ストレスの生命科学

Life Science of Human Stress

二木 鋭雄

宇都宮大学 工学部応用化学科
〒321-8585
栃木県宇都宮市陽東 7-1-2

Etsuo NIKI
Utsunomiya University, Department
of Applied Chemistry
7-1-2 Yoto, Utsunomiya 321-8585

野口 範子

東京大学 先端科学技術研究センター
〒153-8904
東京都目黒区駒場 4-6-1

Noriko NOGUCHI
University of Tokyo, Research Center
for Advanced Science and
Technology
4-6-1 Komaba, Meguro, Tokyo 153-8904

Abstract: Today, we are always exposed to stress. Versatile chemical, biological, physical and social stress attack us. On the other hand, stress is a double-edged sword and some of the stress exert beneficial effect. In order to protect us from the stress to maintain good health and high quality of life, it is essential to clarify and understand the mechanisms of biological responses to the stress, to assess the extent of stress, and to establish ways to cope with such stress. The life science of stress including the role of oleoscience will be one of the most important future subjects.

Key words: Stress, Oxidative Stress, Life Science, Quality of Life

1 はじめに

いま、われわれのまわりにはストレスがあふれている。ストレスとは元来物理学の用語で、ある刺激に対して生ずる歪み、ゆがみのことを意味した。たとえば、ゴム球に力をかけるとへこむが、このへこみをストレスと言う。生体に対するストレスとは、生体に加えられた刺激であり、それによって生ずる生体の応答、傷害、防御も広い意味で含まれる。ストレスを引き起こす刺激をストレッサー, stressor と名づけられたが、現実にはこれもストレスと厳重な区別がされずに使われている。ストレッサーをストレス刺激、ストレスをストレス反応と区別して言うこともある。結局、「外界からのあらゆる刺激に対する生体の非特異的な反応」がストレスであり、「ストレスを生じさせるもの」がストレッサーと定義される。

生物に対するストレスに関する科学的な研究は、カナダのセリエ教授(Hans Selye, 1907-1982)によってはじめてなされた。セリエは論文「ネズミの母体内胎盤の生理学的研究」の中で、ストレスという言葉をはじめて用いた。セリエは減食による飢餓から生ずるストレスに加え

て、ビタミンDやEの欠乏、出血、強制的な筋肉運動、さらには寒冷や暑熱、激しい音や光、ホルムアルデヒドのような化学物質、などなど多種のストレスの影響を調べた。そして、ストレスの種類が多種、多様と異なっても、共通の症状が認められることを見出した。その症状とは、副腎皮質の肥大、胸腺とリンパ腺の縮小、そして胃や十二指腸の潰瘍の生成であった。このようなストレス刺激が加わったときに起こる生体の反応をセリエは「全身適応症候群」と呼んだ。

現代社会に生きるわれわれは、正に多種多様なストレスに常にさらされている。ストレスがどのように生体に影響を及ぼし、生体がどう応答するのか、どのような傷害が生じるのか、これらを科学的に解明し、測定、検出すること、そしてそれを克服する人間工学を発展させることが、特に高齢化が進むいま、高い生活の質(Quality of Life)を実現するためにも必要なことと思われる。

2 ストレスの種類

ストレスには、Fig.1に示したように、化学的ストレス、生物的ストレス、物理的ストレス、さらには社会的なストレスと、非常に多様なものがある。これらを厳密に一つの特定のカテゴリーに分類することは容易でないし、またその必要もない。

化学的ストレスとして、まず種々の化学物質があげら

連絡者: 二木 鋭雄
住 所: 〒563-8577 大阪府池田市緑丘 1-8-31
ヒューマンストレスシグナル研究センター

Fig. 1 Stressor and Response

れる。カドミウム、クロム、有機水銀化合物のような金属の生体に対する毒性はよく知られている。ホルムアルデヒドは今から65年も前にセリエによって試験された化合物であるが、いま、シックハウス症候群との関連で注目されている。PCB, DDT, ダイオキシンなどの含塩素化合物もその強い毒性が知られている。薬物の副作用も例の一つと言えよう。現在、新規化学物質は確実に増えつづけており、これらが生体にどのようなストレスを与えるのか、ほとんど分かっていないのが現状である。

その他、高酸素、低酸素、栄養不足、なども化学的ストレスと言える。高濃度の酸素下で飼育すると動物の寿命が短くなることが認められている。

物理的ストレスとして、低温と高温、放射線や紫外線、その他騒音や振動などもある。フロンガスという新規含ハロゲン化合物が開発され、広く利用されたが、それが成層圏のオゾン層を分解してオゾンホールをもたらし、そのため地上に到達する紫外線強度の増加という物理的ストレスの増加を招いていることも周知のことである。紫外線強度と皮膚がん発症とが関連することが認められている。

生物的ストレスとしては、病原菌、ウイルスなどが代表的なものである。最近院内感染の原因として問題になっているMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)もその例の一つである。プリオンは最近狂牛病との関連で話題になった。

社会的ストレスは複雑で、近代社会で特に重要となってきたと考えられる。自然災害や事故のような極度に強いストレスによる傷害であるPTSD(Post Trau-

matic Stress Disorder, 心的外傷後ストレス症候群)が知られている。しかし、人間関係、仕事、過労、不眠などから生ずる日常的なストレスの影響が一般の人にとってはより大きく切実と考えられる。心理的ストレス刺激を受けると情動変化を起こし、身体的ストレス反応の引金となる。テクノストレスもコンピューター社会となった現代社会の産物といえよう。

これらストレスがどのような機序で生体に影響を及ぼしているのか、その詳細は謎である。しかし、先にも述べたように、一見全く異なる多種多様なストレスが共通の症状を引き起こすということは、何か共通のシグナル、メカニズムがあるのではないかと推測させる。

3 酸化ストレス

酸化力を有する活性種による刺激によって生ずる傷害、いわゆる酸化ストレスに関する研究はここ20年間に精力的に研究が行なわれ、かなりのことが理解されるようになってきている。酸化力が、それを防ごうとする抗酸化力を上まわるときを酸化ストレスであるとする考え方もあるが、抗酸化力を上まわることのない酸化ストレスもやはりストレスであることに変わりはない。これは生体の反応を考えると、決定的に重要なことである。酸化力が抗酸化力を上まわると、傷害となつてあらわれることになる。

酸化ストレスとして古くから知られているものに放射線障害がある。東海村事故の記憶も新しい。放射線の照射により腫瘍の生成、寿命の短縮がおこることが知られているが、この傷害が酸素の存在下では増幅されることが認められている。この場合に、ヒドロキシルラジカル

などのフリーラジカルが生成し、これが傷害をひき起こすことが知られているが、その後の多くの研究により、種々の酸素ラジカルや活性酸素種が生体に傷害をもたらすことが明らかになってきた。

酸化ストレスが生体に対して傷害を与えるということを支持するものとして、抗酸化物のストレス防御効果がある。すなわち、酸化ストレスが傷害の原因となるならば、それを抑えることにより傷害が抑制、予防されるということになるが、実際、そのような抗酸化物の効果が認められているということである。

in vitro の研究により、生体を構成する脂質、蛋白質、核酸が活性酸素種、活性窒素種やラジカルによる攻撃を受けて酸化され、それにより生体膜脂質が酸化され過酸化物質およびその二次酸化物質を生ずること、蛋白質が変性し、切断、架橋反応を起こすこと、それにより酵素の不活性化につながることで、核酸の塩基の修飾、また主鎖の切断がおこること、などが明らかになってきている。*in vitro* のモデル系ではあるが、生体分子の酸化反応の理解はかなり進んできている。

動物実験でも数多くの知見が得られている。高濃度酸素による下等動物の寿命短縮、酸素消費速度と寿命の逆相関、抗酸化酵素の過剰発現による寿命の延長、など多くの実験結果が報告されている。

セリエは65年前にネズミを使って多くの実験を行なったが、最近でもネズミを用いた研究例が多い。ネズミをかごの中に拘束して水に近づけると、大きなストレスを感じ(と思われる)、胃潰瘍になる。このとき、活性酸素種の生成や抗酸化物質による抑制が確認されている。すなわち、スーパーオキシドが生成すること、およびそれを消去する抗酸化酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ(SOD)や、ペルオキシラジカルを捕捉するビタミンEが胃潰瘍の発症を抑えることが、実験的に確認されている。これらは、この水浸拘束ストレスによる胃潰瘍発生が酸化ストレスによるものであることを示している。ストレス性胃潰瘍は近代社会の典型的な産物の一つと言えよう。

われわれは、熱的な一分子分解によってフリーラジカルを発生するアゾ化合物を用いて種々の研究を続けている。たとえば水溶性アゾ化合物である、2,2'-azobis-(2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH と略す)が脂質、蛋白質の酸化、リポ蛋白質の酸化変性、赤血球の酸化的溶血、細胞死(ネクロシス、アポトーシスともに)を誘発することを *in vitro* および *ex vivo* の系で確認した。また、マウスを用いた動物実験で、リンパ腺や内皮細胞の傷害および肝障害を引き起こすことを確認している。これらについても、抗酸化物の抑制効果を確認し

ており、酸化ストレスによるものと言える。AAPH を用いた実験はその後各国で行なわれている。

心筋梗塞や脳梗塞の原因となる動脈硬化をはじめ、糖尿病、白内障、リュウマチ性関節炎、あるいはパーキンソン病など痴呆発症に、酸化ストレスが深く関わっていることが次第に明らかになってきている。加齢もまたストレスの一つとして考えられているが、社会の高齢化とともにこれら老年病、生活習慣病はこれからますますその重要性が大きくなるであろうことは間違いない。

4 善玉としてのストレス

酸素、あるいは抗酸化物質に二面性があるように、ストレスも両刃の剣であることが分かっている。生物には、恒常性(homeostasis, ホメオスタシス)という適応力がある。すなわち、ある刺激に対して、常に一定の状態であろうとする適応力がある。たとえば、われわれの体温は、夏の盛りでも真冬でも、健康であるかぎり、36度から37度の間に、ほぼ一定に保たれている。これは恒常性を示すよい例である。

このように生体は、外からのストレスに対して適応しようとする。たとえば、酸化ストレスがかかると、それに対抗、適応するために、抗酸化力を高めようとすることが認められている。放射線のストレスについてはすでに述べたが、低線量の放射線を照射すると、SOD、グルタチオンペルオキシターゼなどの抗酸化酵素が産生し、一過性にストレスに対する防御力が増加することが知られており、これをホルミシス効果と呼んでいる。このため、あらかじめ低線量の放射線を照射してから、より大きな量の放射線を照射すると、生ずる傷害が低減することが実験的に確認されている。すなわち、適度なストレスはむしろ好結果をもたらす善玉である、ということになる。

低線量の放射線照射が免疫機能の昂進にもつながることも報告されている。健常なラットに0.15グレイ程度の低い線量のX線を全身照射すると脾臓のリンパ球の幼若化反応が高まること、あるいは低線量照射された胆ガンマウスで、免疫機能を活性化させるインターロイキン-6(IL-6)の産生と、ガン細胞に壊死効果をもたらす腫瘍壊死因子- α (TNF- α)の産生が高まることも認められている。これらのことも、適切なストレス、刺激が生体にとって好ましいものであることを示している。

非致死量のストレスを細胞に与えると、多くの蛋白質は合成が低下するが、ある種の蛋白質の合成が誘導されるようになる。これをストレス蛋白質という。熱ショック蛋白質(HSP, heat shock protein)はその例の一つである。非致死的热処理を前もって加えられた細胞は、そ

の後致死的熱処理に対して耐性を獲得する。これはHSPが生体防御機構の一つとして働いていることを示している。

5 ストレスに対する生体の応答

生物、特に高等生物は、何億年という長い進化の過程において、ストレスに対する種々の適応機能を身につけてきたと考えられる。最初、嫌氣的雰囲気下のこの地球上で誕生した原始生命が、大気中の酸素濃度の上昇により、元来毒であった酸素を利用するようになったことは正に革命的なことであった。酸素およびそれに由来する活性酸素種により生ずるストレスに対する適応戦略を構築することによりはじめて酸素を利用することが可能となったと想像される。好気性生物にとって、酸化ストレスは最も大きなストレスと考えられる。

活性酸素やフリーラジカルが酸化傷害を誘発し、広範な疾患に関わることが明らかにされてきたが、これらの逆の、善玉としての作用についても近年注目されている。病原微生物や異物に対するマクロファージ、好中球、あるいはリンパ球の生体防御機能の発現で活性酸素が重要な働きをすることはよく知られていたが、近年、活性酸素種、一酸化窒素、他のフリーラジカルが細胞内情報伝達分子メッセンジャーとして、種々の細胞応答、遺伝子発現、ストレス蛋白質発現の制御にも関与するものとして注目されている。嫌気性菌である大腸菌でも、酸素に曝すとMn-SOD、カタラーゼ、ペルオキシダーゼの合成が誘導されることが認められている。酸化ストレスにより誘導されるストレス蛋白質として、先に述べた熱ショック蛋白質に加えて、ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)がよく知られている。ヘムオキシゲナーゼはヘムを基質とし、ビリベルジン、鉄および一酸化炭素を産生する酵素である。HO-1はカドミウム、セレン、亜ヒ酸などの金属により転写レベルで誘導される。低酸素により誘導されるエリスロポイエチンも、金属ポルフィリンによっても誘導される。低酸素に応答して発現制御する因子の一つとしてHIF-1(hypoxia inducible factor-1)も見出されている。ストレス蛋白質の一つであるチオレドキシシンが、還元酵素としてだけではなく、シグナル伝達系で重要な役割を果たしているという報告もある。

メタロチオネインは分子量約6000の低分子量蛋白質であるが、重金属、放射線などのストレスによりその生合成が誘導される。このメタロチオネインを上昇させた培養細胞や動物が、カドミウムや水銀などの重金属あるいは放射線や紫外線などに対して抵抗性を示すことが認められている。放射線照射から引き起こす骨髄傷害もメタロチオネイン合成剤の前投与により著明に軽減される

ことが報告されている。

細胞死はネクロシス(necrosis)とアポトーシス(apoptosis)に分類されている。前者は強いストレス刺激により細胞が対応できず死ぬ細胞死である。一方、後者はプログラムされた細胞死programmed cell deathとも言われ、特に発生学でよく認められているものである。たとえば、手指の水掻き様被膜の細胞死による手指の形成、オタマジャクシの尻尾の脱落、臓器の大きさの決定、などに重要な働きをする。アポトーシスはあらかじめ細胞内でプログラムされているようであるが、非生理的なストレス刺激によっても起こすことができる。例えば、先に述べたAAPHによってアポトーシスが起ることを認めている。腫瘍壊死因子(TNF)はある種のがん細胞のアポトーシスを起こすことが知られている。TNFによるアポトーシスは、熱処理というストレス刺激で促進される。すなわち、あるストレス刺激の前処理により、別のストレス刺激に対して促進されることもあれば、耐性を示すこともある。まだ詳細なメカニズムは解明されていないが、これらをうまくコントロールすることが可能になれば、その意義は大きい。

活性酸素、フリーラジカル、酸化ストレスによるNF- κ B(nuclear factor kappa B)やAP-1(activator protein-1)などの転写調節因子の活性化と遺伝子発現調節、癌抑制遺伝子p53やアポトーシス抑制遺伝子bcl-2の発現調節などの生理的意味、寄与が近い将来明らかになることが期待される。

免疫とストレスとの関連も興味深い。ストレスにより免疫能が低下することが認められている。その結果、感染に対する防御力の低下を招き、それが、例えば、ガンの発症、進行促進にもつながると考えられる。一方逆に、ストレスにより副腎皮質からのアドレナリンの放出がおこり、免疫能が増強されることもある。現代の文明病と言われる花粉症やアトピー性皮膚炎などとの関連で重要な課題である。

シックハウス症の原因ともなる化学物質過敏症の機序もほとんど分かっていない。ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、可塑剤などに生体がどう応答するのか、基礎科学的アプローチによる研究が必要であろう。

6 ストレスの検出、測定

種々のストレス刺激により傷害が生じ、それが障害、疾病につながることを述べてきた。生体内のどこで、どのような傷害が生じているのかを、できるだけ早く検出することが、障害を防ぎ、疾病を予防する、あるいは治療するために必要である。たとえば、ディーゼル排気ガスやダイオキシンによる発癌、精神的ストレ

スによる胃潰瘍, 不安感による不眠など, これらを如何に早い段階で見出し, それを防ぐことができるか, ということである。そのためには, 高感度で特異的な検出手段を開発する技術が欠かせない。ヒトを対象とする場合, 非侵襲的に, 要するに体を傷つけずに, 測定することも要求される。同時に, 何を測定すれば正しく評価できるのか, そのマーカーを見出すことも必要である。破綻が起こる前にそれを察知し, 防ぐことが重要であり, そのためにもストレスマーカーの同定, 検出, 定量化が大切である。そのためには, そのストレスによる生体の応答, 傷害の発生メカニズムなどを理解することが不可欠である。近年, 高感度の分析機器や抗体を用いたイムノアッセイなど, すぐれた方法が開発されているが, 根本の基礎科学の研究の方が遅れ, まだまだ未解明の問題が多いように見受けられる。地道な基礎研究への取り組みが望まれる。

ヒトが不安, おどろき, 怒り, 過労などのストレスを受け, 感じたとき, 生理状態がどう変化するのか, 心拍, 呼吸, 体温, 発汗などを測定し, 解析することも重要であろう。

7 オレオサイエンスの役割

さて, このストレスの生命科学において, オレオサイエンスの位置づけはどうか。近年の研究の結果の一つとして, 食事や栄養の健康, 加齢に対する重要性がますます明らかになってきている。基質としての脂質, 微量栄養素としてのビタミン, 金属など, ヒトが質の高い生活を送るために極めて重要であることが認識されてきている。n-3, n-6 脂肪酸の生理的影響の差など, まだ解明されていない課題も多い。ストレスが加わると, 脂肪組織から遊離脂肪酸の産生が促進され, アセチルコエンザイム A となってコレステロールの増加を招くなど, 脂質代謝に影響を及ぼすことが認められている。

日本の三大死因はガン, 心疾患, 脳血管障害であるが, 後者の二つは動脈硬化と深く関わっている。この動脈硬化の進展にストレスが影響すると言われている。なかでも酸化ストレスが引き金となるという説は広く受け入れられている。低比重リポタンパク質(Low Density Lipoprotein, LDL)が酸化変性を受けると, マクロファージに際限なくとりこまれるようになり, 血管壁の内側で泡沫細胞となってコレステロールなどが沈着し, 動脈壁

が厚くなる。さらに, ストレスが加わると, 交感神経の働きが活発化し, 副腎髄質からカテコールアミンやレニン, アンジオテンシンなどの分泌が盛んになり, 血圧や心拍数を増加させ, そして下垂体から成長ホルモンや副腎皮質刺激ホルモンの分泌が高まる。これらの一連の流れによって, 脂質の代謝が活発になり, 血行動態が悪くなる。結局, ストレスによって心臓の拍出量の増加, 末梢血管の収縮, 血小板の凝集能増加, 血小板由来増殖因子(PDGF)の分泌促進などが引き起こされ, 動脈硬化を促進するという結果になる。

セレンなど微量元素イオンの作用も興味深い。ビタミン D, E などについて, これまで知られていた生理作用を越える新しい, 別の作用も明らかになりつつある。DNA チップを用いた研究も進みつつあり, 分子, 遺伝子, 蛋白質レベルでの解明が期待される。一方, 社会生活や精神的ストレスに対する化粧などの緩和作用も, 別の観点から興味深いテーマである。

8 これからの展望

あらゆる意味でストレス刺激が質, 量ともにふえつつある現代, それに対して生体がどう応答し, 生活にどう影響するかについて正面から取り組み, 解明することの意義は極めて大きい。一見, 全く様相を異にするストレスも, 生体およびそれを構成する細胞へのシグナルであるにとらえ, それに対する生体の応答, 傷害の検出, 予防と治療を研究するストレスバイオサイエンスは, これからの重要な研究課題であるばかりでなく, 日々の生活に密着したことであり, 生命科学産業の一つの重要な分野となることは間違いない。

文 献

- 1) 平野鉄雄, 新島旭著, (1995) 脳とストレス, 共立出版。
- 2) 井上正康編, (1996) 活性酸素とシグナル伝達, 講談社サイエンティフィック。
- 3) ハンス・セリエ著, (1997) 生命とストレス, 細谷東一郎訳, 工作舎。
- 4) 森本兼義著, (1997) ストレス危機の予防医学, 日本放送出版協会。
- 5) 谷口直之, 淀井淳司編, (2000) 酸化ストレスとレドックスの生化学, 共立出版。
- 6) 森本兼義, (2000) 現代医学と社会, 井村裕夫, 高久史磨編集, 岩波講座現代医学の基礎 15, 第4章, p.49, 岩波書店

論文要旨

総説 ストレスの生命科学

二木 鋭雄^a・野口 範子^b

a 宇都宮大学 工学部応用化学科 (〒321-8585 栃木県宇都宮市陽東 7-1-2)

b 東京大学 先端科学技術研究センター (〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1)

現代はストレスの時代と言われている。化学的、生物的、物理的ならびに社会、人間生活的な多種多様なストレスにわれわれは常にさらされている。一方、ストレスも両刃の剣であり、生体にとって悪いストレス (Distress) に加え、良いストレス (Eustress) もある。これらストレスから自らを守り、あるいはそれを利用して、より健康で質の高い生活を送るためにも、ストレスに対する生体の応答メカニズムを科学的に正しく解明、理解すること、ストレスの負荷を検出、測定すること、そしてそれに対処する方策を見出すことが重要である。オレオサイエンスの役割も含めて、ストレスの生命科学は、これからの重要な研究課題の一つとなるであろう。

(連絡者：二木鋭雄) Vol.1, No.5, 509 (2001)