

## 特集 1 レジリエンスの本体に迫る

## 1. ストレス感受性を制御する神経回路とその病理

相澤 秀紀\*

**抄録:** ストレスは精神疾患の増悪におけるリスク因子であり、個体のストレス感受性がどのように制御されるかは精神疾患の病態生理を議論するうえで欠かせない。この問題に取り組むため、げっ歯類の慢性ストレスモデルを中心にストレス感受性を制御する神経回路の解析が進みつつある。本稿では、哺乳動物のストレス応答系としてよく知られた視床下部—下垂体—副腎系の役割について踏まえたうえで、その機能的修飾に関与する神経回路の役割について最近の知見を議論した。特に成体神経新生の観察される海馬と著明なストレス応答を示す前頭前皮質の神経回路に注目し、近年注目されるモノアミン神経系との相互作用について概観した。近年、経路特異的な遺伝子改変技術の発達により、これらのストレス感受性に関与する脳領域や細胞種が次々と同定されている。一方で、これらの脳領域間には複雑な相互作用が垣間みられ、その統合的理解へ向けた理論的解析が今後の研究課題といえる。

日本生物学的精神医学会誌 32 (4) : 161-164, 2021

**Key words :** stress, monoamine, dopamine, serotonin, depression, resilience

## はじめに

日常生活で遭遇するストレスは、対人関係の社会的・心理的ストレスから怪我などの身体的ストレスまで多種多様であり、その捉えかたもまた十人十色である。このようなストレスは精神疾患の増悪におけるリスク因子であり、ストレス感受性の制御機構は精神疾患の病態を議論するうえで欠かせない。また、ストレスによる影響から立ち直る過程（レジリエンス）は、疾病予防や治療法開発への新たな治療標的として注目を集めている。本稿では、近年動物モデルを中心に研究が進んでいる神経回路の役割を中心に、ストレス感受性に関与する神経機構を概観する。

## 1. ストレスコーピングとストレス感受性

身体的・心理的ストレスを伴う環境変化は、恐怖や不安を引き起こし、個体の生存へ向けて適応的行動の選択を迫る。このようなストレスへの対処（ストレスコーピング）は大きく2つに分けられる。1つは、能動的対処とよばれ、ストレス源を最小化す

るため積極的に行動する。能動的対処は環境への適応的行動と考えられ、ストレス障害からのレジリエンスを促進する行動戦略と考えられる。一方、受動的対処では、ストレス環境の回避や無抵抗を選択する。受動的対処は、ストレス脆弱性に伴い発現し、うつ病や心的外傷後ストレス症候群などの精神疾患の病態に関連すると考えられる。

ストレス感受性の個体差は動物にも広く報告されている。例えばマウスが自分より大型のマウスの縄張りへ曝露されると、激しい攻撃を受けて敗北経験を伴う強い社会的ストレスを受ける。このような社会的敗北ストレスを繰り返し受けたマウスの一部は、回避や無動などの受動的対処行動を示すようになる。興味深いことに、同様の遺伝的背景をもつマウスを調べても、約半数は受動的行動に陥るが、残り半数は受動的行動を示さない。以下では、このようなストレス感受性の個体差のモデルを用いて明らかになりつつある神経回路の役割について概観する。

Neural circuit regulating stress susceptibility and its pathology

\* 広島大学医系科学研究科神経生物学 (〒734-8553 広島市南区霞1-2-3) Hidenori Aizawa : Department of Neurobiology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University. 1-2-3, Kasumi, Minami-Ku, Hiroshima 734-8553, Japan  
【相澤 秀紀 E-mail : haizawa@hiroshima-u.ac.jp】

## 2. 視床下部—下垂体—副腎系 (HPA 系)

哺乳動物のストレス応答でよく知られた生体反応は、ストレスホルモンとして知られる糖質コルチコイドホルモン (glucocorticoid: GC) (主にコルチゾル [ヒト] およびコルチコステロン [げっ歯類]) の血中への放出である。さまざまなストレスは視床下部室傍核から放出される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone: CRH) の上昇を引き起こす。CRH は下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) の放出を促進し、副腎から GC が血中へ放出される。GC は上位の CRH や ACTH の産生・放出へ負のフィードバックを行うため、この視床下部—下垂体—副腎系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA 系) の恒常性が保たれる。実際、慢性社会的敗北ストレスに感受性の高いラットの室傍核の活動性上昇や GC の持続的上昇が報告されており<sup>12)</sup>、HPA 系は個体のストレス感受性を大きく左右する神経回路を構成している。

## 3. 海馬とストレス感受性

一方で、海馬は、直接のおよび間接的経路を介して視床下部室傍核を抑制的に制御することが示されており、HPA 系における負のフィードバック回路を担っている。興味深いことに、海馬歯状回は成体脳における神経新生の場として知られ、ストレス感受性への関与が示唆されている。実際、遺伝子改変により海馬における神経新生を促進したマウスは慢性ストレスへの耐性を示す<sup>3)</sup>。一方で、GC は海馬における神経新生を抑制すると考えられ、放射線照射により神経新生を抑えた動物でもストレス抵抗性が報告されるなど、統合的な説明は困難な状況にある<sup>5)</sup>。この背景には研究間で異なるストレス負荷の種類や強度の問題があり、今後実験条件を統一した研究展開が望まれる。

## 4. ドーパミン神経系とストレス感受性

中脳ドーパミン神経系は側坐核や海馬、前頭皮質などの神経修飾を行う汎性投射系を形成し、脳の報酬系の中心を成している。Krishnan ら<sup>10)</sup> は、慢性社会的敗北ストレスに感受性の高いマウスの遺伝子解析から、側坐核へ投射する中脳腹側被蓋野 (ventral tegmental area: VTA) のドーパミン神経細胞の発火率がバーストを伴って上昇していることを報告し

た<sup>10)</sup>。この事実は、病的なドーパミン神経系が動物のストレス感受性の制御に関与していることを示しており、実際筆者らがマウス側坐核のドーパミン放出を光遺伝学により抑制したところ、能動的対処の増強を観察している<sup>8)</sup>。一方で、VTA からは前頭前皮質 (prefrontal cortex: PFC) へもドーパミン作動性の投射があり、この VTA-PFC 経路はストレス感受性の高いマウスで抑制されている<sup>7)</sup>。このように、ストレス感受性を制御する神経回路は中脳ドーパミン神経系の修飾を受けるが、その影響は脳領域ごとに異なっており、興味深い。今後、投射先の異なる個別のドーパミン神経細胞サブセットを遺伝学的に操作したマウスの研究により、本領域の包括的理解が求められる。

中脳ドーパミン系の上位中枢として近年注目を浴びているのは、視床上部の微小脳領域である手綱である。特に手綱の外側部を構成する外側手綱は、VTA や黒質へ直接のおよび間接的な経路を形成しており、外側手綱の活性化は中脳ドーパミン細胞の発火を抑制する。外側手綱は嫌悪刺激や期待に反した無報酬に強い活性化を示し、「失望の神経核」ともよばれる<sup>1)</sup>。実際、筆者らは手綱の活性化を引き起こしたマウスでは慢性ストレスへの感受性が増加することを観察しており<sup>9)</sup>、手綱—中脳ドーパミン系はストレス感受性の制御に関与している可能性が高い。

## 5. セロトニン神経系とストレス感受性

ドーパミンと同じモノアミンであり、脳のストレス応答のメディエータとして知られているのはセロトニンである。セロトニン産生細胞の局在する背側縫線核 (dorsal raphe nucleus: DRN) では、電気ショックなどの嫌悪刺激でセロトニンが放出される<sup>2)</sup>。DRN のセロトニン産生細胞はセロトニン 1A 受容体 (5-hydroxytryptamine-receptor 1A: 5HT1AR) を自己受容体として発現し、その活動を抑制的に制御されている。5HT1AR を成体で欠損したマウスではストレス感受性の減少が報告されている<sup>11)</sup>。DRN の投射の一部は視床下部室傍核を支配しており、HPA 系の修飾に関与している可能性が高い。また、セロトニン神経系の枯渇は海馬神経新生を抑制することや<sup>4)</sup>、DRN が VTA を介してストレス感受性を修飾することも明らかになっており<sup>13)</sup>、セロトニン神経系のストレス感受性制御における役割が示唆されている。

このようなセロトニン神経系の高次制御領域とし

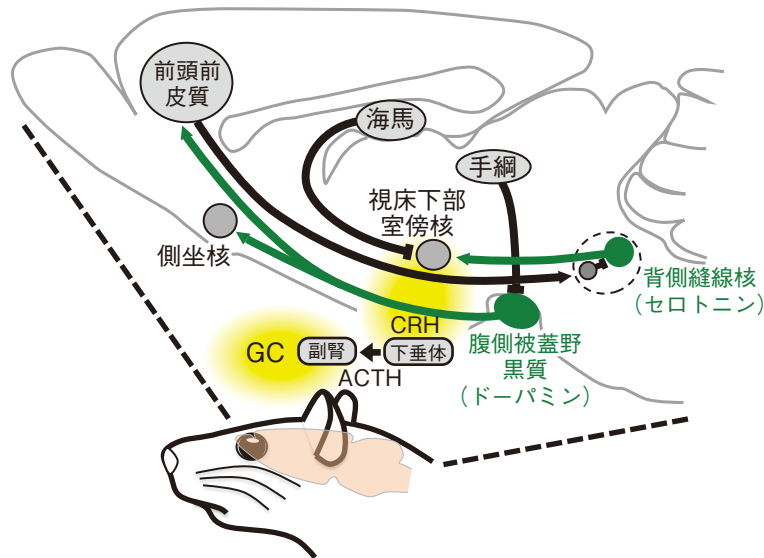


図1 ストレス感受性にかかわる神経回路を示すげっ歯類脳の矢状断の模式図。  
ACTH：副腎皮質刺激ホルモン，CRH：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン，  
GC：糖質コルチコイドホルモン

て知られるのは、前頭前皮質である。Maierら<sup>2)</sup>は、オペラント操作によりラットが嫌悪刺激を制御可能な実験系を使い、自分で制御可能なストレスに対する前頭前皮質の特異的な役割を明らかにした<sup>2)</sup>。前頭前皮質からは興奮性の軸索がDRNの抑制性介在細胞へ投射すると考えられ、大脳皮質によるセロトニン神経系の制御の起点となっている。実際、DRN介在細胞の光遺伝学的抑制は慢性ストレスへの感受性を低下させることが示されている<sup>6)</sup>。前脳セロトニン神経系は多くの抗うつ薬の作用点となっており、ストレス感受性を基盤としたうつ病などの精神疾患の病態解明の観点からも、セロトニン神経系の制御機構や機能不全の動物行動に与える影響を明らかにすることは今後の重要な課題である。

## 6. 今後の展望

本稿ではストレス感受性に関与する神経回路のいくつかを抜粋して概観したが、その間には複雑な相互作用が垣間みられる。今後は各脳領域における活動の同時記録が必要で、膨大なデータの統一的な理解には次元圧縮やモデル化による理論的解析が欠かせない。情報科学と神経科学の融合的研究により、ストレス感受性における神経回路の役割が明らかになると期待したい。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Aizawa H and Zhu M (2019) Toward an understanding of the habenula's various roles in human depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 : 607-612.
- 2) Amat J, Baratta MV, Paul E, et al (2005) Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*, 8 : 365-371.
- 3) Anacker C, Luna VM, Stevens GS, et al (2018) Hippocampal neurogenesis confers stress resilience by inhibiting the ventral dentate gyrus. *Nature*, 559 : 98-102.
- 4) Brezun J and Daszuta A (1999) Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience*, 89 : 999-1002.
- 5) Cathomas F, Murrough JW, Nestler EJ, et al (2019) Neurobiology of resilience : Interface between mind and body. *Biol Psychiatry*, 86 : 410-420.
- 6) Challis C, Boulden J, Veerakumar A, et al (2013) Raphe GABAergic neurons mediate the acquisition of avoidance after social defeat. *J Neurosci*, 33 : 13978-13988.
- 7) Chaudhury D, Walsh JJ, Friedman AK, et al (2013) Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*, 493 : 532-536.
- 8) Cui W, Aida T, Ito H, et al (2020) Dopaminergic signaling in the nucleus accumbens modulates stress-

- coping strategies during inescapable stress. *J Neurosci*, 40 : 7241-7254.
- 9) Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, et al (2014) Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. *J Neurosci*, 34 : 16273-16285.
- 10) Krishnan V, Han MH, Graham DL, et al (2007) Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131 : 391-404.
- 11) Richardson-Jones JW, Craige CP, Guiard BP, et al (2010) 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor levels determine vulnerability to stress and response to antidepressants. *Neuron*, 65 : 40-52.
- 12) Wood SK, Walker HE, Valentino RJ, et al (2010) Individual differences in reactivity to social stress predict susceptibility and resilience to a depressive phenotype : role of corticotropin-releasing factor. *Endocrinology*, 151 : 1795-1805.
- 13) Zou WJ, Song YL, Wu MY, et al (2020) A discrete serotonergic circuit regulates vulnerability to social stress. *Nat Commun*, 11 : 4218.

---

■ ABSTRACT

---

**Neural circuit regulating stress susceptibility and its pathology**

Hidenori Aizawa

*Department of Neurobiology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University*

Stress predisposes the morbidity of the psychiatric disorders such as depression. To address the mechanism underlying stress susceptibility, recent progress in neural circuit regulating it was overviewed. In particular, based on a central role of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the mammalian stress response, modulatory effect of the hippocampus and prefrontal cortex interacting with monoaminergic system was discussed. While recent genetic approach manipulating the neural activity in a pathway-specific or cell type-specific manner enables identification of the neural circuits responsible for stress susceptibility, it remains elusive how those neural circuits interact with each other. Theoretical analysis of the neural activity recorded simultaneously in multiple brain regions needs to be done to construct an integrated model for the neural system regulating stress susceptibility.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 32 (4) : 161-164, 2021)