

ストレス反応が朝と夜で異なる仕組みを解明

～現代社会におけるストレスマネジメントへの応用に期待～

ポイント

- ・心理的なストレスの原因（ストレッサー）に対するストレス反応が朝と夜で異なることを発見。
- ・生体のストレス反応の時刻差は、体内時計の制御を受ける副腎皮質ホルモンのリズムと関連。
- ・ストレスマネジメント、ストレスを原因とする疾患予防への応用に期待。

概要

北海道大学大学院教育学研究院の山仲勇二郎准教授，よつ葉乳業株式会社中央研究所の元島英雅研究員，内田健治研究員らの研究グループは，心理的なストレスの原因（ストレッサー）を与えた際に，ストレス反応の指標となるコルチゾル^{*1}と呼ばれるホルモンの濃度が高い朝方には正常なストレス反応（コルチゾル濃度の上昇）がみられる一方，コルチゾル濃度が低い夜間ではストレス反応（コルチゾル濃度の上昇）がみられないことを発見しました。

生体のストレス反応を担う視床下部-脳下垂体-副腎皮質系（HPA axis 系^{*2}）の活動指標となるコルチゾルは，体内時計の制御を受ける代表的なホルモンであり，朝方に高く夜間に低いという明瞭な日内リズム（一日のなかでのリズム）を示します。今回の研究では，健常成人男女を対象に，日常生活下での唾液中コルチゾルの日内リズムと，心理的ストレッサーを朝と夜に与えた際のストレス反応の大きさを比較しました。

本研究により，HPA axis 系のストレス反応にみられる時刻差が，体内時計に制御されるコルチゾル濃度のリズムと関連することがわかり，からだのリズムが乱れやすい現代社会におけるストレスマネジメント，ストレスを原因とする疾患予防への応用が期待されます。

なお，本研究成果は，日本時間 2018 年 11 月 27 日（火）公開の *Neuropsychopharmacology Reports* 誌に掲載されました。

【背景】

ヒトを含め、哺乳類の体内時計中枢は脳内の視交叉上核^{*3}に位置し、眼から入る光の情報をてがかりとして生来のリズム周期を 24 時間の環境周期に合わせています。体内時計中枢には行動と生理機能を時間的に統合する役割があります。体内時計が乱れると心身に様々な不調が生じ、うつ病に代表される気分障害や、糖尿病、高血圧といった内分泌・循環器疾患のリスクが増加することが知られています。2017 年には、体内時計の分子メカニズムを解明した研究者にノーベル生理学・医学賞が贈られました。

私たちのからだには、心理的・身体的ストレスに適応するための防御システムが備わっています。代表的な例は視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA axis 系）であり、その活動度は副腎皮質ホルモンであるコルチゾル濃度から計ることができます。また、コルチゾルは体内時計中枢の制御を受ける代表的なホルモンであり、朝方に高く、夜間に低いリズムを示します。心理的ストレスに対する HPA axis 系のストレス反応は、被験者の年齢、性別、睡眠習慣、気分状態の影響を受けることが知られています。しかし、一日の中でのストレス反応の違いについては、コルチゾル濃度が高い朝方から日中に正常なストレス反応がみられることが知られていた一方、コルチゾル濃度が低い夜間については検証されていませんでした。

【研究手法】

本研究では、健常成人男女 27 名を対象として、コルチゾル濃度が高い朝方と低い夜間との間で、心理的ストレスに対するストレス反応を比較しました。被験者の非利き腕に腕時計型活動量計を装着して 2 週間規則正しく生活したことを確認した後、起床から 2 時間おきに 8 回唾液を採取し、唾液中コルチゾル濃度リズムを測定しました。その後、被験者の起床時刻の 2 時間後（朝方試験群, 14 名）と 10 時間後（夜方試験群, 13 名）に、HPA axis 系のストレス反応の評価に広く用いられている TSST^{*4} 試験を心理的ストレスとして実施しました。TSST 試験は、30 分間の安静条件をとった後、検査者によるインタビュー（5 分）、スピーチ課題（5 分）、暗算課題（5 分）を行います。TSST 試験前及び TSST 終了直後から 30 分後まで 10 分間隔で唾液を採取し、唾液中コルチゾル濃度を測定しました。また、実験中には心電図を計測し、心拍数の変化についても検討しました。

【研究成果】

朝方に TSST 試験を実施した群では、試験前に比較して試験後 20 分にコルチゾル濃度が有意に上昇し、正常なストレス応答が観察されました。一方、夜間に TSST 試験を実施した群では試験前に比較してコルチゾル濃度の有意な上昇は認められませんでした。両群共に唾液中コルチゾル濃度は朝方に高く、夜間に低いリズムを示していたことから、心理的ストレスに対する HPA axis 系のストレス反応は体内時計の制御を受ける唾液中コルチゾルリズムと関連すると結論しました。また、心拍数の変化（交感神経系）は朝方と夜間で時刻差は認められず、TSST 試験中に両時刻ともに有意に高くなっていました。これにより、生体のストレス応答システムは朝方には HPA axis 系と交感神経系が応答するのに対し、夜間は交感神経系のみが応答することが示唆されました。

【今後への期待】

コルチゾル濃度の低い夜間に心理的ストレスにさらされると HPA axis 系のストレス反応がみられないことから、夜間は外部からのストレスに対して生体の防御機構がうまく適応できないことが示唆されました。本研究成果は、からだのリズムが乱れやすい現代社会におけるストレスマネジメント、ストレスを原因とする疾患の理解や予防に役立つことが期待されます。

論文情報

論文名 HPA axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects (心理的ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質系のストレス反応は朝と夜で異なる)

著者名 山仲勇二郎^{1,2}, 元島英雅³, 内田健治³ (1北海道大学大学院教育学研究院, ²北海道大学脳科学研究教育センター, ³よつ葉乳業株式会社中央研究所)

雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports
(一般社団法人日本神経精神薬理学会の公式英文オープンアクセスジャーナル)

DOI 10.1002/npr2.12042

公表日 日本時間 2018年11月27日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院教育学研究院 准教授 山仲勇二郎 (やまなかゆうじろう)

TEL 011-706-3077 FAX 011-706-3077 メール y-yu2ro@edu.hokudai.ac.jp

URL <http://yamanaka-lab.wixsite.com/chronobiology>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

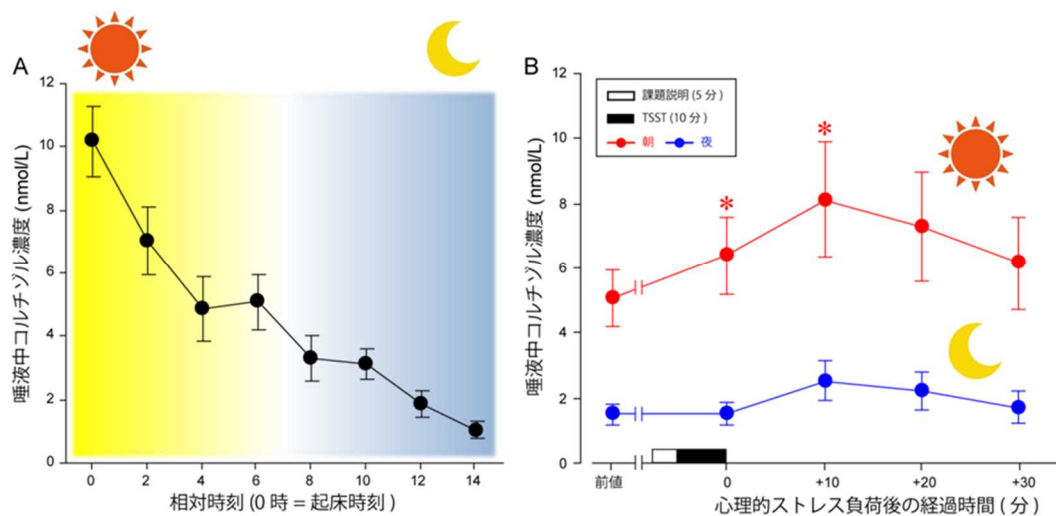


図 A. 唾液中コルチゾルリズムの時間変化

唾液中コルチゾル濃度は、朝方起床後に最高値となり夜間に最低値となる明瞭な日内リズムを示す。

図 B. 朝と夜の TSST 試験による唾液中コルチゾルの変化

心理的ストレス負荷後の唾液中コルチゾル濃度は、唾液中コルチゾル濃度の高い朝には有意に上昇したが、夜の心理的ストレス負荷後では濃度の上昇は認められなかった。

【用語解説】

*1 コルチゾル … 副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンのこと。

*2 HPA axis 系 … Hypothalamic (視床下部) – Pituitary (下垂体) – Adrenocortical (副腎皮質) からなるシステムのこと。

*3 視交叉上核 … ヒトを含め哺乳類の生物時計の中核が存在する、脳内の部位のこと。

*4 TSST (The Trier Social Stress Test) … ヒトを対象とした心理的ストレス課題のこと。