

ストレスと不安と脳内物質

秦 多恵子, 伊藤 栄次, 西川 裕之

要約: ストレスによって誘発される不安について, その誘因ストレス, 生物学的背景の違いによる不安への感受性・不安レベルの相異, 関連する脳内物質の動きなどを中心に以下の項目を述べた. ①はじめに: どんなに小さなストレス刺激であっても生体はそれに反応し, 各種内在性物質の量的変化や代謝回転の変化を生じる. またストレス状況下で誘発されるであろうマイナス情動の1つに不安がある. ②不安はストレスにより誘発される: 環境温度リズムの急変に基づく SART ストレスや, 拘束ストレスなどによって生ずる異常行動が抗不安薬によって改善されるなど, ストレスと不安が関係しているという間接的な事例と, 高架式十字迷路でオープンアームへの進入回数, 探索時間等を測定することにより, 不安との関係を直接求めた各種拘束ストレスや SART ストレスの実験例を示した.

③不安レベルは受ける側のコーピング・ストラテジーにより異なる: Fischer 344 系および Lewis 系ラットでは雄性は十字迷路のオープンアーム上に全く進入しない. Wistar 系では高週齢ほど不安レベルが高い. また雄性の方が早い時期 (低週齢) から不安レベルが高くなるなど, 同じラットでも系統, 性別, 週齢, ファミリー等によってストレスから受ける不安レベルが異なる. ④不安に関連する脳内物質のストレスによる変化: 各種の拘束ストレスや SART ストレスにより脳内の CRF, NA, 5-HT, DA, ACh などの変化し, この変化は抗不安薬によって改善する. ⑤おわりに: ストレスに伴って現れる不安行動はいずれの1つの神経系に異常が生じて誘発される可能性がある. しかし, 1 神経系あるいは1 物質の変化のみによるものではなく, それらのバランスが崩れた場合に不安を含む様々の異

常が現われると考えられる. 従って, この崩れたバランスを元に戻すように働くものが抗不安薬の候補となりうる.

1. はじめに

現代人は多くの刺激に曝されている. それをストレスと感じる人, 余り気にならない人, など様々である. ストレスの種類, 曝されている時間, タイミング等の違いにより, 生ずる変化は一様でない. 変化の種類や程度に相異があっても, 多くの人においてストレスは脳内に, 情動に, 行動に, ……何らかの生体変化を惹起している. それが当人にとって耐え難い程度のものから, ほとんど気付かずに終わる程度まで多様である. この極めて主観的とも言える面を有するストレス症状をいかに客観的に捕らえるかの努力に, ストレス病の予防・治療, すなわちストレス解消・不安除去という万人の希望が掛かっている.

ストレスに曝される期間がどんなに短くとも, 生体はその刺激に対して反応している. ストレスは種々の神経系を刺激し, ノルアドレナリン (NA), アセチルコリン (ACh), ドパミン (DA), セロトニン (5-HT), ヒスタミン (HA) 等の神経伝達物質の量的変化や代謝回転の変化を来す. これら神経系の一つ一つの変化によるのみでなく, 相互のバランスが崩れることによって様々な情動変化や行動変化が起こると考えられる.

急性ストレスではストレッサーがなくなれば時間経過と共に元に戻ることが多い. しかし, 慢性的あるいは間歇的にストレスに曝されると, 各種変化が元に戻る間がなく維持される, あるいは強化されていくことが考えられる. このようなストレス状況下では, 不安, 恐怖, うつなどのマイナスの情動が誘発されることが多い.

本稿では, ストレスによって惹起されるあるいはストレス病の一症状とも言える不安と, その誘因ストレス, 関連する内在性物質, あるいはこれらに働く薬物について述べる.

キーワード: SART (specific alternation of rhythm in temperature) ストレス, ストレス, 神経伝達物質, 高架式十字迷路, CRF

近畿大学薬学部薬理学教室
(〒577-8502 東大阪市小若江 3-4-1)

原稿受領日: 1999 年 10 月 6 日

編集委員会依頼総説

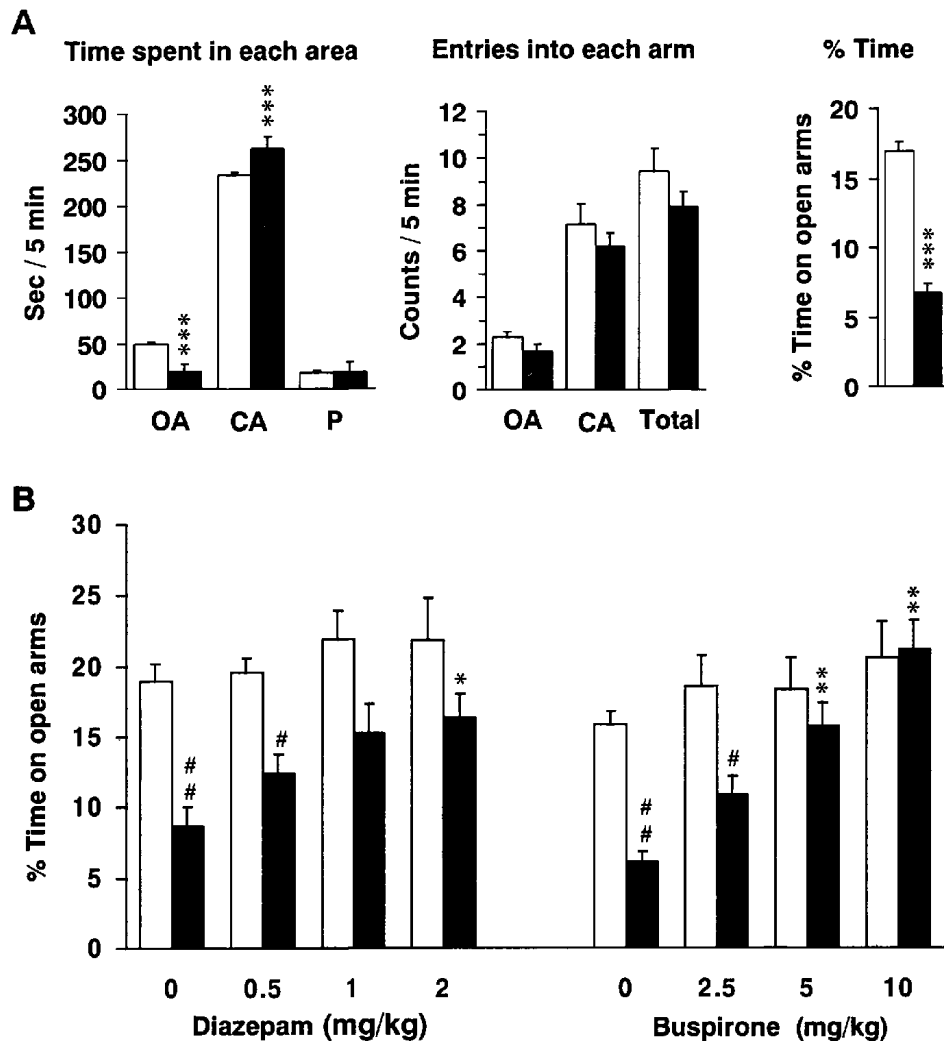


Fig. 1 Behavioral characteristics of SART-stressed mice in the elevated plus-maze and effects of anxiolytics. Data represent means \pm S.E.M. □, nonstress; ■, SART stress. A: Behavioral characteristics of SART-stressed mice. OA, open arms; CA, closed arms; P, platform. No. of mice: 20. *** $P < 0.001$ vs the nonstressed group (Student's *t*-test). B: Effects of diazepam, a benzodiazepine anxiolytic, and buspirone, a 5-HT_{1A} agonist. No. of mice: 6-12. # $P < 0.05$ and ## $P < 0.01$ vs respective nonstressed control (vehicle-treated) group and * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ vs respective SART-stressed control (vehicle-treated) group (Tukey's test).

2. 不安はストレスにより誘発される

行動薬理学的実験において様々な異常が観察されているストレス動物の不安度そのものは直接測定されていなくとも、その異常行動には不安が関係していると思われるものが多くある。例えば、抗不安薬の投与によって、あるいは不安に関係すると考えられる内在性物質の異常を阻止する処置によって行動上の異常が減弱あるいは消滅する例は多い。

ラットを金網ではさんで室温に放置するという拘束ストレスにおいて、ストレス負荷中に観察されるもがき (struggling), 鳴き声 (vocalization), 脱糞 (defecation) などの情動亢進状態は、モルヒネやジアゼパム (DZ) で抑制されることより、ストレスに伴う直接的な刺激に対する恐怖や不安の現れであると考えられている (1)。

我々はマウス (またはラット) に、昼間は 24°C の室と 4°C (ラットでは -3°C) の室の間を 1 時間毎に急激に交替させ、夜間は低温側の室において数日間飼育する環境温

度ストレス [SART (specific alternation of rhythm in temperature) stress: 一種の repeated cold stress] (2, 3) を負荷して、行動薬理学的変化を観察している。SART ストレスマウスでは強制水泳テスト時に動きが多く、この不動時間の短縮は抗うつ薬に分類されるイミプラミンの連日投与により阻止されると共に、ベンゾジアゼピン (BZ) 系抗不安薬の DZ やアルプラゾラムの単回投与によっても抑制される。このことからこのストレスマウスは不安を含むうつ状態にあると示唆されている (4, 5)。SART ストレスマウスはまた step-down 法による受動的回避学習行動において反応時間 (step-down latency) が短縮しているが、これはオキソトレモリンやフィズスチグミンなどのコリン作動薬により改善されると共に、DZ やアルプラゾラムの連日投与により異常発現が阻止される。これには脳内 ACh 神経系の異常が関与していると同時に、健忘よりも、step-down して床面を探索してみないと落ち着かないという「いらいら」した不安状態があるのだらうと推測されている (6)。SART ストレスラットでは 15 分間のオープンフィールド装置内での観察において移所行動、立ち上がり、中央への進入が多いが、この異常も DZ やアルプラゾラムの連続投与により改善される (7)。このように、SART ストレス動物で見られる多くの異常行動は抗不安薬により改善され、様々な異常の背景には不安が存在することは疑いないと思われる。

ストレス動物が不安状態にあるかどうかを直接測定した報告も多くある。不安程度を測定する方法はいろいろ考案されているが、その一つ、高架式十字迷路 (elevated plus-maze test; 以下、十字迷路) を使って観察されているストレス動物に次の様なものがある。

拘束ストレスを 2 時間負荷したラットでは、その 24 時間後でも十字迷路で open arms (OA) 上に出ている時間が減少している (8)。また 1 週間以上の間隔で tail pinch、冷水への部分水浸、光刺激、拘束など次々と新奇なストレス状況に 6 回曝したラットは十字迷路テストにより高度な不安状態にあるという。このラットは同時に痛覚過敏にもなっている (9)。

SART ストレスマウスも十字迷路に載せると、OA 上での探索時間は著しく短い。またこの 5 分間の観察時間中の defecation は有意に多い。十字迷路におけるこれらの異常は DZ やアルプラゾラムで改善される他、5-HT_{1A} 受容体アゴニストであるブスピロンによってより鮮明に改善される (図 1)。これらのことより SART ストレスマウスは十字迷路で明らかに不安状態であることが示された (秦, 他: 未発表データ)。このストレス動物は GSR 試験 (皮膚電気反射, galvanic skin response) での刺激に対する反応の異常な大きさと反応持続時間の異常な短縮からも、高度

な緊張状態にあることがわかる (2)。

3. 不安レベルは受ける側のコーピング・ストラテジーによる

様々な動機により不安が惹起されるが、その不安程度は系統、性別、週齢あるいはファミリー等によって異なる。

Fischer 344 系および Lewis 系のラットは、十字迷路に載せても OA には全然進入せず、また明暗箱でも明の方には全然入らず、これら両系統のラットは共に強度の不安を示す。さらにこの現象は雄性ラットにおいてのみ見られ、雌性ラットでは見られない (10)。一方、Wistar 系ラットを十字迷路テストにより高不安群と低不安群に分別して飼育すると、これらの 2 群に平常飼育時には何ら差が認められないが、ストレスに直面した時高不安群では低不安群に比べ移所行動量や体温の変化が小さく、十字迷路上に載せた後には ACTH の分泌が高い。また十字迷路における不安の DZ による軽減作用は 20 倍も大きい (11)。このように、不安は系統によって、さらに同じ系統でも性やファミリーによって異なる。

加齢、性別によっても不安レベルが異なる。45~150 日齢の 5 段階に亘る異なる日齢の雌雄の Wistar 系ラットを十字迷路に載せると、雌雄共に 60 日齢までは OA 探索が多く、また 120 日齢以上では雌雄とも同程度に、60 日齢以下のラットに比べ OA 探索が少ない。しかしこの加齢による不安度の高まりは雄性ラットでは 90 日齢から見られるが雌性ラットでは 120 日齢からである。すなわち不安レベルは加齢によって増強され、その不安度の高まりは雄性ラットの方が早く現れる (12)。また逆に老化促進マウスとして知られる SAM の一系統、SAM-P/8 マウスは SAM-R 1 マウスに比べ OA 探索が多く、さらに 4-12 カ月齢では加齢と共に不安レベルが減少することが示されている (13)。

すなわち各種ストレスによって不安が惹起されるが、その不安レベルは受ける側のコーピング・ストラテジーにより異なる。

4. 不安に関係する脳内物質のストレスによる変化

不安惹起の原因/結果あるいは抑制に関わると考えられる様々な物質が、様々なストレスにより、脳内で変化している。

(1) CRF

ストレスにより直接的にあるいは神経系を介して内分泌系に変化の生じることは周知の事実である。視床下部よりの corticotropin releasing factor (CRF) の分泌はストレスにより亢進し、また嫌悪ストレスにより正中隆起の CRF 含量が増加する (14, 15)。また、CRF の脳室内 (ICV) 投

与は、血圧上昇・心拍数増加を来し(16)、副腎交感神経活性が高まり副腎からのアドレナリンやNAの分泌が増加する(17)など、ストレス時と同様の变化が見られる。これらのことから、CRFはストレスに関わるSelyeおよびCannonによる二大反応系、視床下部-下垂体-副腎皮質系と交感神経-副腎髄質系のいずれにも関わっている。

CRFのICV投与はNA放出を亢進し、拘束ストレスによるNA代謝回転の亢進はCRFの拮抗薬 α -helical CRFで阻止される(18~20)。さらにCRFをラットに慢性的にICV投与すると、体重増加率の低下、高体温の持続、明期の行動量増加と共に、十字迷路では不安レベルが高まっている。このことから脳のCRFレベルが慢性的に上昇していることが、不安を含むストレス関連行動の異常や生理的異常の誘発および維持に重要な意味をもっていることが示唆されている(21)。

マウスにCRFをICV投与するとOA探索時間が短縮するが、SARTストレスマウスではかなり高用量のCRFを投与しても影響を受け難い。また逆に α -helical CRFのICV投与は正常マウスの不安レベルに全く影響しない少量でSARTストレスマウスのOA探索時間を非ストレスマウスと同レベルまで延長する(22)。

(2) NA

NAについては、ラットを金網で1~3時間拘束する(23)ことにより、広範な脳部位においてNAの主たる代謝物である3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol sulfate (MHPG-SO₄)量の増加とNAの代謝回転亢進が見られるという田中らの膨大なデータがある。アクティビティストレス(24)や心理的ストレス(25)によってもMHPG-SO₄の増加とNA代謝回転亢進が生じ、それらの変化はDZの前投与により阻止される(26,27)。

またフットショックによってラット前頭皮質に(28)、不動化によって前頭皮質に(29)において認められるNA遊離の増加は、いずれもDZの前投与により阻止され、ストレス-NA-不安の関連が述べられている。

SARTストレスラットにおいても、大脳皮質、海馬、視床下部などの脳部位においてNAの増加が認められる。この増加はストレス負荷1日ですでに起こっており、5日後でも同程度に高いレベルを維持している(30)。

(3) 5-HT/DA

5-HT神経系は不安への関与が大きいと考えられ、BZ/GABA系とは異なる新しい型の抗不安薬の開発に関心が寄せられている。すでに、全般性不安障害(GAD)にブスピロンやタンドスピロンなどの5-HT_{1A}アゴニストが有効であることや、5-HT₂あるいは5-HT₃受容体遮断薬に抗不安作用があるとの示唆がされている。

ラットにフットショックに基づく条件恐怖ストレスを負

荷すると、脳で5-HTの代謝物である5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA)濃度は変わらないが、5-HTの細胞外濃度が増える。この5-HT遊離増加はDZの前投与により阻止されると同時に、5-HT₃受容体遮断薬トロピセトロンにより抑制され、前頭皮質での5-HT遊離と不安、さらに5-HT₃受容体の関係が示唆されている(31)。このストレスラットでは同時に同部位においてDA遊離も亢進しており、この変化もDZにより阻止される(32)。また同様の条件恐怖ストレスによりラットの前頭皮質や視床下部(PVH及びLH)において、DAの代謝物である3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)、ならびに5-HIAAレベルが増大し、ストレス負荷が10日間に及ぶとこの変化がさらに増強される。これらの変化はDZや5-HT_{1A}アゴニストであるイブサピロンで軽減される(33)。

SARTストレスラットでは視床下部、視床、中脳、橋+延髄及び脊髄における5-HT量の減少(34)と、大脳皮質、大脳基底核、視床下部、視床及び海馬でのDAの著しい増加が認められている(30)。

上記の他、ストレスによる脳各部位のDA遊離増加が各種抗不安薬の前投与によって阻止されることから、DAも不安に関係しているとの報告は比較的多くある(35~37)。

(4) ACh

不安とストレスにおいて脳内のAChとの関係を論じた報告は少ない。

ラットにフットショックストレスを負荷すると、視床下部のACh放出が急速に、少し遅れて大脳皮質のDA遊離が起こり、約30-40分持続するとの報告がある。これらのAChとDAの変化は、DZやミダゾラムの他、基礎レベルには影響しないごく少量のアベカルニルやイミダゼニルの前投与により阻止される(38)。

急性ストレスによる一過性の変化ではなく慢性的な変化としては、SARTストレス負荷ラットの視床下部および大脳基底核においてACh量減少が認められる。この変化はNAやDAの変化とは異なって緩慢であり、ストレス負荷3~5日で最少値となり、以後少なくとも2週間は同レベルの低値を維持した。AChエステラーゼおよびコリンアセチルトランスフェラーゼ活性は共に上昇しており、ACh量と逆相関を示す経日変化が見られた(39)。

さらに長期間に亘るストレスの影響を示す例として、出生前の胎仔期にストレス下にあったラットを出生・成熟後に調べた結果がある。海馬のACh遊離量は、基礎レベルでは他のラットと変わらないが、生理的食塩液を注射するという程度のマイルドなストレスによっても、あるいはCRFをICV投与した時も、対照ラットに比べて多い。このことは胎仔期のストレスによるACh神経系の発達の異

常が、ストレス刺激への対処の拙さにつながり、不安などを惹起し易いことを示している(40)。

(5) HA

15分間のプラットホームストレスによってラット視床下部のHAレベルが上昇し、この増加はDZにより阻止される(41)。また拘束ストレスによっても間脳および側坐核のHAレベルの上昇と、側坐核と線条体におけるHA-N-メチルトランスフェラーゼ活性の上昇が起こる。この酵素活性の上昇は拘束ストレスを慢性的に負荷しても認められる。拘束ストレスとHA代謝回転、さらにストレス性の不安やうつとの関連が示唆されている(42)。

(6) コレシストキニン (CCK), ニューロペプチド Y (NPY) など

拘束ストレスによりラット前頭皮質でCCK遊離が増え、この増加はDZの他5-HT_{1A}アゴニストでも抑制されるが、5-HT₃アンタゴニストでは抑制されない(43,44)。さらにCCKをラット扁桃体中心核や静脈内に投与すると十字迷路でのOA進入回数やOA探索時間が減少し、不安が惹起される(45)。逆にCCK受容体遮断薬の静脈内投与はサルで抗不安効果を示すという(46)。

一方、ラットにNPYをICV投与すると十字迷路のOA探索時間が長くなり、また拘束ストレス負荷時に扁桃体でのCRFの遊離増加に少し遅れてNPYの遊離が増加し、再び両者のバランスが保たれるようになるなど、NPYに抗不安効果が見られる(20)。

(7) 各種神経系のバランス

ストレスにより様々な脳内物質に変化が生じ、不安行動が惹起される。多くの物質のいずれもがそれなりに不安に関係していることが示され、また抗不安薬もBZ受容体、5-HT受容体関連物質など多くが開発されている。しかし、いずれの神経系が最も深く関係しているとは言い難い。ストレスによって同時に多くの脳内物質に変化を来とし、そのいずれの変化をも同時に軽減することがある。

ラットに水泳ストレスを負荷すると、負荷が1回のみの方は、前前頭皮質でNA量の増加のみが見られ、このストレスを繰り返すと、同部位でNAの他、DA、5-HT量も増加する。これらの増加はBZ受容体のアゴニスト、アンタゴニスト、逆アゴニストのいずれを前投与しても阻止される(47)。BZ受容体の活性をいずれの方向へでも変えることによって、NA、DA、5-HTいずれもの神経系のストレスに対する感受性を変えたことになる。

また、ストレス負荷によりNA、DA、5-HT、AChなど多種類の脳内物質に変化が認められるSARTストレス動物では、オープンフィールド行動、学習行動、GSR・脳波・心電図その他多くの生理機能に異常が見られるが、脳内物質の変化も含めこの動物でみられる多くの異常は抗不

安薬や特長ある鎮痛薬ノイロトロピン(ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液)によって緩解される(7,39)。つまり、いずれの脳内物質の増減をも正常化すると共に各種行動異常も改善され、この緩解作用はメジャートランキライザーや各種神経系作用薬による作用よりも大きくかつ幅広い。

5. 恐怖と不安

ストレスにより惹起される不安といっても、純粋な不安行動と恐怖による不安様行動があると考えられるが、両者を分けることは難しいと思われる。しかし、この分離を試みようとしている報告(48)がある。条件恐怖ストレスラットの十字迷路上でのOA進入回数やOA探索時間の減少は、鉍質コルチコイド受容体遮断薬並びに糖質コルチコイド受容体遮断薬(いずれもICV投与)のいずれによっても増大するが、恐怖を条件づけられた場所へ置いた時の不動状態は後者では改善されない。この著者らはストレス-不安、ストレス-恐怖-不安を鉍質および糖質コルチコイド受容体との関係で考えようとしている。このように恐怖や不安に副腎皮質ホルモンが関係していることは興味あるところである。

6. おわりに

以上のように、ストレスに伴った不安行動はいずれの1つの神経系に異常が生じても誘発される可能性がある。しかし、特定の神経系活性の異常、特定の脳内物質の増減のみによるものではなく、いずれもが関係している。相互の協調の上に正常活動がなされ、このバランスが崩れた場合に不安を含む様々の異常が現れると考えることができる。

いずれの1つに異常が生じても不安が惹起されうる。従ってその異常を戻すものの他、それと平衡関係にあった物質や神経系を変えることによって、正常とは異なったレベルにおいてでも再度均衡を保つように働くものも抗不安作用を示すことになろう。

文 献

- 1) Tanaka M, Kohno Y, Tsuda A, Nakagawa R, Ida Y, Iimori K, Hoaki Y and Nagasaki N: Differential effects of morphine on noradrenaline release in brain region of stressed and non-stressed rats. *Brain Res* **275**, 105-115 (1983)
- 2) 喜多富太郎, 秦 多恵子, 米田良三, 尾陰多津子: 環境温度リズムの変更によるストレス(SARTストレス)とマウス・ラットの生体機能変化. *日薬理誌* **71**, 195-210 (1975)
- 3) Hata T, Kita T, Itoh E and Harada N: Experimental studies on optimal conditions of loading SART stress (repeated cold stress) upon animals. *Jpn J Psychosom Med* **24**, 257-266(1984)

- 4) Hata T, Itoh E and Nishikawa H: Behavioral characteristics of SART-stressed mice in the forced swim test and drug action. *Pharmacol Biochem Behav* **51**, 849-853 (1995)
- 5) Hata T, Nishikawa H, Itoh E and Watanabe A: Depressive state with anxiety in repeated cold-stressed mice in forced swimming tests. *Jpn J Pharmacol* **79**, 243-249 (1999)
- 6) Hata T, Itoh E and Nishikawa H: Impairment of passive avoidance in SART-stressed mice and relation to the cholinergic system. *Neurosciences [J Brain Sci]* **17**, 297-304 (1991)
- 7) Hata T, Nishimura Y, Kita T, Itoh E and Kawabata A: The abnormal open-field behavior of SART-stressed rats and effects of some drugs on it. *Jpn J Pharmacol* **48**, 479-490 (1988)
- 8) Mendonca FH and Guimaraes FS: Intra-hippocampal administration of cycloheximide attenuates the restraint-induced exploratory deficit of an elevated plus maze. *Behav Brain Res* **91**, 207-211 (1998)
- 9) Taukulis HK and Goggin CE: Diazepam-stress interactions in the rat: effects on autoanalgesia and a plus-maze model of anxiety. *Behav Neural Biol* **53**, 205-216 (1990)
- 10) Chaouloff F, Kulikov A, Sarrieau A, Castanon N and Mormede P: Male Fischer 344 and Lewis rats display differences in locomotor reactivity, but not in anxiety-related behaviours: relationship with the hippocampal serotonergic system. *Brain Res* **693**, 169-178 (1995)
- 11) Liebsch G, Linthorst AC, Neumann ID, Reul JM, Holsboer F and Landgraf R: Behavioral, physiological, and neuroendocrine stress responses and differential sensitivity to diazepam in two Wistar rat lines selectively bred for high- and low-anxiety-related behavior. *Neuropsychopharmacology* **19**, 381-396 (1998)
- 12) Imhof JT, Coelho ZM, Schmitt ML, Morato GS and Carobrez AP: Influence of gender and age on performance of rats in the elevated plus maze apparatus. *Behav Brain Res* **56**, 177-180 (1993)
- 13) Miyamoto M, Kiyota Y, Nishiyama M and Nagaoka A: Senescence-accelerated mouse (SAM): age-related reduced anxiety-like behavior in the SAM-P/8 strain. *Physiol Behav* **51**, 979-985 (1992)
- 14) Hiroshige T, Sato T and Abe K: Dynamic changes in the hypothalamic content of corticotropin-releasing factor following noxious stimuli: delayed response in early neonates in comparison with biphasic response in adult rats. *Endocrinology* **89**, 1287-1294 (1971)
- 15) Sato T, Sato M, Shinsako J and Dallman MF: Corticosterone-induced changes in hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) content after stress. *Endocrinology* **97**, 265-274 (1975)
- 16) Fisher LA, Jessen G and Brown MR: Corticotropin-releasing factor (CRF): mechanism to elevate mean arterial pressure and heart rate. *Regul Pept* **5**, 153-161 (1983)
- 17) Kurosawa M, Sato A, Sweson RS and Takahashi Y: Sympatho-adrenal medullary functions in response to intracerebroventricularly injected corticotropin-releasing factor in anesthetized rats. *Brain Res* **367**, 250-257 (1986)
- 18) Swiergiel AH, Takahashi LK and Kalin NH: Attenuation of stress-induced behavior by antagonism of corticotropin-releasing factor receptors in the central amygdala in the rat. *Brain Res* **623**, 229-234 (1993)
- 19) Emoto H, Koga C, Ishii H, Yokoo H, Yoshida M and Tanaka M: A CRF antagonist attenuates stress-induced increases in NA turnover in extended brain regions in rats. *Brain Res* **627**, 171-176 (1993)
- 20) Heilig M, Koob GF, Ekman R and Britton KT: Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional integration. *Trends Neurosci* **17**, 80-85 (1994)
- 21) Buwalda B, de Boer SF, Van Kalkeren AA and Koolhass JM: Physiological and behavioral effects of chronic intracerebroventricular infusion of corticotropin-releasing factor in the rat. *Psychoneuroendocrinology* **22**, 297-309 (1997)
- 22) Itoh E, Nishikawa H, Iwasaki H, Watanabe A and Hata T: Anxiety of SART-stressed mice in elevated plus-maze and drug effects. *Jpn J Pharmacol* **79**, Suppl I, 241P (1999)
- 23) Tanaka M, Kohno Y, Nakagawa R, Ida Y, Takeda S and Nagasaki N: Time-related differences in noradrenaline turnover in rat brain regions by stress. *Pharmacol Biochem Behav* **16**, 315-319 (1982)
- 24) Tsuda A, Tanaka M, Kohno Y, Nishikawa T, Imori K, Nakagawa R, Hoaki Y, Ida Y and Nagasaki N: Marked enhancement of noradrenaline turnover in extensive brain regions after activity-stress in rats. *Physiol Behav* **29**, 337-341 (1982)
- 25) Imori K, Tanaka M, Kohno Y, Ida Y, Nakagawa R, Hoaki Y, Tsuda A and Nagasaki N: Psychological stress enhances noradrenaline turnover in specific brain regions in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **16**, 637-640 (1982)
- 26) Tanaka M, Tsuda A, Yokoo H, Yoshida M, Mizouchi K and Shimizu T: Psychological stress-induced increases in noradrenaline release in rat brain regions are attenuated by diazepam, but by morphine. *Pharmacol Biochem Behav* **39**, 191-195 (1991)
- 27) 松口直成: ストレスによる脳内 noradrenaline 放出亢進に及ぼす diazepam の抑制作用-投与時期及び morphine 併用時との比較. *久留米医学会誌* **55**, 136-151 (1992)
- 28) Rossetti ZL, Portas C, Pani L, Carboni S and Gessa GL: Stress increases noradrenaline release in the rat frontal cortex: prevention by diazepam. *Eur J Pharmacol* **176**, 229-231 (1990)
- 29) Nakane H, Shimizu N and Hori T: Stress-induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis. *Am J Physiol* **267**, R 1559-1566 (1994)
- 30) Hata T, Kita T, Kamanaka Y, Honda S, Kakehi K, Kawabata A and Itoh E: Catecholamine levels in the brain of SART (repeated cold)-stressed rats. *J Auton Pharmacol* **7**, 257-266 (1987)

- 31) Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H and Saito H: Effects of conditioned fear stress on 5-HT release in the rat prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* **51**, 515-519 (1995)
- 32) Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H and Saito H: Effect of conditioned fear stress on dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett* **209**, 201-203 (1996)
- 33) 井上 猛: Conditioned fear stressにおける脳内モノアミン系の役割に関する研究. *北海道医誌* **68**, 377-390 (1993)
- 34) Hata T, Itoh E and Kawabata A: Changes in CNS levels of serotonin and its metabolite in SART-stressed (repeatedly cold-stressed) rats. *Jpn J Pharmacol* **56**, 101-104 (1991)
- 35) Hegarty AA and Vogel WH: The effect of acute and chronic diazepam treatment on stress-induced changes in cortical dopamine in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* **52**, 771-778 (1995)
- 36) Ida Y, Tsuda A, Sueyoshi K, Shirao I and Tanaka M: Blockade by diazepam of conditioned fear-induced activation of rat mesoprefrontal dopamine neurons. *Pharmacol Biochem Behav* **33**, 477-479 (1989)
- 37) Claustre Y, Rivy JP, Dennis T and Scatton B: Pharmacological studies on stress-induced increase in frontal cortical dopamine metabolism in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* **238**, 693-700 (1986)
- 38) Dazzi L, Motzo C, Imperato A, Serra M, Gessa GL and Biggio G: Modulation of basal and stress-induced release of acetylcholine and dopamine in rat brain by abecarnil and imidazenil, two anxiolytic gamma-aminobutyric acid A receptor modulators. *J Pharmacol Exp Ther* **273**, 241-247 (1995)
- 39) Hata T, Kita T, Higashiguchi T and Ichida S: Total acetylcholine content, and activities of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase in brain and duodenum of SART-stressed (repeated cold-stressed) rat. *Jpn J Pharmacol* **41**, 475-485 (1986)
- 40) Day JC, Koehl M, Deroche V, Le Moal M and Maccari S: Prenatal stress enhances stress- and corticotropin-releasing factor-induced stimulation of hippocampal acetylcholine release in adult rats. *J Neurosci* **18**, 1886-1892 (1998)
- 41) Mazurkiewicz-Kwilecki IM: Effect of diazepam on stress induced changes in brain histamine. *Pharmacol Biochem Behav* **14**, 333-338 (1981)
- 42) Ito C, Shen H, Toyota H, Kubota Y, Sakurai E, Watanabe T and Sato M: Effects of the acute and chronic restraint stresses on the central histaminergic neuron system of Fischer rat. *Neurosci Lett* **262**, 143-145 (1999)
- 43) Nevo I, Becker C, Hamon M and Benoliel JJ: Stress- and yohimbine-induced release of cholecystokinin in the frontal cortex of the freely moving rat: prevention by diazepam but not ondansetron. *J Neurochem* **66**, 2041-2049 (1996)
- 44) Becker C, Hamon M and Benoliel JJ: Prevention by 5-HT_{1A} receptor agonists of restraint stress- and yohimbine-induced release of cholecystokinin in the frontal cortex of the freely moving rat. *Neuropharmacology* **38**, 525-532 (1999)
- 45) Harro J, Vasar E and Bradwejn J: CCK in animal and human research on anxiety. *Trends Pharmacol Sci* **14**, 244-249 (1993)
- 46) Hamon M: Neuropharmacology of anxiety: perspective and prospects. *Trends Pharmacol Sci* **15**, 36-39 (1994)
- 47) Petty F, Jordan S, Kramer GL, Zukas PK and Wu J: Benzodiazepine prevention of swim stress-induced sensitization of cortical biogenic amines: an in vivo microdialysis study. *Neurochem Res* **22**, 1101-1104 (1997)
- 48) Korte SM, de Boer SF, de Kloet ER and Bohus B: Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze. *Psychoneuroendocrinology* **20**, 385-394 (1995)

Abstract - Stress-induced anxiety and endogenous anxiogenic substances. Taeko HATA, Eiji ITOH and Hiroyuki NISHIKAWA (Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-Osaka 577-8502, Japan).

Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi) **115**, 13~20 (2000)

Anxiety observed in animals subjected to stress was stated in relation to anxiety level and biological backgrounds of animals, changes in neurotransmitters and causal stressors. ①Anxiety is thought to be a negative emotion caused by many kinds of stress such as restraint stress, SART (specific alternation of rhythm in temperature) stress (a repeated cold stress caused by environmental temperature), social stress, etc. ②Emotional behavior in those stressed animals were attenuated by anxiolytics like diazepam, a benzodiazepine receptor agonist and buspirone, a serotonin (5-HT) 1A agonist. ③Stressed rats had changed brain levels of a variety of neurotransmitters such as corticotropin-releasing factor (CRF), noradrenaline, 5-HT, dopamine, acetylcholine, histamine, cholecystokinin, etc. The percentage of time spent on the open arms of an elevated plus-maze apparatus decreased in those stressed animals. Abnormal elevated plus-maze behaviors were attenuated by diazepam, buspiron and a CRF antagonist. ④Anxiety level differs according to the coping strategy of the recipients. Rats of different strain, sex, aging and or family display different behaviors in elevated plus-maze. ⑤Stress-induced anxiety-related behaviors were observed when levels of some neurotransmitters became unbalanced. Thus modulators of unbalanced brain substances are thought to have anxiolytic properties.

Keywords: SART (specific alternation of rhythm in temperature) stress; stress; neurotransmitter; elevated plus-maze; corticotropin-releasing factor

著者プロフィール

秦 多恵子 (はた たえこ)

近畿大学薬学部薬理学教室, 教授, 薬学博士.

◇金沢大学薬学部, 金沢大学大学院薬学研究科(修士課程)修了後, 近畿大学に勤め, 1989年より現職. 研究テーマは病態動物・ストレス動物の行動薬理学的研究. これは, 空調のない狭い実験室でマウスの闘争反応やEIマウスの痙攣を観察していた時, 近くに他のマウスがいる事によりデータが違ったり, 季節によって異なるデータが得られた等の経験に原点がある. 自身のストレス解消法はflower arrangement.

伊藤 栄次 (いとう えいじ)

近畿大学薬学部薬理学教室, 講師, 博士(薬学).

◇近畿大学薬学部卒業, 近畿大学薬学部実験助手, 助手を経て1995年より現職.

研究テーマはストレス動物の行動薬理学的研究. 生体リズムに興味を持っていた学生時代に, SARTストレスを研究していた当教室にめぐりあいました. ◇趣味: スポーツ観戦.

西川 裕之 (にしかわ ひろゆき)

扶桑薬品工業株式会社研究開発センター, 研究員, 薬学修士.

◇近畿大学薬学部卒業, 近畿大学大学院薬学研究科博士前期課程修了, 1991年に扶桑薬品工業株式会社に入社, 現在に至る. 会社の休業日(土曜日)に母校に帰って勉強しています. ◇趣味: 写真.



左より: 秦, 伊藤, 西川