

ストレスによる脳への影響

山田一夫

人間総合科学研究科助教授

はじめに

東京の小さな私立大学からこちらに赴任してきて1年半が経ちました。当時の大学院博士課程心理学研究科を修了後、心理学系で文部技官、助手として4年間お世話になりましたので古巣に帰ってきたと言えるわけですが、私が筑波大を離れている間に、私の出身研究室である生理心理学研究室は大学院改組によってこれまでの心理学専攻から分離し、新3専攻のひとつである感性認知脳科学専攻の1分野として新たな出発をしていました。

現在所属している感性認知脳科学専攻行動神経科学分野は一谷幸男教授を中心として、動物やヒトの行動のメカニズムを生物学的、とくに神経学的基盤のもとに解明することを目指して研究を進めています。行動神経科学とは、医学、生物学、工学などの学際領域である神経科学の一分野として、脳の機能を行動科学的に研究する領域

であり、同時にヒトの心（精神）のメカニズムを知ろうとする心理学の一分野でもあります。欧米では行動神経科学（behavioral neuroscience）という名前のついた学部があるほど活発な研究領域ですが、日本で組織の名称としてこの言葉を用いたのは本学が初めてでしょう。

我々の分野では、とくに記憶・学習のような経験によるヒトや動物の行動の変容に焦点を当てて、ラットやマウスといった齧歯類の動物を用いて研究をしています。具体的には、それらの動物の学習・記憶能力を測定する方法の開発、これらの学習・記憶課題での成績に及ぼす脳損傷、神経毒投与、薬物投与の影響、記憶障害を有する各種神経変性疾患のモデル動物の開発、学習・記憶過程における神経伝達物質、伝達物質受容体の関与やそのメカニズムの解明などが中心テーマです。その中で私自身が興味をもって取り組んできたテーマが、ストレ

スが脳機能、とくに学習・記憶にどのような影響をもたらすのかということです。今回はこの研究に関する話題を少し紹介して、現在一般的に注目されている心理療法やカウンセリング以外の心理学を知っていただきたいと思います。

ストレス反応とは？

様々なストレスに直面したとき、我々の身体はストレス反応と呼ばれる特定の反応を示します。これを最初に見いだしたセリエは、副腎の肥大、胸腺の萎縮、胃潰瘍をストレス反応としてあげ、これらの症状はストレスがどのようなものであっても共通してみられると考えました。現在では、自律神経系、内分泌系、免疫系、運動系、高次の神経系などすべてにストレス反応がみられることがわかっており、これらが心身症やうつ病などストレスと関係が深い疾患につながると考えられています。

海馬の神経細胞の変性

ところでこのようなストレス反応は、我々ヒトだけでなく動物にも同様にみられます。動物を用いた研究で最も注目されてきたストレス反応は、視床下部—下垂体—副腎皮質ストレス反応系です。この反応系はヒトにおいても主要なストレス反応系です。電気ショックや身体的拘束といった物

理的・身体的ストレスや、隔離飼育や条件性情動反応（以前に電気ショックを受けた場所に再び置かれる）のような心理的ストレスを動物が受けると、まず脳の中心部に位置する視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）が分泌されます。CRHが脳下垂体を刺激すると、下垂体からは副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が分泌され、さらにACTHは副腎皮質から副腎皮質ホルモンを分泌させるというわけです。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いて、生体のホメオスタシス（生理的恒常性）を調節し、環境的要求に最適に対処できる体内環境を作り出すように作用します。なかでも副腎皮質ホルモンは、体内に蓄えられている栄養素を血液中に出す働きを持っており、加えて身体の抵抗性を強めることから、ストレス状態にある生体にとってこのホルモンは重要な役割を担っているといえるでしょう。

しかしその一方で、副腎皮質ホルモンは脳に悪影響を及ぼすことがわかってきました。たとえば副腎皮質ホルモンをラットに慢性的に投与すると、大脳辺縁系の海馬の神経細胞に変性がみられます。これは副腎皮質ホルモンを投与した場合だけでなく、動物を長期間ストレス条件下においた場合でも同様です。ストレスと海馬の形態的変

化との関連を初めて報告した研究では、ケニアの霊長類センターで飼育されていたサルのうち、社会的ストレスによって胃潰瘍になったサルにおいて、海馬の細胞死がみられました。またラットを1日6時間ずつ3週間にわたって拘束することで慢性ストレスを与えた研究でも、海馬の細胞の変性(錐体細胞の樹状突起の短縮と枝分かれ数の減少)がみられたのです。

学習・記憶機能の低下

海馬は、ヒトと動物に共通して、学習・記憶に深く関わっていると考えられています。たとえばラットの海馬を人為的に損傷すると、記憶課題、とくに空間記憶課題の成績が低下します。そこで、慢性ストレスや副腎皮質ホルモンの慢性投与が海馬の形態的変化をもたらすならば、学習・記憶といった機能にも影響するのではないかと考えられました。そしてその後の研究の結果は、その考えを支持するものでした。ラットを用いた研究において、慢性ストレスと副腎皮質ホルモンの慢性投与のどちらもが空間記憶課題成績を低下させたのです。

より最近になって、これら動物実験と一致する結果が、ヒトの研究でも報告されています。副腎皮質ホルモンが過剰に分泌されることで知られているクッシング病患者や、強度のストレスを受けた PTSD (心的外

傷後ストレス障害) 患者において、海馬の形態的変性および認知的機能障害が認められています。

また興味深いことに、慢性ストレスや副腎皮質ホルモン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ます。一般に人間も動物も、加齢に伴って海馬の神経細胞は損なわれていき、学習・記憶能力も衰えます。ラットを用いた研究では、老齢ラットは空間記憶課題の遂行に障害を示しますが、その障害の程度は老化による海馬細胞の損傷の程度と正の相関がみられます。またヒトでもこのような変化は、老齢でのアルツハイマー型認知症などで特に顕著にみられます。そこで、脳、とくに海馬の神経細胞の老化メカニズムに、視床下部—下垂体—副腎皮質ストレス反応系が関与しているのではないかという仮説も提唱されています。

では、このようなストレスによる脳への影響を抑えることはできるのでしょうか。この答えを出すことができれば、脳の老化を遅らせることにもつながるかもしれません。視床下部—下垂体—副腎皮質ストレス反応系が海馬の形態的・機能的変化を導くメカニズムは、現在のところ十分に解明されているとは言えませんが、脳内に存在する神経伝達物質である興奮性アミノ酸(グ

ルタミン酸) やセロトニンが関わっている可能性がいくつかの研究により指摘されています。ラットを用いた研究では、興奮性アミノ酸やセロトニンの作用を抑制する薬物を投与することによって、慢性ストレスによる海馬細胞の変性を防ぐことができたのです。近い将来、ヒトにおいてもこのような薬物的治療が可能になるかもしれません。

(やまだ かずお／行動神経科学)