

## シリーズ

## ストレスチェックの基礎知識としての神経・内分泌および免疫反応

市丸 雄平<sup>1)</sup> 平林 あかり<sup>2)</sup> 東風谷 祐子<sup>3)</sup>

## Basic concepts before “Stress Check”

## 1) Autonomic nervous system, endocrine, and immune system interactions

Yuhei ICHIMARU Akari HIRABAYASHI Yuko KOCHIYA

## 1. ストレスチェックの義務化

厚生労働省が実施した平成23年の患者調査では、精神疾患の患者数は、宮城県の一部、福島県を除いて、約323万人と報告された<sup>1)</sup>。厚生労働省は今まで「がん：患者数152万人」「脳卒中：患者数134万人」「心臓病：患者数81万人」「糖尿病：患者数237万人」を「4大疾病」と位置づけ、重点的に取り組んでいたが、平成26年からは「精神疾患」を加えて「5大疾病」として医療計画に取り込み、対策を強化するように態勢を整えている。精神疾患の種類についても、約20年前までは、統合失調症が精神疾患としては代表的であるとともに患者数も多かったものの、最近では、うつ病、双極性障害、気分障害、不安障害などの患者数の割合が著しく増加している。職場における高度IT化、長時間労働、精神・物理環境が、労働者に対して大きなストレス源となり、うつ病患者、うつ状態の患者数を著しく増加させていることが要因になっているものと推測されている。また、本年2万5千人となった自殺者の多くは精神疾患に罹患していた可能性があり、さらに年齢別では15-39歳

までの死亡率の第1位を「自殺」が占める。その原因疾患としてはうつ病が挙げられている。これらを背景として、平成27年12月より労働者が50人以上の事業所では毎年1回、ストレスチェックをすべての労働者に対して実施することが義務付けられた。ストレスチェック自体は、アンケート方式であるため、労働者にその使用法を伝えておけば、労働者は結果としての情報が得られる。これをうけて、産業医は必要に応じて高ストレス者にストレスの意味、病態、予後について説明をしなければならない。

日本精神神経学会の精神保健に関する委員会は、ストレスチェック制度の課題として、厚生労働省に対して、“職場におけるストレスチェック制度実施に関する見解”を述べている(表1)。

表1：職場におけるストレスチェック制度実施に関する見解

1. 産業医の実地的な研修（模擬的面接による研修、ケーススタディによる研修等）の実施
2. 産業医を支援する精神科医の組織体制の確立
3. 産業医および産業保健スタッフの負担増に関する調査
4. 保健師等の配置を行う事業所への経済的支援
5. 高ストレスと評価された労働者の中で面接指導を希望しない労働者がいた場合、気軽に相談できるような体制の例示
6. 集団分析を踏まえた職場環境改善の好事例の共有化

(日本精神神経学会)

1) 東京家政大学家政学部栄養学科臨床栄養情報学研究室

2) 東京家政大学家政学部栄養学科臨床栄養情報学研究室

3) 東京家政大学家政学部栄養学科臨床栄養情報学研究室

さらに、ストレスチェックで高ストレス者に対しての面接指導は医師が面接を行い、ストレスその他の心身の状況及び勤務の状況等を確認することにより当該労働者のメンタルヘルス不調のリスクを評価し、本人に指導を行うとともに、必要に応じて事業者による適切な措置につなげる必要がある。この見解をふまえ、産業医・神経内科あるいは診療内科以外の医師を含め心理学者・カウンセラーの多くは、現時点におけるストレスの概念とストレスに関する解剖生理学あるいは病態（免疫、内分泌、自律神経）を知っておく必要がある。これらのことより、本稿では生体がストレスを処理する神経ネットワークと神経伝達物質の概略について報告する。

## 2. ストレスの概念

ストレスの概念は、カナダの内分泌学者ハンス・セリエによって生み出された<sup>2)</sup>。彼は、生体に侵襲が加わるとその侵襲の種類にかかわらず、非特異的な生体反応（副腎の肥大、胸腺の萎縮および胃十二指腸潰瘍）が生じることを見出した。それまでは、生体に侵襲が加わると、その侵襲に特異的に生体が反応することについて研究がなされていたが、どのような侵襲でも同じような生体反応が生じる系が存在することを見出し、「汎適応症候群（G.A.S.：general adaptation syndrome）」と呼んだ。

ストレスを引き起こす刺激はストレッサーと呼ばれる。ストレッサーは物理的、化学的、生物学的因子および社会・心理学的因子に分類することができる。現代社会で問題化されているのは社会・心理学的因子であり、家庭・交友関係および職場環境などが主因子とされる。ストレッサーによる生体反応として視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA）、交感神経-副腎髄質系（SAM）および免疫系が駆動される。これ

らの駆動は、種々の経路を経て再び中枢に入力され、中枢のネットワークではストレッサーの強さおよび生体障害の持続時間等に対応し、適切に反応が実行される。反応系において、遺伝・エピジェネチクスあるいは代謝性変化も背景として加わる。この実行系を駆動するものは生体から産生される化学物質である。ストレスに関与する神経ネットワーク（信号処理・ストレス処理神経網）では神経伝達因子としてセロトニン、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、さらには免疫系で作られるサイトカイン、腸管ホルモンなどが関与している。これらの因子は化学物質を介在して相互に影響を及ぼしている。具体的には自律神経系と免疫系、自律神経とホルモン系、ホルモン系と内分泌系に分類される<sup>3)</sup>。ストレス反応は日内リズム、年内リズム、加齢などにより修飾されている。さらにストレスの概念は、細胞、細胞内小器官にも拡張して用いられ、小胞体ストレス、糖化ストレス、ミトコンドリアストレスの呼称のもと細胞・分子・遺伝子レベルでも検討されている。

### 2.1 ストレスの経過

ストレッサーによる刺激後、生体は時間経過により反応様式を変更するが、一般的に、警告反応期（alarm reaction：ショック期、反ショック期）、抵抗期（the stage of resistance）、回復期あるいは疲憊期（the stage of exhaustion）に分類される。ストレスによってひきおこされた、生体系の乱れを生体反応が変化することで復元することをアロスタシスと呼ぶ<sup>4)</sup>。

#### 2.1.1 警告反応期

ショック期と反ショック期に分けられる。急にストレッサーに見舞われたショック期では、

副腎皮質の顆粒が減少する。血液中のグルココルチコイドの減少が見られ、血糖および血圧が低下するとともに、生体の抵抗力が極度に低下する。胃は貧血状態となる。この状態では副腎皮質ホルモンの低下が見られる。この反応に要する時間は、急性ストレスでは、ストレスの種類にもよるが、約1日程度である。

反ショック期になると、脳下垂体・副腎皮質ホルモン系が働き、HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Pathway) 系では下垂体前葉より分泌されたACTH (adrenocorticotropic hormone) が、副腎皮質に作用し、グルココルチコイドが分泌される。体温・血圧・血糖値などは上昇し、生体の抵抗力は高まる。また交感神経機能も亢進し、副腎髄質からのエピネフリンの増加と共に、脈拍増加、血管収縮、脾臓の縮小、グリコーゲンよりグルコース (糖新生) への転換、気管支拡張が認められ、いわゆる逃走・闘争反応を示すようになる。

### 2.1.2 抵抗期

下垂体・副腎皮質系の機能が正常化し、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドの分泌が増加する。視床下部では成長ホルモン放出因子、甲状腺ホルモン放出因子の分泌も増加する。自律神経系では交感神経・副交感神経機能が回復する。ストレスが繰り返し作用し続けてもそのストレスに対して安定した状態となる。この自律神経および、内分泌系の反応には、視床下部の室房核の関与が大きく、視床下部よりコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) が、副腎皮質よりグルココルチコイドが分泌される。栄養学的にはこれらのホルモンの作用で蛋白質が分解されて、アミノ酸より糖が作られる (蛋白質の負の出納)。副腎髄質からは、エピネフリン分泌が亢進し、肝臓のグリコーゲンが分

解されてグルコースとなる。脂肪組織では、脂肪酸がエピネフリンによって活性化されたホルモン感受性リパーゼの働きで分解され、エネルギーが補充される。ストレスに対する対処能力 (レジリエンス) が高いと回復期に移行しやすい。レジリエンス機構には、胎児、幼少期、青年期のストレス経験が関与することが多い。

### 2.1.3 回復期・疲憊期

蛋白質の同化作用がおこると、筋肉の蛋白質、脂肪組織の体脂肪も回復する。一方、強力な、しかも長期に及ぶストレスによって、ストレス反応が限界に達し、再び血圧、体温、血糖値が低下し、体重も減少し、生命に危機状態となる。長期にわたるストレス状態で、生体は疲憊とともに、危険な状態となる。

## 2.2 ストレッサー

### 2.2.1 生物・物理・化学的 (生体外因子) ストレッサー

外因性ストレスは物理・化学・生物学的ストレスに分類することができる。物理的因子としては、温度、光、放射線、湿度、気圧、放射線などに細分類することができる。このような物理的なストレスは、古代では身体のみならず社会生活に重篤な影響を与え、それまでは繁栄していた都も廃墟 (乾燥による、生存困難など) と化している。化学的ストレスとしては、たばこ (ニコチン)、アルコール、カフェイン、麻薬、排気ガス、有毒ガス、などの因子があげられる。とくにアルコール、麻薬は脳内とくに中脳腹側被蓋部のドーパミン濃度を増加させる。また、今日では、ヒトの作り出した無機物あるいは有機物、農薬が環境を汚染し、食物連鎖の結果、ヒトに大きな影響を及ぼしている。生物学的因子としては、細菌、真菌、ウ

ウイルス、寄生虫、有害動物などを挙げるができる。生体外のストレスは五感（嗅覚、視覚、聴覚、味覚、皮膚感覚（温痛覚、触覚、振動覚））で感受された電気信号が、中枢神経系に情報伝達される。体性感覚で、生体に直接的に危険性を知らせる信号は温痛覚である。身体に対する直接的な刺激により、炎症が誘発される。炎症では痛み、熱感、発赤、腫脹および機能の脱落が特徴的所見である。

### 2.2.1.1 神経系からのストレス入力

感覚器からの信号は、中枢神経系に伝達されるが、この過程で様々な情報の修飾が行われる。

#### 2.2.1.1.1 ポリモダル受容器による侵害物質の受容

皮膚感覚で、一般に“温痛覚”は“生体侵害的”であり、“さわる・なでる”などは生体非侵害的な反応をもたらす。前者の刺激で生体逃避反応、後者では接近反応を示す。この中で、痛みに関しては、化学伝達物質、受容体、伝導路、中枢制御にいたるまで詳細に検討されている。痛みは、生体内物質、発痛誘発物質および外因性（起炎）物質が、神経の疼痛受容体を刺激することにより誘発される。内因性発痛物質として、ブラジキニン、水素イオン、ヒスタミン、セロトニン、アセチルコリン、ロイコトリエンなどが挙げられる。これらの物質に対してそれぞれに対応する細胞受容体が存在する。例えば、ブラジキニンはB1、B2受容体が対応している。これらの信号はTRPV1（Transient Receptor Potential Vanilloid 1）などの受容体によっても感受され、侵害受容体において活動電位が発生する<sup>5)</sup>。この侵害受容体における信号は、A $\delta$ およびC線維によって中枢に情報が伝達される。

#### 2.2.1.1.2 後根神経節細胞（Dorsal Root Ganglion）

刺激されたC線維からの信号は後根神経節細胞（dorsal root ganglion：DRG）に伝達される。後根神経節では、神経ペプチドが合成され、C線維内を逆行性に末梢のポリモダル受容器へ輸送される。つまり、ポリモダル受容器からは、神経ペプチドが軸索反射として組織に遊離される。これらの物質は、血管拡張（皮膚発赤、血流増加）、平滑筋収縮（気管支収縮、気道収縮）、血管透過性亢進（血漿蛋白漏出、粘膜浮腫）、粘液分泌亢進等の炎症反応を誘発する。軸索反射あるいはポリモダル受容体より分泌された物質は、免疫細胞であるリンパ球、マクロファージ、肥満細胞に作用する。このマクロファージ、肥満細胞は神経成長因子（NGF）を遊離する作用がある<sup>6)</sup>。NGFはポリモダル受容体であチロシンキナーゼAを刺激し、NGFとTrKAはDRGに逆行性に伝達する。TrKAを有するDRGにはBDNF（Brain Derived Neurotrophic factor）含まれる。ここで、BDNFは脊髄後角に信号を伝達している。

#### 2.2.1.1.3 脊髄後角（Dorsal Horn）

後根神経節からの信号は主にA $\delta$ 、C線維を介して、脊髄後角に伝達される。A $\delta$ 線維は、中枢神経に高速（12-30m/sec）に伝達され（新脊髄視床路）、視床を介して痛覚の弁別的（痛みの強さ、部位）認識を行う。一方、C線維は無髄神経であり、神経伝達速度は遅い（0.5-2m/sec）。C線維からの信号は、延髄、中脳の網様体（脊髄視床下部路、脊髄網様体路、脊髄腕傍核路、脊髄青斑核路、脊髄中脳路）、さらに大脳辺縁系に伝えられる。投射された神経核では、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンなどの多くの神経伝達物質が産生されるとともに上

位ニューロンに情報が伝達される。

### 2.2.1.2 ストレッサーに対する中枢神経系での情報処理

痛みの神経伝達物質をはじめとして、ストレッサーは脳の様々な部位（ストレス対応神経核群）を刺激する。Immediate early geneの産物であるFos蛋白質の発現により、大脳皮質、前頭前野、視床、視床下部、中隔野、腹側歯状回、扁桃核、視床下部（室傍核・視索上核、腹内側核、背内側核、弓状核、視床下部外側野）、海馬、中心灰白質、青斑核、縫線核、延髄弧束核の神経がこれらのストレス刺激で活性化されることが示されている<sup>7)</sup>。これらの痛みに対応した神経核で、青斑核（Locus Coeruleus）はノルアドレナリンを分泌し認知能力、作業能力を高める<sup>8, 9)</sup>。

### 2.2.1.3 ストレッサー情報の意味づけと条件づけ

中枢神経での信号処理において、生体は情報の意味付け、情報処理の優先順位、処理方法の決定をおこなう。処理の意味付けについては、先験的な情報あるいは経験さらに同時に入力された情報により決定される。このなかで、進化の過程で得られた情報は、神経ネットワークのなかに情動記憶として形づくられ、運動神経による反応系も子宮内環境あるいは先験的に決定されている。脳幹には、記憶に相当する回路がないため、脊髄・脳幹では先験的に獲得している情報処理系でストレスに対応するために、一般的には後天的経験、思考・学習、記憶の介在を許さない。一方、大脳辺縁系には、可塑性に富む神経ネットワークが存在する。ここでの情報の価値決定の原理は、獲得された判断様式で食（好ましい）と被食（嫌である・好ましくない）

い）、快・不快、逃走・闘争すべきかを判定し、より合目的（自己あるいは集団にとって）な対応を行う。進化的には、①脳幹・間脳・大脳基底核系による本能行動、②大脳辺縁系（扁桃体・海馬・帯状回）による情動行動<sup>10, 11)</sup>、③大脳新皮質系による理性行動に分けることができる。ヒトはこの3系統を巧みに使い分けるとともに、創造的行動を行っている<sup>10, 11)</sup>。

大脳辺縁系はストレス反応において重要な働きをしている。例えば、脊髄視床路からの痛み刺激は扁桃核の活動を亢進させ、痛み刺激よりむしろ不安・嫌悪、恐怖感という情動に意味の変換（テコーディング）がなされ、条件恐怖の獲得、固定、表出を行っている。これに視覚条件が加わると、条件反射により見たものが恐怖のネットワークに信号を送り、最終的には考えたのみでも恐怖に連なる（条件反射）ものと推測される。

### 2.2.1.4 ストレス関連神経核と視床下部

内外環境からのストレッサーは弧束核や尾核延髄腹外側野、縫線核、青斑核、結合腕傍核、中脳周囲灰白質、扁桃核などを次々に興奮させ、それぞれの核からの信号が種々の神経伝達物質を介して視床下部室傍核（PVN：paraventricular nucleus）に信号を投射している。また、免疫系から放出されたサイトカイン、さらには、日内リズムの中枢である視交叉上核の信号も室傍核に投射している<sup>12)</sup>。室傍核では、延髄の自律神経の中枢に神経路を介して情報を投射している。副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）が分泌され、視床下部門脈系より、視床下部におけるプロオピオメラノコルチン（POMC）の分泌刺激を行う。POMCは分解され、その一部は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）となる。ACTHは副腎皮質を刺激して、糖質

コルチコイドおよび鉱質コルチコイドを分泌するが、鉱質コルチコイドの主な因子はアンジオテンシンⅡである。糖質コルチコイドは、視床下部室傍核および脳下垂体に働きかけ、CRH分泌およびACTH分泌を抑制する（ネガティブフィードバック）。CRH自体は、CRH受容体を有するストレスに対応する神経核群を刺激して、その反応性を高める。

## 2.2.2 生体内部からのストレス

### 2.2.2.1 代謝系、循環器系、内臓器からの求心路

生体臓器より中枢神経系に伝達される情報も生体のストレス反応として取り扱うことができる。呼吸障害では低酸素・高炭酸ガス状態となり、直接あるいは間接的に脳幹を刺激する。急性の循環障害あるいは急性の脳虚血では、瞬時に意識が低下する。脳幹は意識を維持する機構を有しているため、すべての生体情報処理の最優先事項として反応する。また、脳のエネルギー消費は著しく、1日のブドウ糖消費量は100-140gであり、昼夜の差なく恒常的に利用されている。血糖の低下は、視床下部で感知される<sup>13)</sup>。さらに、急激に低血糖に陥ると、臨床的には発汗や動悸、脱力感など交感神経症状のほか、意識消失あるいは昏睡状態になる。

### 2.2.2.2 圧受容体、血液ガス環境からの自律神経求心路

呼吸・循環の機能不全により、血圧異常、血圧ガスなどの内部環境が異常となるが、これらの信号は、大動脈受容体、頸動脈小体を刺激し、舌咽神経あるいは迷走神経求心路を介し、延髄弧束核に信号を投射する。

内臓には種々の受容体があり、内臓の機械的伸展、pH、ブドウ糖、脂質、浸透圧などの信

号を感受し迷走神経を刺激する。迷走神経の求心路は延髄の弧束核に伝達され、さらに扁桃中心核に情報を入力する。これは内臓感覚あるいは臓器感覚と見なされている。

呼吸中枢において炭酸ガス感受性が亢進すると、呼吸中枢の興奮が脳幹網様体を介して、青斑核に投射される。青斑核からのノルアドレナリンは視床下部に至り自律神経の交感神経系を興奮させ、末梢の交感神経がさらに興奮するようになる。パニック障害に、脳内不安物質とそれに関する感受性の違いがその原因として関与している<sup>14)</sup>。

### 2.2.2.3 内因性ストレスの脳幹での処理と伝達

消化管からの信号は、迷走神経あるいは舌咽神経を介することが多い。物質としては、胃から分泌されるホルモンとしてグレリンをあげることができる<sup>15)</sup>。消化管ホルモンでは、ガストリン、コレシストキニン、VIP、モチリン、サブスタンス P、ソマトスタチン、膵ポリペプチド、ボンベシン、ニューロテンシン、エンケファリン、TRH（甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン）およびACTH（副腎皮質刺激ホルモン）などが神経系に影響を及ぼすことが明らかにされている<sup>16)</sup>。

### 2.2.2.4 脳幹を中心とした自律神経の経路

中枢神経系においては、(1) 島、前頭前野、(2) 扁桃核、海馬、分界条床核、(3) 視床下部、(4) 中脳水道周囲核、(5) 結合腕核、(6) 青斑核、(7) 弧束核、(8) 延髄吻側腹外側などが、自律神経系の情報処理を担当する。

自律神経系は、末梢においては交感神経（アドレナリン、ノルアドレナリン）と副交感神経（アセチルコリン）に分かれるが、中枢では、

脳幹に無髄神経の神経細胞の神経核が脳幹の中央に沿って、左右2列並んでいる。これらは、A系列、B系列、C系列に分類される。A系列において、A8からA16神経まではドパミン活動神経系である。これら、ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンは、フェニルアラニンあるいはチロシンが代謝されることによって、産生される。

ドパミンを分泌する代表的神経がA10神経である。中脳腹側被蓋野(VTA)の神経群から、前頭眼窩野、前帯状回、扁桃核、海馬、前頭前野、側坐核、中隔核などでドパミンを分泌する。ドパミン系は報酬系に属し、気持ちを良くし、快感に誘う。人間の感情、ひいてはこころにとって重要な神経である。A10から側坐核への投射により、生体全体は快感が出現する報酬系が働くが、側坐核より放出されるGABA(γアミノ酪酸)は中脳腹側被蓋野(VTA)の働きを抑制する。この、ネガティブフィードバックにより、過度の報酬系の働き、過度のドパミン分泌は抑制される。ストレス反応のときにCRHの作用で、下垂体前葉でプロオピオメラノコルチンが分解されて産生されるβエンドルフィン、A10神経系のGABAニューロン(γアミノ酪酸：神経抑制系神経伝達物質)を抑制し、A10でのドパミン産生が促進する。このため、多幸感、快感が出現する。また、知的活動・創造活動の中核である前頭連合野から中脳腹側被蓋野に至る神経路では、グルタミン酸を分泌してドパミン分泌を促進する。つまり、苦悩としてのストレスで視床下部室傍核から放出されるCRHが、下垂体前葉を刺激することにより生産されるプロオピオメラノコルチンはβエンドルフィンに分解されることにより、A10を介して、側坐核を刺激し歓喜にいたる。A8からA15神経までのドパミンで活動する神経の

働きの総合によって、感情、愛情といった人間の情動系がつくられる。前頭前野に対して、ドパミンが過剰に分泌されると、幻覚あるいはパラノイア(被害妄想、誇大妄想、攻撃性、自己中心)などの症状が出現するようになる。統合失調症の陽性症状として、日常生活での幻覚・幻聴・妄想が挙げられている。

また、A9神経系は中脳黒質緻密部から線状体に向けて、ドパミンを送り、体は自然な動きを創出する。黒質の変性によりドパミン産生が低下すると、線状体の機能が低下し、パーキンソン病にみられる固縮・振戦・無動などの症状が現れる。一方、同じA系列の神経のうち、A1からA7神経で合成される物質は、ノルアドレナリンである。その代表的神経核はA6神経系(青斑核)でヒトの意識状態を覚醒に導く。睡眠においては、レム睡眠に関与しているものと推測されていたが、青斑核腹側部の関与が大きいものと推測されている。また、A2神経系(弧束核)は迷走神経の求心路信号を入力する神経核であり、内臓に生じた感覚の処理を行う。

C系列の神経ではアドレナリンが合成され、各種の刺激により分泌される。アドレナリンは恐怖を感じたときに、急激に分泌される。アドレナリンは脳よりも副腎髄質で大量に分泌される。この神経系の働きで呼吸、循環、代謝の促進など、身体活動に適した反応が行われる。

B系列は、いわゆる睡眠と覚醒に関連する。B系列の代表的神経核は縫線核であり、セロトニンの分泌により、A系列の作用は抑えられる。セロトニンはトリプトファンから合成される。ストレス時には睡眠障害が初期に出現することが知られているが、セロトニン分泌の低下は“うつ病”と関連性がある。

したがって、精神疾患がこれらのA、B、

C系列の神経活動のアンバランスにより生じている可能性は否定できなくなっている。その他、脳幹および視床下部には種々の神経伝達物質を産成する神経核が存在する。結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus) はヒスタミンを含有する神経細胞が存在し、この働きで、交感神経系が活性化され、覚醒、体熱産生に関与する。したがって、抗ヒスタミン薬の作用で眠気が起こる。口腔から三叉神経中脳路核を介した信号は結節乳頭核を經由して、視床下部腹内側核を刺激する。視床下部腹内側核は満腹中枢として、摂食の調節を行っている。

#### 2.2.2.5 視床下部を中心とした自律神経の経路

ドパミン神経、ノルアドレナリン神経、アドレナリン神経は視床下部に投射する。視床下部室傍核は、ホルモン (HPA) 系に作動するとともに、SAM系を刺激する。SAM系の中脳路として、RVLM (Rostral Ventrolateral Medulla : 延髄腹外側頭側領域) を介して自律神経系を支配する。RVLMからは脊髄中間外側核を介して、末梢の交感神経に信号が送られる。延髄の弧束核からはRVLMを抑制し、迷走神経を興奮させる信号が発信される。

#### 2.2.2.6 免疫系入力信号

生体防御機能としては、自然および獲得免疫系 (細胞および体液性免疫、リンパ節、胸腺、白血球など) が対応する。自然免疫は皮膚、呼吸・腸管粘膜、泌尿器などに存在し、物理・化学・生物学的反応を示す。非特異的刺激に対しては、自然免疫系が作動する。自然免疫系の反応として、呼吸器では咳・痰、消化器では嘔吐、下痢、尿路系では排尿などがあげられるが、侵害受容体での化学反応も自然免疫に属す。獲得

免疫系では、MHCI (major histocompatibility complex I) が自己と異なる系に対して、獲得免疫系が作動する。マクロファージは、異物を発見し、ヘルパーT細胞に抗原を提示する。ヘルパーT細胞は種々のサイトカインを放出し、細胞性・体液性免疫反応を開始する。侵害受容体が刺激されると、多くの免疫系サイトカイン (インターロイキン、GM-CSF、TNF- $\alpha$ ) が免疫担当細胞から放出される。免疫・炎症の過程で産生されたサイトカインは、免疫細胞のみならず自己細胞、周辺細胞、遠隔の細胞に働きかけ、その影響は中枢神経系に及ぶ。これらの物質は中枢神経のストレスに反応する神経核 (例えば、青斑核) を刺激する。青斑核からは、ノルアドレナリンが分泌され視床下部を刺激する。

#### 2.2.3 ライフステージとストレス

ヒトにおいては、子宮環境から子宮外の環境に移行する出生は最大のストレスである。人生第2のストレスは“死”あるいは“自己の死の必定性”に由来する予感・不安である。修証義の第1章総序の冒頭に「生を明らめ、死を明らめるは、仏家一大事の因縁なり」とある。ヒトは生を受けてから乳児期・幼児期の苦痛あるいは、ストレスの出来事は殆ど記憶していないと思われるが、各種ストレスに対しては少なくとも間脳系・大脳辺縁系で反応する。中枢神経系において、脳幹では生きていること (反射・調節) を、間脳および大脳辺縁系はたくましく生きてゆくこと (本能行動、記憶情動行動) を、そして新皮質系はうまく (適応)・よく (創造) 生きてゆくことを保障する<sup>17)</sup>。

##### 2.2.3.1 胎児期

胎児期の行動は、新生児期から乳児期へと一

連のものとして考えられている。また、「生得的」に得られた神経ネットワークも、子宮環境が胎児に影響を与えて作られているものと考えられるようになってきている。胎児の胎芽期の在胎20週には、胎動の運動パターン形成は出現している<sup>18)</sup>。また、運動パターン形成に必要な神経細胞の発生・分化、神経細胞の移動、シナプス形成、グリア細胞の発生、髄鞘化など、神経ネットワークに必要な細胞は胎児期初期および中期にほとんど完成している<sup>19)</sup>。

ストレス反応性は胎児期にも存在し、ラットの実験では、母親にストレスを与えると、胎児のACTHおよびコルチゾールが増加する。コルチゾールは出生において肺胞第Ⅱ細胞より分泌されるサーファクタントを放出させる重要なホルモンである。胎児期に限られた容積の子宮内で胎児の成長が進むと、胎児にとって物理的な拘束ストレスとなりうると推測される。すなわち、子宮内のストレスあるいは分娩のストレスはコルチゾールの分泌、さらにはサーファクタントの分泌を増加させて、生後の空気環境で肺が膨張するのを約束しているものと推測される。

分娩に続く出生においては、羊水が排泄されるとともにサーファクタントにより肺の表面張力が低下すると、空気を取りこみ肺での呼吸が可能になる。このとき、“泣く”ことが、呼吸を始めるのに重要なきっかけとなる。また、分娩直後に新生児が泣くということは、母親をはじめ親族にとっては、大きな“喜び”となる。

### 2.2.3.2 新生児・乳児

新生児には、胎児期に獲得した多くの機能を引きついでいる。この時期には多くの反射活動と意識状態が加わり、意思によるいわゆる随意運動となる。たとえば、把握反射は把握運動と

なる。Moro反射は“抱き運動”となる。この基本は自己の生存を守ることであり、エネルギーの確保をしての食欲中枢あるいは食物摂取および排泄行動、さらには睡眠と覚醒は密接に関連した協調行動である。本能による欲望が満たされなければ乳幼児は覚醒し“泣く”、欲望が満たされれば睡眠とともに“泣き止む”。新生児微笑あるいは、アルカイクスマイルがでるのは、2か月ころからである。この原始的情動は快感と不快感より構成され、大脳辺縁系が関与している。

新生児は、空腹時、あるいは痛みがあると覚醒し泣く。成長すれば、母親がいない時に泣く。これには、母乳がないことによることもあるが、1歳前後になると、母の不在が泣くことの原因となる。また、母子分離が脳のネットワークを司る神経系の多くの神経伝達物質受容体にも影響を与えている。例えば、ラットにおいて母子分離状態が続くと、海馬、視床下部および大脳皮質のコルチゾール受容体が減少し、ネガティブフィードバックの反応が減少する。このことにより、コルチゾールの制御が低下し、ストレスに当たっては、過剰のコルチゾールが分泌されるようになる（ストレス過剰反応）。入力情報が、自己の存在に有益であれば、喜または楽の判定を行い、“不快”あるいは有害であれば、怒り悲しむ反応を呈す。乳児期では、母子分離、食の欠乏はストレスの根源となっている。

幼児期・学童期・思春期になると、ヒトとヒトの関連性が出てくる（社会脳）。とくに幼児期には、母子分離、親の表情欠如あるいは親との交流の欠如は大きなストレスである。社会脳の欠如により、“自分の考え・感情をうまく伝えられない”、“相手の言う言葉が理解できない・誤った解釈をする”ようになる。社会的ストレスサーとしては、“いじめ”、“仲間はずれ”、“親

兄弟・友達の関係異常”などがあげられる。思春期では、不登校、やせ願望、異性との関係、拒食症などがあげられる。

### 2.2.3.3 成人期

成人期になると、自立、独身、結婚、嫁姑問題とともに、就職あるいは職場がストレスとなる。とくに政治・経済・社会的ストレスは、成人期においては大きな位置を占める。第二次世界大戦後まもなく立ち上がった当時の日本の会社組織は、信頼と親密で水入らずの労使関係であった。また、社会・経済においても、地縁・血縁からなるゲマインシャフト的結合体であった。日本の伝統的社会的構造では、労使が運命共同体的関係で成立していた。ヒトとヒトの協調性においては“和”を重んじ、自己主張よりも、むしろ全体の雰囲気、および周囲のヒトに気を使うことが必要とされ、全体の流れ・空気を重んじ自己の意見を述べることはさしひかえることが多かった<sup>20)</sup>。大勢が集まる場でも議論することはなく、そのために議論下手で、人々が議論していると、周囲では、心配して成り行きを見守り、論争することによりお互いが“気詰まり”を感じる精神背景ができあがったものと推測される<sup>21)</sup>。つまり、このような精神構造で日本人は、社会への協調性が規範となり、ときに“自己の信念・独立性”が代償・犠牲となった。この考え方は、農耕社会において、共同生活を基本とした社会に特有である。一方、遊牧・騎馬民族では、“個”の考え方が定着している。しかし最近、世界は小さくなった。日本人は、考え方の異なる異民族と相手をしなくてはならなくなった。今日のグローバル社会において、欧米にみられる論理的・契約を主軸とするゲゼルシャフト的な社会・経済構造は日本の企業にも導入されはじめた。ここでも、日本

人は欧米人に議論・交渉で後れをとるようになった。グローバル化、IT化の進行下では、ゲゼルシャフト的社会的構造をとりいれざるを得なくなった。ゲゼルシャフトの共同体においては、会社におけるヒトとヒトの関係は、商品化され、実用主義的合理主義、成果主義、人為的、機械的で、互いに相手を手段とする契約関係で成り立っている。問題があれば、裁判で訴える。経済・お金で社会問題を処理していく。ここで、労働は売買の対象となり、次第に雇用形態は、終身雇用制から、必要に応じて解雇することが可能な臨時雇用化（非正規社員化・嘱託化）されるようになった。さらに、リーマンショックに代表される経済環境の急激な変化により、会社が倒産あるいは負債が増加した。人員整理などにより、労働者において一瞬先は闇であり、欧米における即時解雇という状態を目の当たりにした。これらを背景として、日本の職場では、終身雇用制が崩壊し、経験の少ない労働者の増加（嘱託職員）、労働代行の困難、単位時間あたりの仕事効率の低下が個人の責任に帰せられるようになった。嘱託職員は技術を覚えると同時に、雇用期限に近くなると新しい会社を探さなければならない。自分が培った技術は生かせないことも多く、希望のない雇用形態が自己の将来設計に浸潤していった。このことは企業にとっても損失であり、技術・会社独自の知恵の継承を欠くことになった。さらに、会社の運営にコンピュータが導入され、IT技術が必要な現場では仕事効率の悪い労働者、コンピュータ技術・能力の低下している労働者は、単位時間あたりの仕事効率が劣化しているため、ビッグデータの事務処理においては、同じ仕事をヒトがするには、多くの時間を必要とするようになった。コンピュータ技術の無い労働者は、会社にとって必要性が低い存在となった。つまり、

ITとグローバル化により、労働者は疎外されるようになった<sup>22)</sup>。

今後、裁量労働制に伴う過重労働が増加すると、労働者の精神的・肉体的不安は過度のものとなり、雇用システム的に大きな改革が必要となるであろう。また、グローバル化した社会では、世界を相手にした経済活動が導入され、時差の関係上日内リズムを無視した深夜作業も増加している。

ゲゼルシャフト的社会では、中間管理職においても、年齢・経験を価値として取り扱われるようになった。ゲマインシャフト共同体の日本において、「先輩」、「年功序列」の考え方は、上下関係をつくり「上意下達」命令の伝達を容易にし、例えば会社にあっては、精神的に優位性を保つための有用な手段であった。しかし、コンピュータが事務作業の主体となり、その技術が会社に浸潤しはじめたのはこの20年に満たない。また、コンピュータソフト、ネットワーク技術、スマートフォンは日々進歩している。この時点で、会社・事務部において、50歳代以上ではコンピュータ技術に精通している管理者は少ない。コンピュータシステムが導入されて、そのマニュアル・技術を覚えるにしても、いわゆる「部下」のほうが理解度および習熟度が速いことが多く、コンピュータ知識における上下関係の逆転が起こり、仕事効率を主軸とした考え方においては、中間管理職の経済産生能力が劣化するとともに早期退職勧告も相まって、精神状態が圧迫され疲憊状態となっている。ここにおいて、労働者・中間管理職とも、高度のストレス状態となっている。

さらに経済の主体がグローバル化・IT化すると、一日中コンピュータの前に座り座業、眼精疲労、腰痛・肩こりも若いときから出現し、東京の通勤時間を考慮すると、朝食抜き・昼食

少量、夕食を摂取して、睡眠障害も祟り、多くの労働者はビタミンドリンク、カフェイン、サプリメントで生きている今日となってきている。労働者の多くはメンタルチェックをしなくても疲れていることが明らかで、社会経済の変化がもたらす精神的ストレスは強度である。

#### 2.2.3.4 老年期

老年期になると、退職、生活習慣病、介護、配偶者の死など多くの問題が出てくる。退職にあたり、高齢者の家庭における経済的優位性は終焉をつける。多くは、貯金と年金で経済性を保つ。さらに身体能力も劣化し多くの生活習慣病に見舞われる。認知症等の精神神経疾患の増加とともに、ついには、がん、寝たきり状態、孤独死に対する不安など多くのストレスに取り囲まれた生活となる。

### 2.3 ストレス伝達系の相互作用

#### 2.3.1 自律神経系と免疫系の相互作用

骨髄およびリンパ組織は自律神経の支配を受けている。自律神経系は、リンパ節に作動し、エピネフリン、ノルエピネフリン、NPYを分泌する。これらの物質は、リンパ球、マクロファージ、その他の免疫細胞を刺激する。この結果、抗体、サイトカインの産生が増加する<sup>23, 24)</sup>。一方、IL-1 $\beta$ の受容体は、中枢神経系に存在し、IL-1 $\beta$ の室傍核局所注入で、交感神経系機能が亢進する<sup>25)</sup>。経頸静脈TNF- $\alpha$ 投与により、交感神経活動が亢進し、室傍核および延髄吻側腹外側野の神経放電が増加する<sup>26)</sup>。PGE<sub>2</sub>も室傍核および延髄吻側腹外側の神経信号を増加させ、視床下部・下垂体・副腎皮質経路の活性化をもたらす<sup>27)</sup>。

### 2.3.2 内分泌系と免疫系の相互作用

視床下部室傍核ではCRHを分泌するが、免疫細胞自体にも影響を及ぼしていることが明らかにされ、免疫担当細胞による炎症の前駆物質放出の亢進作用があるとともに、ATP-binding cassette transporter-1 (ABCA1) の抑制を行っていることが明らかとなり、ひいては、コレステロール代謝の異常を引き起すために、泡沫細胞が増加している。このことより、CRHはマクロファージを介した動脈硬化の誘因ともなっていると推測されている<sup>28, 29)</sup>。

免疫系サイトカインは、内分泌系ストレス伝達系に強力な作用を演じる。IL-1、IL-6はHPA系の全てのレベルに働きかける<sup>30, 31)</sup>。このように、CRHは免疫細胞に働きかけるとともに、サイトカインは中枢神経系に影響をあたえる。IL-1は、等電点よりIL-1 $\alpha$ とIL-1 $\beta$ に分類されている。IL-1 $\alpha$ の前駆体はカルパインにより活性化されてIL-1 $\alpha$ が産生され、IL-1 $\beta$ の前駆体は、カスパーゼにより活性化されIL-1 $\beta$ となる。これらIL-1の産生は、リポポリサッカライド (LPS)、TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子 $\alpha$ )、ヘルパーT細胞の作用により、おもに、単球系細胞 (単球・マクロファージ・樹状細胞、ミクログリア) において産生が増加する<sup>32)</sup>。IL-1 $\beta$ を脳内に注入すると、脾臓交感神経の活性化され、その結果として脾臓NK細胞活性が低下することが示された。つまり免疫力が低下する<sup>33)</sup>。このことより、中枢でのサイトカインは中枢の自律神経を介して、末梢の免疫系に影響する。

### 2.3.3 自律神経系と内分泌系の相互作用

視床下部は視索前野、脳室周囲帯、視床下部内側、視床下部外側に大別される。視床下部脳室周囲に存在する室傍核は自律神経系と内分泌

に代表されるストレス反応の中核的存在である。下垂体前葉からのACTH分泌を刺激するCRHは、視床下部室傍核の内側部である小細胞領域に局在する神経分泌ニューロンで産生され、下垂体門脈系により下垂体前葉を刺激する。大細胞領域ではオキシトシン、バゾプレッシンが合成され下垂体後葉に送られる。また、小細胞部では、弧束核 (NS)、腹側延髄 (VLM) および脊髄中間外側核 (IML) に自律神経に関する情報を発信する。室傍核への入力系として、扁桃核、視床下部外側系、視床下部内側など多くの核あるいはサイトカインより情報が伝達される。これらの情報は、自律神経および内分泌を同時に作動させる。

### 2.3.4 小胞体ストレス・酸化ストレス・糖化ストレス

#### 2.3.4.1 小胞体ストレス

ストレスの概念は、細胞にも適応され、小胞体ストレスでは、小胞体がタンパクを合成するのを障害する。また熱エネルギーがたんぱく分子の振動を誘発したたんぱく質の立体構造を変える。このとき熱ショックたんぱく質 (HSP: heat shock protein) の合成が誘導される。さらに、細胞内蛋白分解あるいはアポトーシスの概念にもストレス反応という概念が用いられるようになった。

#### 2.3.4.2 酸化ストレス

酸化ストレスでは、生体の酸化と抗酸化のバランスが崩れ、酸化に傾いた状態で、細胞内では、DNA障害性にはたらく。活性酸素は酸化ストレスを増加させるが、活性酸素でもヒドロキシラディカルは酸化活性が強い。また、不飽和脂肪酸も酸化されやすく脂質ヒドロキシペルオキシドはタンパク質、脂質を変性させる。こ

のため、抗酸化物質（ビタミンC、ビタミンE）が必要となる。

#### 2.3.4.3 糖化ストレス

還元糖、脂質、アルコールが代謝されて、アルデヒド基がタンパク質と非酵素的に結合し、糖化最終産物（AGEs: Advanced Glycation End products）を生成する。さらに糖のみならず、尿毒症、果糖の過剰摂取、喫煙、睡眠不足はAGEsを増加させる。AGEsは細胞内受容体を活性化し、炎症性サイトカインの分泌を増加させる。また、AGEsは、AGEsの受容体であるRAGEに結合して、NADPHオキシダーゼ発現を亢進させる結果として、活性酸素の産生を亢進させ、酸化ストレスを産生させる。AGEsは血液の線溶系にも作動し、血管内皮細胞からのPGI<sub>2</sub>産生を低下させ、血小板の凝集能を高め、線溶を阻止するPAI-1（Plasminogen Activator Inhibitor）の産生を亢進させる作用を有す。

#### 2.3.4.4 サイトカインストレス

アディポネクチンは、AMPKを刺激することにより、GLUT4を細胞膜に移動させ、グルコースの細胞内取り込みを増加させる。このアディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、内臓脂肪が増加すると、その分泌量は減少する。また中枢神経系にも作用し、抗酸化作用と神経の保護も行っていることが示されている<sup>34)</sup>。

### 2.4 ストレスと中枢神経

ストレスはグルココルチコイド、CRH、自律神経さらには免疫系により、全身に影響を及ぼす。この対象臓器としては、中枢神経系（神経・精神）、呼吸器系、循環器系、消化器系、内分泌系、免疫系、血液異常などが挙げられる。

副腎ステロイドホルモンを長期間服用すると、記憶力・集中力が低下することが知られているが、実験的にもコルチゾールの長期投与により海馬の萎縮が認められ、ストレスが慢性化すると、長期間のコルチゾールの分泌および交感神経系の亢進がおり、神経系にも萎縮をもたらすことが推測されている。この結果、記憶のみならず、神経系の種々のネットワークの伝達性が劣化する。コルチゾール以外にも種々の免疫サイトカイン、アディポサイトカインなどの因子は、中枢神経系に影響を及ぼす。ストレスの神経・精神反応としては不安、情緒不安定、恐怖感、無気力、不登校、不眠、判断力の低下、睡眠障害、日内リズムの障害などが挙げられる。この結果として適応障害（不登校、入社拒否、ひきこもり）、PTSD、燃え尽き症候群、うつ状態、認知障害などの病態が出現する。このようにストレスに関与する自律神経・内分泌・免疫系より放出される各種ホルモンは、中枢神経系に与える影響が大きい。このことにより、中枢神経では神経あるいは神経ネットワークに影響を与え、脳内情報処理系の反応系が低下するものと推測される。

### 3. まとめ

ストレスチェックにあたって、ストレスが生体にどのような影響を及ぼしているのか、今回は神経ネットワークと神経伝達物質の面より考察した。生体は、生体内外のストレスに対して動的に平衡を保ちながら対応している。その対応に、内分泌系、自律神経系および免疫系を駆使している。従来のストレスの概念は、生物・物理および化学的ストレスによることが多く、たとえば季節変化に対しては衣・食・住を安定させることにより、対応を図ってきた。現在問題となっているのは、社会心理学的問題

である。社会のグローバル化により就業環境は著しく変化し、従来型の日本人の共同体、つまり、ゲマインシャフトシャフト的考え方では、現代社会に対応することが困難になってきた。これには乳幼児期からのストレス耐性を作る必要が喫緊の問題と考えられる。

今後、高機能ロボットが現れ、経済と社会はヒトの意思の届かぬものとなり、いわゆる“ヒト”は疎外され、どこから来て、今後どこに行くのか、何をなすべきなのかが、今後とも重要問題となる。前頭前野のはたらきで、従来は宗教、現代は心理学的アプローチより、ストレスに対応する術が試行錯誤的に行われてきた。なによりも、生体は前頭前野の働き視床下部の働きで、苦痛を貫通して喜びに至ることを先達の言動として残してきた。“山上の垂訓”、“般若心経”に示されている言葉、“Durch Leiden Freude?”（苦悩を突き抜けて歓喜に至れ：ベートーベン）などはホモサピエンスの叡智として発せられた教えでもあり、精神の歴史上の進化の過程で得られたものである。

人はDistressをEustressに変えることができた。この意味でDistressをむしろ、心の栄養と見なし、精神性レジリエンスを若いときに培うことはストレス社会を生き抜くために必要な神経ネットワークでもある。

## 参考文献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>
- 2) Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 138 : 32, 1936.
- 3) Blalock, J. E., A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol. Rev.* 69 : 1-32, 1989
- 4) Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen BS. The Darwinian concept of stress : benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 29 : 3-38, 2005.
- 5) Ho W. H., Ward N. J., Calkins D. J. : TRPV1 a stress response protein in the central nervous system. *Am J Neurodegener Dis* 1 (1) : 1-14, 2012
- 6) Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO. Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res* 91 : 467-76, 1992.
- 7) Senba, E. and Ueyama, T., Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. *Neurosci. Res.* 29 : 183-207, 1997
- 8) Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 493 : 99-110, 2005
- 9) Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system : modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42 : 33-84, 2003.
- 10) Pare D, Quirk GJ, Ledoux JE. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *J Neurophysiol.* 92 : 1-9, 2004.
- 11) Rosen JB. The neurobiology of conditioned and unconditioned fear : a neurobehavioral system analysis of the amygdala. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 3 :

- 23-41, 2004.
- 12) Jedema HP, Grace AA. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J Neurosci.*, 24 : 9703-13, 2004.
  - 13) Ono T, Nishino H, Fukuda M, Sasaki K, Muramoto K, Oomura Y. Glucoreponsive neurons in rat ventromedial hypothalamic tissue slices in vitro. *Brain Res.*, 232 : 494-499, 1982.
  - 14) 貝谷 久喜：脳内不安物質、ブルーボックス B1184 1997
  - 15) Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al : The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion. *Gastroenterology*, 123 : 1120-1128, 2002.
  - 16) Lydiard R. B. Neuropeptides and Anxiety : Focus on cholecystokinin, *Clin. Chem.*, 40 ( 2 ), 315-318, 1994.
  - 17) 時実 利彦：人間であること、岩波文庫、G124
  - 18) Prechtl H.E.R. Community of neural functions from prenatal to postnatal life (Clinics in developmental medicine), in *Spastics International Medical Publications*, London 1984
  - 19) De Graaf-Peters V.B. & Hadders-Alga, M.: Ontogeny of the human central nervous system : What is happening when? *Early Human Development*, 82, 257-266, 2006.
  - 20) テンニエス：杉之原寿一(訳)、ゲマインシャフトとゲゼルシャフト 純粹社会学の基本概念(上)、岩波文庫207-1.
  - 21) 高木 貞孝：脳を育てる、岩波新書 466
  - 22) F・パッペンハイム：栗田賢三(訳)『近代人の疎外』岩波新書 1960.
  - 23) Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems : the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.*, 52 : 595-638, 2000.
  - 24) Mignini F, Streccioni V, Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation. *Auton Autacoid Pharmacol.*, 23 : 1-25, 2003
  - 25) Shi Z, Gan XB, Fan ZD, Zhang F, Zhou YB, Gao XY, De W, Zhu GQ. Inflammatory cytokines in paraventricular nucleus modulate sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *ActaPhysiol (Oxf).*, 203 : 289-297, 2011.
  - 26) Zhang ZH, Wei SG, Francis J, Felder RB. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF- $\alpha$  in rat : the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 284 : R916-927, 2003
  - 27) Zhang ZH, Yu Y, Wei SG, Nakamura Y, Nakamura K, Felder RB. EP (3) receptors mediate PGE (2)-induced hypothalamic paraventricular nucleus excitation and sympathetic activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 301 : H1 559-1569, 2001
  - 28) Agelaki S, Tsatsanis C, Gravanis A, Margioris AN. Corticotropin-releasing hormone augments proinflammatory cytokine production from macrophages in

- vitro and in lipopolysaccharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun.*, 70 : 6068-74, 2002.
- 29) Cho W, Kang, JL, Park Y.M. Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Promotes Macrophage Foam Cell Formation via Reduced Expression of ATP Binding Cassette Transporter-1 (ABCA 1), *PLoS ONE*, 10 (6) : e0130587, 2015.
- 30) Silverman MN, Pearce BD, Biron CA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic- pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol.* 18 (1) : 41-78, 2005.
- 31) Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.*, 461 : 117-27, 1999.
- 32) Katafuchi, T., Take, S. and Hori, T., Roles of sympathetic nervous system in the suppression of cytotoxicity of natural killer cells in the rat. *J.Physiol. (Lond.)*, 465 : 343-357, 1993a
- 33) Katafuchi, T., Ichijo, T., Take, S., et al., Hypothalamic modulation of splenic natural killer cell activity in rats. *J. Physiol. (Lond.)*, 471 : 209-221, 1993b.
- 34) Guang Qiu, Ruiqian Wan, Jingping Hu, et al., Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity, *AGE* ; 33 (2) : 155-65, 2011