

香川県立保健医療大学リポジトリ

ストレスに関連した神経ペプチドの役割

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新見, 道夫 メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/269

ストレスに関連した神経ペプチドの役割

新見 道夫*

香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

The Role of Neuropeptides Related to Stress

Michio Niimi *

Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

要旨

ストレス反応は、中枢神経系および末梢器官におけるストレスシステムによって調節されている。ストレスシステムの中心的な調節物質は、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）とカテコラミンであるノルアドレナリンとアドレナリンである。CRHは、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の合成と分泌を刺激し、視床下部—下垂体—副腎（HPA）系を亢進させる。視床下部室傍核小細胞部のCRHニューロンは、バゾプレシン（AVP）を共発現し、AVPはCRH作用効果を高める。これらのストレスホルモンは、ストレスに対して適度に順応するために必須である。しかし、過剰な反応が持続すると、様々な急性および慢性の疾患をひき起こす。うつ病と不安障害は、ストレスホルモンの異常に関連しておこるストレス関連疾患の代表である。さらに、オレキシン、ニューロメジンU（NMU）、ニューロペプチドW（NPW）も又、HPA軸を賦活化する。したがって、これら神経ペプチドは、ストレス反応の中枢性および末梢性調節に重要な役割を果たしている。

Key Words: ストレス (stress), 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH), 神経ペプチド (neuropeptide), 視床下部 (hypothalamus)

*連絡先：〒761-0123 香川県高松市牟礼町原 281-1 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科 新見 道夫

* Correspondence to: Michio Niimi, Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural University of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

はじめに

現代社会はストレス社会といわれ、職場、学校、家庭などの諸問題がストレスの要因となり、多くの人々が精神的ストレスを感じている。ストレスと身体変化（ストレス反応）について論じ、ストレス反応を起こす経路には、内分泌系、免疫系、自律神経系があることを示し、ストレス学説を提唱したのはハンス・セリエである。ストレスが心身に影響すると、生体防御機構である、これら内分泌系、免疫系、自律神経系にわたってさまざまな症状を呈し、さらに慢性的に持続すると生体防御機構に破綻をきたし、さまざまな疾患を生じることになる¹⁾。

ストレスは身体疾患だけでなく、不安障害やうつ病といった精神疾患の発症に深くかかわっている²⁾。つまりストレスは、中枢神経系に幅広く影響を与え、視床下部—下垂体—副腎系および交感神経系を賦活し、不安や恐怖を惹起する。ノルアドレナリン、ドパミンやセロトニンなどの古典的神経内分泌物質の関与については、多くの研究より明らかにされている³⁾。

最近、様々な神経ペプチドが生体のストレス反応と深く関わっていることが明らかにされつつある。ストレス反応を仲介する物質としては、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（corticotropin-releasing hormone；CRH）が代表であり、さらに、バゾプレシン（arginine vasopressin；AVP）、オレキシン、ニューロメジンU（NMU）、ニューロペプチドW（NPW）などもストレス反応に関与を示す知見が増加し、複雑な様相を呈している。

本稿では、ストレスに関与している視床下部神経ペプチドを中心に、ストレス調節のメカニズムについて概説する。

1. 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）

視床下部室傍核は、大細胞部と小細胞部からなり、小細胞部では、CRHを産生し、その軸索を正中隆起外層に投射している⁴⁾。ストレスによりCRHは下垂体門脈血中に放出され、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌を引き起こし、血中に放出されたACTHは副腎皮質からコルチゾールを分泌させる。コルチゾールは下垂体、視床下部、さらに高位の脳辺縁系に属する海馬や扁桃体などの受容体を介して、CRHやACTHの放出にネガティブフィードバックをかける²⁾。また、室傍核のCRHニューロンは、脳幹の青斑核とも密接な連絡があり、自律神経系も賦活され、アドレナリン、ノルアドレナリンが放出される（Fig. 1）。

CRHは、ストレスによって生じる種々の生体反応を惹起することができ、CRH拮抗薬の投与によりストレス反応は抑制される⁵⁾。CRH受容体にはType 1（CRH 1R）とType 2（CRH 2R）の2種があるが、ストレス反応はCRH 1Rを介する。

思春期の女子に好発する神経性食慾不振症では、食行動の異常とその背景にある精神的ストレスの関与によって視床下部CRHが過剰産生されることが、その病態の中心と考えられている⁵⁾。うつ病患者では、視床下部室傍核のCRHの発現量が4倍に亢進していたと報告され、視床下部—下垂体—副腎（HPA）軸の亢進がみられる⁶⁾。この機能異常を調べる検査として、デキサメサゾン抑制試験やデキサメサゾン／CRH試験がある⁷⁾。うつ病においては、すでに血中や尿中のコルチゾールやその代謝物が健常者と比べ高いことが指摘されているが、デキサメサゾン抑制試験においてはACTH・コルチゾール分泌抑制の欠如が確認されており、デキサメサゾン／CRH試験では、うつ病患者の6割以上が血中コルチゾール値の抑制を示さなかったことが報告されている。

ストレスによって免疫系が影響を受けることについては、ヒトや動物で多くの報告がある¹⁻²⁾。ストレスによる交感神経系の過剰な興奮は、免疫系を賦活し、リンパ球やマクロファージなどの細胞から炎症性サイトカインであるインターロイキン-1（IL-1）やインターロイキン-6（IL-6）の分泌を促進する。血中に増加したIL-1やIL-6はプロスタグランジンE₂などを介して視床下部室傍核に作用し、HPA系を賦活させる⁸⁻⁹⁾。HPA系が賦活されると、血中のグルココルチコイドが増加し、局所のリンパ球を含む炎症細胞の働きを抑制し、交感神経系を介して、末梢の過剰な免疫反応を抑制し、ホメオスタシスを保つ方向に働く。このバランスの不均衡や破綻がストレス関連疾患を引き起こすものと考えられる。最近の臨床研究によると、うつ病でIL-6が高値を示すことが示されている¹⁰⁾。

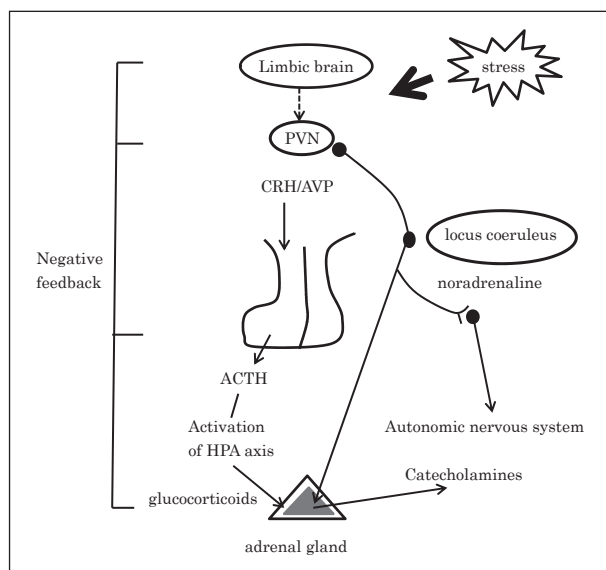


Fig. 1 The action of CRH at different levels of the stress response (modified from ref 2).

PVN, paraventricular nucleus(室傍核); CRH, corticotropin-releasing hormone(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン; AVP, arginine vasopressin(バゾプレシン).

2. バゾプレシン (AVP)

AVPは、視床下部の視索上核および室傍核に存在する神経細胞の細胞体で産生される。室傍核小細胞部由来のAVPは正中隆起から下垂体門脈血中へ放出され、ストレス反応に重要な役割を担っている¹¹⁾。AVPとCRHは相乗的に作用してACTH分泌を促進する。したがって、ストレスの種類あるいは強さによっては同時に分泌され、ACTH分泌が強力に促進されるのではないかと考えられている。一方、AVPは抗利尿ホルモンとして重要で、室傍核大細胞部由来のものは、下垂体後葉を通して末梢循環に入り、血漿浸透圧や体液量を調節している。

慢性ストレス時、ラットでは視床下部室傍核小細胞部のCRH遺伝子応答は次第に抑制される傾向が認められ、逆に、AVP遺伝子応答は増強することが明らかにされており、AVPが一部CRHの肩代わりをしている可能性が考えられる¹²⁾。

AVP受容体はV1a, V1bおよびV2受容体の3つのサブタイプに分類されている。V1b受容体は下垂体に多く存在し、HPA系制御に深く関与し、慢性ストレスへの関与が示唆されている¹³⁾。

うつ病患者では、血中AVP濃度が高いことが報告されている¹⁴⁾。また、ヒト視床下部の視索上核supraoptic nucleus (SON) におけるAVPのmRNA発現量が亢進していることが明らかにされている¹⁵⁾。これまで、多くのV1b受容体拮抗薬が創出され、動物レベルにおいて抗うつ作用が示されているが¹⁶⁾、うつ病患者におけるAVPが、病態生理学的意義を有しているか、さらに検討が必要である。

3. オレキシン

オレキシンは、オーファン受容体の内因性リガンドとして同定された神経ペプチドであり、オレキシンAおよびBからなるペプチドファミリーである¹⁷⁾。オレキシンは視床下部の外側野とその周辺部に局在し、摂食を増加させるだけでなく、睡眠・覚醒に関与するペプチドとしても注目されている。オレキシン神経活動は、睡眠時に最低であり、覚醒時に増加、ストレスなど覚醒度の上昇時に更に増加する¹⁸⁾。また、オレキシンをラットの脳室内に投与すると、室傍核に*c-fos*遺伝子が発現し、血中ACTHおよびコルチコステロンが増加し、HPA軸を賦活する¹⁹⁾。

Idaら²⁰⁾はオレキシンを脳室内に投与すると、顔洗い行動、毛づくろい行動および探索行動が増加し、これらの行動はCRHアンタゴニスト (α -helical CRH) の前投与で抑制され、拘束ストレスや寒冷ストレスにより視床下部外側野のオレキシンmRNAが増加したと述べている。Sakamotoら²¹⁾は、ラットの拘束ストレスおよび寒冷ストレスでオレキシン産生ニューロンが活性化されることを観察し、脳室内にオレキシンAを投与すると、視床下部室傍核小細胞部および扁桃体中心核に存在する

CRH産生ニューロンの活動性を増加させることを証明し、CRHを介したオレキシンのストレス反応への関与を明らかにしている (Fig. 2)。Zhuら²²⁾は、痛み刺激ではオレキシンニューロンにFos蛋白が誘導されるが、条件恐怖刺激ではFos蛋白の発現は認められず、オレキシン神経系においてストレス刺激の効果は刺激の種類に依存すると述べている。ラットにおいて、痛み刺激は摂食を増加させるが、条件恐怖刺激では摂食を減ずることがすでに報告されており²³⁾、オレキシン神経系がある種のストレス誘導の摂食に関係していると推定されている。

うつ病にオレキシンが関与している可能性も考えられている。Lutterら²⁴⁾は、マウスのカロリー制限によってうつ症状が軽減する際にオレキシンが重要な役割を果たしていると報告している。また、ラットのうつ病モデルでは、脳内オレキシン濃度が高値を示し、オレキシンがうつの病態に関与していることが示されている²⁵⁾。

4. ニューロメジンU (NMU)

NMUは、ブタ脊髄から単離された23アミノ酸からなるペプチドである²⁶⁾。NMUは、視床下部弓状核に発現しており²⁷⁾、室傍核に存在するNMU受容体 (NMUR1, NMUR2) を介してその作用を発揮する²⁸⁾。NMUは内在性の摂食抑制物質で、運動量、体温上昇、酸素消費量とエネルギー消費量を増加させる²⁹⁾。NMUをラットの視床下部室傍核に急性投与すると、血中ACTH濃度とコルチコステロン濃度は容量依存的に増加する³⁰⁾。また、NMUの脳室内投与により、室傍核のCRHニューロン、AVPやオキシトシンニューロンに神経の活動性を示すFos蛋白の発現が認められることから、NMUの中枢作用はCRHおよびAVPを介していると考えられる³¹⁻³²⁾。

NMUが誘発するストレス反応は、CRH拮抗薬 (α -helical CRH) や抗CRH抗体の前投与で消失することが報告されている³³⁾。Nakaharaらは、拘束ストレスにより野生型マウスでは血中コルチコステロン濃度は増加が認められるが、NMUノックアウトマウスでは、増加がみられなかったと報告している³⁴⁾。また、Zengらは、NMU脳室内投与による過剰な毛づくろい行動は、NMUR2ノックアウトマウスでは消失することから、NMUR2がストレス・不安の誘導に重要な役割を果たしていると述べている³⁵⁾。

5. ニューロペプチドW (NPW)

ニューロペプチドWはオーファンGタンパク共役型受容体 (GPCR) の内因性リガンドとして発見された³⁶⁾。NPW産生ニューロンは視床下部の室傍核、視索上核、弓状核、背内側核、弓傍核 (脳弓周囲の核)、外側核などに分布していることから、摂食やストレス反応との関連が示唆される³⁷⁻³⁸⁾。NPWをラット脳室内に投与すると、血中プロラクチン、コルチコステロン濃度の上昇と、成長ホルモン分泌の低下が観察され、これはスト

レス時に見られるホルモン動態である³⁹⁾。このコルチコステロンの分泌反応は、CRH拮抗薬 (α -helical CRH) の前投与で抑制されることが報告されており、NPWはCRHニューロンを介してHPA系を活性化させると考えられる⁴⁰⁾。一方、NPWはCRHとAVPを介してHPA軸を賦活することも考えられる。Yogoらは、NPWの脳室内投与により、ACTH分泌はCRH受容体拮抗薬の前投与で抑制されるが、V1a/V1b受容体拮抗薬の前投与では影響が認められず、中枢のNPWは視床下部AVPではなく、CRHを賦活してHPA軸を活性化すると報告している⁴¹⁾。

我々は成熟雄ラットを用いて、拘束ストレスや寒冷ストレスによりNPWニューロンが賦活化されるかどうかについて、神経の活動性を示すFos蛋白の発現を用いて検討した⁴²⁾。拘束ストレスや寒冷ストレスにより、視床下部弓傍核 (perifornical nucleus; PF) のNPW含有ニューロンの一部にFos蛋白の発現を認めた。これはストレスによりNPW含有ニューロンが賦活化されていることを示している。また、NPWをラット脳室内に投与すると室傍核小細胞部にFos蛋白が発現することから、NPWニューロンの下流にCRHニューロンの存在が示唆され、HPA系を活性化するものと考えられる⁴²⁾。このように、NPWニューロンが生体のストレス反応に関わっていることが明らかになりつつある。

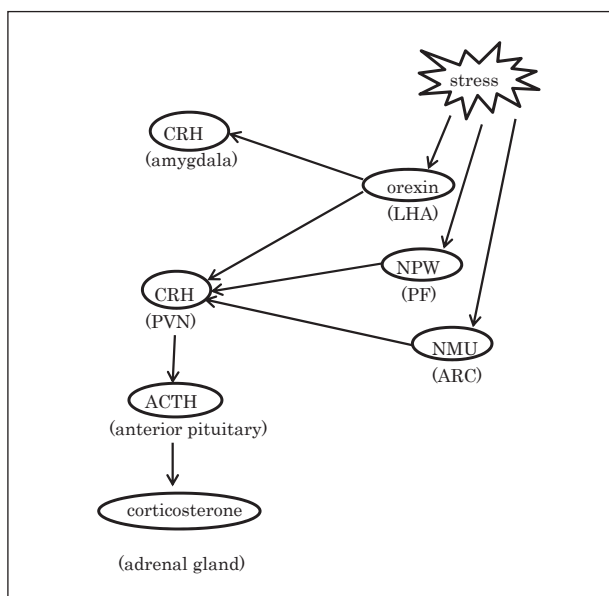


Fig. 2 The role of neuropeptides related to stress. PVN, paraventricular nucleus (室傍核); LHA, lateral hypothalamic area (外側野); PF, perifornical nucleus (弓傍核); ARC, arcuate nucleus (弓状核); CRH, corticotropin-releasing hormone (副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン); NPW, neuropeptide W (ニューロペプチドW); NMU, neuromedin U (ニューロメジンU)。

おわりに

ストレスに関連した神経ペプチドの生理的および病理学的な役割について述べた。これら神経ペプチドの研究の進展により、ストレスが引き起こす種々の疾病に対する予防、診断や治療の手掛かりとなることが期待される。

文 献

- 1) Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5(7) : 378-381, 2009.
- 2) Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety—insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* 15 : 574-588, 2010.
- 3) Maletic V, Robinson M, Oakes T, Lyengar S, Ball SG et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 61 : 2030-2040, 2007.
- 4) Niimi M, Takahara J, Hashimoto K, Kawanishi K. Immunohistochemical identification of corticotropin releasing factor-containing neurons projecting to the stalk-median eminence of the rat. *Peptides* 9 : 589-593, 1988.
- 5) Hotta M, Shibasaki T, Arai K, Demura H. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates emotional stress-induced inhibition of food intake and behavioral changes in rats. *Brain Res* 823(1-2) : 221-225, 1999.
- 6) Raadsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJ, Tilders FJ et al. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry* 152(9) : 1372-1376, 1995.
- 7) Kunugi H, Ida I, Owashi T, Kimura M, Inoue Y et al. Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacology* 31 : 212-220, 2006.
- 8) Niimi M, Sato M, Wada Y, Takahara J, Kawanishi K. Effect of central and continuous intravenous injection of interleukin-1 β on brain c-fos expression in the rat: Involvement of prostaglandins. *Neuroimmunomodulation* 3 : 87-92, 1996.
- 9) Niimi M, Wada Y, Sato M, Takahara J, Kawanishi K. Effect of continuous intravenous injection of interleukin-6 and pretreatment with cyclooxygenase inhibitor on brain c-fos expression in the rat. *Neuroendocrinol* 66 : 47-53, 1997.

- 10) Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med* 39(3) : 413-423, 2009.
- 11) Antoni FA. Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. *Front Neuroendocrinol* 14 : 76-122, 1993.
- 12) Aguilera G, Subburaju S, Young S, Chen J. The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic pituitary adrenal axis during chronic stress. *Prog Brain Res* 170 : 29-39, 2008.
- 13) Aguilera G, Rabadan-diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis : implications for stress adaptation. *Regul Pept* 96(1-2) : 23-29, 2000.
- 14) van Londen L, Goekoop JP, van Kempen GM, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM et al. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. *Neuropsychopharmacology* 17 : 284-292, 1997.
- 15) Meynen G, Unmehopa UA, van Heerikhuizen JJ, Hofman MA, Swaab DF et al. Increased arginine vasopressin mRNA expression in the human hypothalamus in depression : A preliminary report. *Biol Psychiatry* 60 : 892-895, 2006.
- 16) Griebel G, Stemmelin J, Gal CS, Soubrie P. Non-peptide vasopressin V1b receptor antagonists as potential drugs for the treatment of stress-related disorders. *Curr Pharm Des* 11(12) : 1549-1559, 2005.
- 17) Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM et al. Orexins and orexin receptors : a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulates feeding behavior. *Cell* 92 : 573-585, 1998.
- 18) Mileykovski BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neuron. 46(5) : 787-798, 2005.
- 19) Kuru M, Ueta Y, Serino R, Nakazato M, Yamamoto Y et al. Centrally administered orexin/hypocretin activates HPA axis in rat. *Neuroreport* 11 : 1977-1980, 2000.
- 20) Ida T, Nakahara K, Hanada R, Nakazato M, Murakami N. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Comm* 270 : 318-323, 2000.
- 21) Sakamoto F, Yamada S, Ueta Y. Centrally administered orexin-A activates corticotrophin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats : possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons. *Regul Pept* 118 : 183-191, 2004.
- 22) Zhu L, Onaka T, Sakurai T, Yada T. Activation of orexin neurons after noxious but not conditioned fear stimuli in rats. *Neuro Report* 13 : 1351-1353, 2002.
- 23) Morley JE, Levine AS, Rowland NE. Minireview. Stress induced eating. *Life Sci* 32(19) : 2169-2182, 1983.
- 24) Lutter M, Krishnan V, Russo SJ, Jung S, McClung CA et al. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. *J Neurosci* 28 : 3071-3075, 2008.
- 25) Feng P, Vurbic D, Wu Z, Hu Y, Strohl KP. Changes in brain orexin levels in a rat model of depression induced by neonatal administration of clomipramine. *J Psychopharmacol* 22(7) : 784-791, 2008.
- 26) Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Neuromedin U-8 and U-25 : novel uterus stimulating and hypertensive peptides identified in porcine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 130(3) : 1078-1085, 1985.
- 27) Ballesta J, Carlei, Bishop AE, Steel JH, Gibson SJ et al : Occurrence and developmental pattern of neuromedin U-immunoreactive nerves in the gastrointestinal tract and brain of the rat. *Neuroscience* 25(3) : 797-816, 1988.
- 28) Haward AD, Wang R, Pong SS, Mellin TN, Strack A et al. Identification of receptors for neuromedin U and its role in feeding. *Nature* 406(6791) : 70-74, 2000.
- 29) Nakazato M, Hanada R, Murakami N, Date Y, Mondal MS et al. Central effects of neuromedin U in the regulation of energy homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun* 277(1) : 191-194, 2000.
- 30) Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Jethwa PH, Kennedy AR et al. Hypothalamic actions of neuromedin U. *Endocrinology* 143 : 4227-4234, 2002.
- 31) Niimi M, Murao K, Taminato T. Central administration of neuromedin U activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem. *Endocrine* 16(3) : 201-206, 2001.
- 32) Ozaki Y, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Kanemoto K et al. Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of *c-fos* messenger ribonucleic acid in the paraventricular and

- supraoptic nuclei of rat. *Endocrinology* 143(11) : 4320-4329, 2002.
- 33) Hanada R, Nakazato M, Murakami N, Sakihara S, Yoshimatsu H et al. A role for neuromedin U in stress response. *Biochem Biophys Res Commun* 289 : 225-228, 2001.
 - 34) Nakahara K, Kojima M, Hanada R, Egi Y, Ida T et al. Neuromedin U is involved in nociceptive reflexes and adaptation to environmental stimuli in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 323 : 615-620, 2004.
 - 35) Zeng H, Gragerov A, Hohmann JG, Pavlova MN, Schimpf BA et al. Neuromedin U receptor 2-deficient mice display differential responses in sensory perception, stress, and feeding. *Mol Cell Biol* 26 : 9352-9363, 2006.
 - 36) Shimomura Y, Harada M, Goto M, Sugo T, Matsumoto Y et al. Identification of neuropeptide W as the endogenous ligands for orphan G-protein-coupled receptors GPR7 and GPR8. *J Biol Chem* 277 : 35826-35832, 2002.
 - 37) Dun SL, Brailoiu GC, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Neuropeptide W-immunoreactivity in the hypothalamus and pituitary of the rat. *Neurosci Lett* 349 : 71-74, 2003.
 - 38) Date Y, Mondal MS, Kageyama H, Ghamari-Langroudi M, Takenoya F et al. Neuropeptide W : an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology* 151(5) : 2200-2210, 2010.
 - 39) Baker JR, Cardinal K, Bober C, Taylor MM, Samson WK. Neuropeptide W acts in brain to control prolactin, corticosterone, and growth hormone release. *Endocrinology* 144 : 2816-2821, 2003.
 - 40) Taler MM, Yuill EA, Baker JR, Ferri CC, Ferguson AV et al. Actions of neuropeptide W in paraventricular hypothalamus : implications for the control of stress hormone secretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288 : R270-275, 2005.
 - 41) Yogo K, Oki Y, Iino K, Yamashita M, Shibata S et al. Neuropeptide W stimulates adrenocorticotrophic hormone release via corticotropin-releasing factor but not via arginine vasopressin. *Endocr J* 59(7) : 547-554, 2012.
 - 42) Niimi M, Murao K. Neuropeptide W as a stress mediator in the hypothalamus. *Endocrine* 27 : 51-54, 2005.

Abstract

The stress response is mediated by the stress system, partly located in the central nervous system and partly in peripheral organs. The principal effects of the stress system involve corticotropin-releasing hormone (CRH) and noradrenaline and adrenaline belonging to the catecholamines. CRH stimulates pituitary ACTH synthesis and secretion, thereby, controls the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. The CRH neurons co-express vasopressin (AVP), which potentiates the CRH effect. These stress hormones are essential for adequate adaptation to stress, although they can also evoke various acute and chronic disorders if persistently hypersecreted. Depression and anxiety disorders are prominent examples of stress-related disorders associated with the impaired regulation of stress hormones. In addition, we reviewed orexin, neuromedin U (NMU), and neuropeptide W (NPW) involvement in the regulation of the HPA axis function. These neuropeptides are associated with the central and peripheral control of the stress response.

受付日 2013年10月7日
 受理日 2013年12月9日