

ストレスに関連した血液循環応答の神経機構を解明

外側手綱核は精神性ストレス時の行動変化や自律神経応答に関わる脳領域です。その神経細胞が興奮すると生じる血液循環応答に、ドーパミン神経系が関与していることが分かりました。また、ドーパミン神経細胞が多く存在する中脳の腹側被蓋野がこの応答を仲介していることが判明しました。

動物はストレスにさらされると、逃げたりすくんだりするなど、ストレスに対処するために行動を変化させます。それと同時に体内でも、ストレスに適応するために必要な生理的反応が引き起こされます。血圧や心拍数の変化のような血液循環調節は、ストレス下での重要な反応の一つです。

本研究では、ストレス刺激に対して活性化する神経細胞（ニューロン）が存在する脳領域の外側手綱核に着目し、ラットを用いた実験で、血液循環応答を生成する神経機構について調査しました。外側手綱核を活性化すると血圧や心拍数が変化します。一方で、脳内の神経伝達物質であるドーパミンによる神経伝達を阻害すると、外側手綱核を活性化させた時に生じる血圧や心拍数の変化が抑制されました。さらに、外側手綱核のニューロンからの情報を受け取る腹側被蓋野の活動を薬剤で抑制した場合にも、外側手綱核の活性化によって引き起こされる血圧や心拍数の変化が抑制されました。以上のことは、外側手綱核の活性化による血液循環応答の生成をドーパミン神経系、特に腹側被蓋野にあるドーパミンを放出する神経細胞（ドーパミンニューロン）が仲介していることを示唆しています。

今回の研究成果を踏まえ、ストレス時の血液循環を調節する神経機構の研究をさらに進めることで、ストレスによる行動の変化や生体の恒常性維持機構の理解が進むと考えられます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

小金澤 禎史 准教授

佐藤 優真 医学学位プログラム 博士課程4年次

研究の背景

生体は精神的なストレスを受けると、それに適応するために行動を変化させ（すくみ、闘争、逃避など）、ストレスに対処しようとします。行動の変化に伴い、生体内でもさまざまな生理応答が引き起こされます。例えば、血圧や心拍数の変化のような血液循環調節は、全身の血流量や代謝の変化に寄与するため、ストレスへの適応に重要な応答と言えます。

血液循環調節の中樞は脳の延髄にあります。この循環中枢によって自律神経系^{注1)}を介して心臓や血管の機能を調節することで、恒常性が維持されています。延髄の循環中枢は、他の多くの脳領域からの神経支配を受けます。ストレス下では、それに応答する脳領域が、延髄の循環中枢の活動を外部から変化させ、ストレス下での適切な血液循環調節に寄与しています。しかし、どのようなメカニズムでストレス時の血液循環を脳が調節しているのかは解明されていませんでした。

そこで本研究では、ストレス対処に関連する脳領域である外側手綱核^{注2)}と、その支配先であるドーパミン神経系^{注3)}を介したシステムに着目し、外側手綱核の興奮によって引き起こされる血液循環調節を生み出す神経機構を明らかにすることを目指しました。

研究内容と成果

麻酔を導入したラットを用いて、外側手綱核を電氣的に興奮させたところ、刺激中に血圧の上昇と心拍数の低下が観察されました。しかし、神経伝達物質であるドーパミンの受容体を全身性に阻害すると、外側手綱核を電気刺激により同程度興奮させても、血圧と心拍数の弱い変化しか観察されませんでした。ドーパミン受容体は5種類のサブタイプ（D₁からD₅受容体）からなることが知られています。薬剤によってD₁とD₅受容体を阻害した場合、D₂とD₃受容体を阻害した場合、D₄受容体を阻害した場合では、いずれも外側手綱核の興奮による血圧の上昇が抑制されました。

さらに、外側手綱核からの神経支配を受ける腹側被蓋野^{注4)}の活動を薬剤で抑制した場合には、外側手綱核の興奮による血圧の上昇と心拍数の低下が抑制されました。腹側被蓋野はドーパミンを放出する神経細胞のドーパミンニューロンが豊富に存在する領域であることが知られています。これらの実験結果は、ストレス下で外側手綱核が興奮すると引き起こされる血液循環調節にドーパミン神経系、特に腹側被蓋野が仲介していることを示唆しています。

今後の展開

本研究により、外側手綱核が血液循環調節を制御する神経機構の一部が明らかになりました。今後は、外側手綱核が制御する腹側被蓋野および中脳のドーパミンニューロンが、血液循環応答やそれに伴うストレス性の行動にどのように貢献しているか調査し、外側手綱核によるストレス時の血液循環調節の神経機構を明らかにしていきます。これらの研究は、脳による生体内のストレス適応システムの調節機構の解明や、ストレスを原因とする精神疾患の際にみられる自律神経失調症や循環器疾患の予防法・治療法の開発につながることを期待されます。

参考図

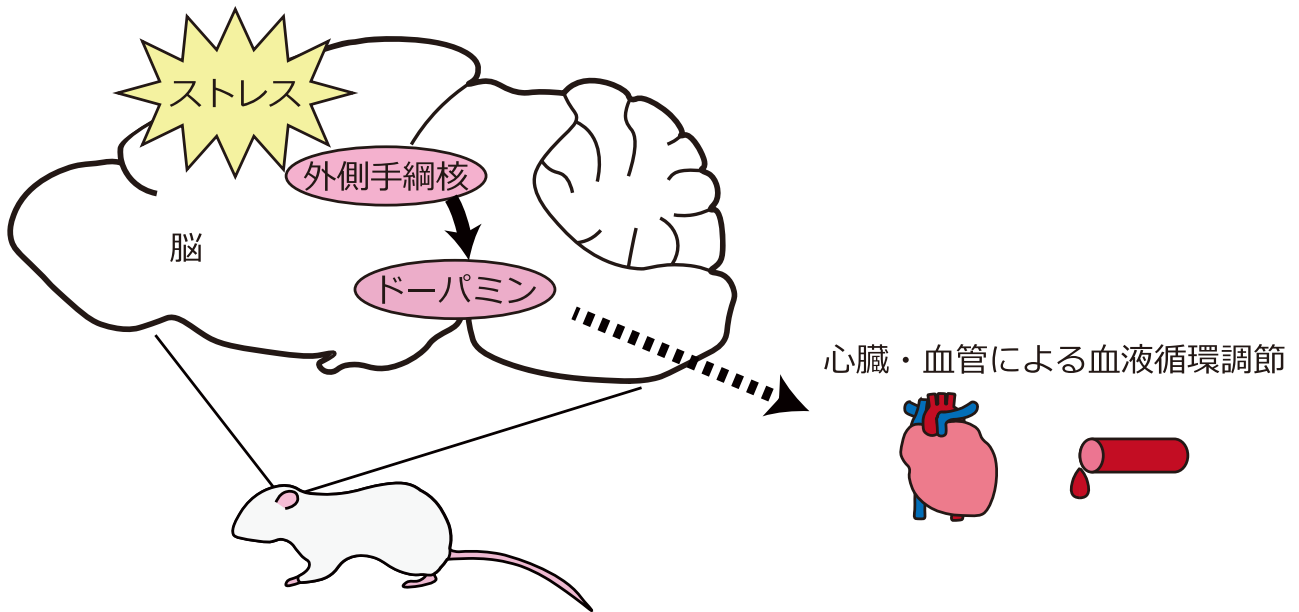


図 本研究の概要図

外側手綱核の興奮は、血圧や心拍数を変化させた。この血液循環応答の変化はドーパミン神経系、特に腹側被蓋野によって仲介されていた。

用語解説

注1) 自律神経系

血液循環や呼吸など、恒常性維持に必要な多くの機能を自律的に調節する神経系。主に交感神経と副交感神経で構成される。

注2) 外側手綱核

視床上部に存在する脳領域の一つ。ストレスに応答するニューロンが存在する。

注3) ドーパミン神経系

ニューロン同士が情報伝達するときに用いられる神経伝達物質の一つであるドーパミンとその受容体を介した神経伝達システム。ドーパミンニューロンはストレス下でその活動が変化することが報告されている。

注4) 腹側被蓋野

中脳領域の一つで、動機付けや学習、ストレスとの関連が報告されている。外側手綱核からの神経支配を受けている領域で、ドーパミンニューロンが多く存在している。

研究資金

本研究は、科研費による研究プロジェクト（19H03339, 22K19477, 24K22082）および JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2124）の一環として実施されました。

掲載論文

- 【題 名】 The dopaminergic system mediates the lateral habenula-induced autonomic cardiovascular responses (外側手綱核はドーパミン神経系を介して自律神経性血液循環応答を制御する)
- 【著者名】 Y Sato, M Matsumoto, T Koganezawa
- 【掲載誌】 *Frontiers in Physiology*
- 【掲載日】 2024 年 11 月 21 日
- 【DOI】 10.3389/fphys.2024.1496726

問合わせ先

【研究に関すること】

小金澤 禎史 (こがねざわ ただちか)

筑波大学医学医療系 准教授

URL: <https://www.md.tsukuba.ac.jp/physiology/t-kogane/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp