- Conrad, C. D., Galea, L. A. M., Kuroda, Y., & McEwen, B. S. 1996 Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behavioral Neuroscience*, **110**, 1321-1334.
- Dachir, S., Kadar, T., Robinzon, B., & Levy, A. 1993 Cognitive deficits induced in young rats by long-term corticosterone administration. *Behavioral and Neural Biology*, **60**, 103-109.
- De Kloet, E. R., Kovacs, G. L., Szaba, C., Telegdy, G., Bohus, B., & Versteeg, D. H. G. 1982 Decrease serotonin turnover in the hippocampus of rat brain shortly after adrenalectomy: selective normalization after corticosterone substitution. *Brain Research*, **239**, 659-663.
- DeKosky, S. T., Scheff, S. W., & Cotman, C. W. 1984 Elevated corticosterone levels: a possible cause of reduced axon sprouting in aged animals. *Neuroendocrinology*, **38**, 33-38.
- de Wied, D. 1964 Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior. *American Journal of Physiology*, **207**, 255-259.
- Dipatre, P. L., Oh, J.D., Simmons, J. M., & Butcher, L. L. 1990 Infralimbic colchicine produces transient impairment of radial-arm maze performance correlated with morphologic abnormalities of septohippocampal neurons expressing cholinergic markers and nerve growth factor receptor. *Brain Research*, **523**, 316-320.
- Ehlers, C. L., Chaplin, R. I., & Kaneko, W. M.

- 1992 Effects of chronic corticosterone treatment on electrophysiological and behavioral measures in the rat. *Psychoneuroendocrinology*, **17**, 691-699.
- Endo, Y., Nishimura, J.-I., Kobayashi, S., & Kimura, F. 1997 Long-term glucocorticoid treatments decrease local cerebral blood flow in the rat hippocampus, in association with histological damage. *Neuroscience*, **79**, 745-752.
- Endo, Y., Nishimura, J., & Kimura, F. 1996 Impairment of maze learning in rats following long-term glucocorticoid treatment. *Neuroscience Letters*, **203**, 199-202.
- Feldman, S., & Conforti, N. 1980 Participation of the dorsal hippocampus in the glucocorticoid feedback effect on adrenocortical activity. *Neuroendocrinology*, **30**, 444-450.
- Fischer, W., Chen, K. S., Gage, F. H., & Bjorklund, A. 1991 Progressive decline in spatial learning and integrity of forebrain cholinergic neurons in rats during aging. *Neurobiology & Aging*, **13**, 9-23.
- Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., & Thompson, R. F. 1987 Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, **48**, 138-149.
- Landfield, P. W., Baskin, E., & Pitler, T. 1981 Brain aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science*, **214**, 581-584.
- Luine, V. N., Spencer, R. L., & McEwen, B. S. 1993 Effects of chronic corticosterone ingestion on spatial memory performance and hippocampal serotonergic function. *Brain Research*, **616**, 65-70.
- Luine, V., Villegas, M., Martinez, C., & McEwen, B. S. 1994 Repeated stress cause reversible impairments of spatial memory performance. *Brain Research*, **639**, 167-170.
- Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. 1995a Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neuron: Comparison of stressors. *Neuroscience*, **69**, 83-88.
- Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. 1995b Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neuron: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, **69**, 89-98.
- Markowska, A. L., Stone, W. S., Ingram, D. K., Reynolds, J., Gold, P. E., Conti, L. H., Ponetcorvo, M. J., Wenk, G. L., & Olton, D. S. 1989 Individual differences in aging: behavioral and neurobiological correlates. *Neurobiology & Aging*, **10**, 31-43.
- Martin, L. J., Blackstone, C. D., Levey, A. I., Huganir, R. L., & Price, D. L. 1993 AMPA glutamate receptor subunits are differentially distributed in rat brain. *Neuroscience*, **53**, 327-358.
- Mendelson, S. D., & McEwen, B. S. 1991 Autoradiographic analyses of the effects of restraint-induced stress on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1C</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in the dorsal hippocampus of male and female rats. *Neuroendocrinology*, **54**, 454-461.
- Mendelson, S. D., & McEwen, B. S. 1992 Autoradiographic analyses of the effects of adrenalectomy and corticosterone on 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the dorsal hippocampus and cortex of the rat. *Neuroendocrinology*, **55**, 444-450.
- Moghaddam, B. 1993 Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. *Journal of Neurochemistry*, **60**, 1650-1657.
- Monaghan, D. T., & Cotman, C. W. 1985 Distribution of N-methyl-D-aspartate-sensitive [<sup>3</sup>H] Glutamate binding sites in rat brain. *Journal of Neuroscience*, **5**, 2909-2919.
- Morris, R. G. M., Garrad, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. 1982 Place navigation is impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, **297**, 681-683.
- Nadler, J. V., & Cuthbertson, G. J. 1989 Kainic acid neurotoxicity toward hippocampal formation: dependence on specific excitatory pathways. *Brain Research*, **195**, 47-56.
- Nilsson, O. G., Strecker, R. E., Daszuta, A., & Bjorklund, A. 1988 Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits in a spatial learning task in the rat. *Brain Research*, **453**, 235-246.
- Olton, D. C., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. 1979 Hippocampus, space, and memory. *Behavioral Brain Science*, **2**, 313-365.
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., & McEwen, B. S. 1993 Effects of glucocorticoids on hippocampal

- long-term potentiation. *Hippocampus*, **3**, 183-192.
- Richaarte, G. A., Markowska, A. L., Wenk, G. L., Hatidmitriou, G., Wlos, J., & Olton, D. S. 1993 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine, serotonin and memory. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **266**, 1097-1105.
- Sapolsky, R. M. 1985 A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *Journal of Neuroscience*, **5**, 1228-1232.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. 1985 Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *Journal of Neuroscience*, **5**, 1222-1227.
- Schasfoort, R. E. M. C., De Bruin, L. A., & Korf, J. 1988 Mild stress stimulates rat hippocampal glucose utilization transiently via NMDA receptors, as assessed by lactography. *Brain Research*, **475**, 58-63.
- Selye, H. 1936 A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, **138**, 32.
- Stein-Behrens, B. A., Elliot, E. M., Miller, C. A., Schilling, J. W., Newcombe, R., & Sapolsky, R. M. 1992 Glucocorticoids exacerbate kainic acid-induced extracellular accumulation of excitatory aminoacids in the rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, **58**, 1730-1735.
- Tizabi, Y., Gilad, V. H., & Gilad, G. M. 1989 Effects of chronic stressors or corticosterone treatment on septohippocampal cholinergic system of the rat. *Neuroscience Letters*, **105**, 177-182.
- Uno, H., Tarara, R., Else, J. G., Suleman, M. A., & Sapolsky, R. M. 1989 Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *The Journal of Neuroscience*, **9**, 1705-1711.
- Watanabe, Y., Gould, E., Cameron, H., Daniels, D., & McEwen, B. S. 1992 Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus*, **2**, 431-436.
- Watanabe, Y., Gould, E., Daniels, D., Cameron, H., & McEwen, B. S. 1992 Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, **222**, 157-162.
- Watanabe, Y., Gould, E., & McEwen, B. S. 1992 Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research*, **588**, 341-345.
- Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, C. S. 1990 Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research*, **531**, 225-231.
- 山田一夫・岩崎庸男 1993 回避学習とストレス関連ホルモンの関係に対する時間生物学的アプローチ. 筑波大学心理学研究, **15**, 63-70.
- 山田一夫・岩崎庸男 1994 ラットの受動的回避反応と血中コルチコステロンの日内リズム. 心理学研究, **65**, 173-180.