

中枢性 μ -オピオイド受容体とグルココルチコイド受容体を介した 慢性ストレスによる喘息悪化

安達 寛成, 鈴木 雄太, 林 恵美子, 森山 啓輔, 安田 衣里,
奥山 香織, 和田 佳奈, 高柳 元明, 大野 勲*

The involvement of central μ -opioid receptors and glucocorticoid receptors in psychological stress-induced asthma exacerbation

Hironari ADACHI, Yuta SUZUKI, Emiko HAYASHI, Keisuke MORIYAMA, Eri YASUDA,
Kaori OKUYAMA, Kana WADA, Motoaki TAKAYANAGI, and Isao OHNO*

(Received November 21, 2007)

Stress and other psychological factors have long been etiologically demonstrated to be associated with asthma symptoms. We recently reported that μ -opioid receptors (MORs) were involved in asthma exacerbations caused by psychological stress in a murine asthma model. On the other hand, MOR activation in central nervous system (CNS) by psychological stress can stimulate hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, resulting in the release of glucocorticoid. Glucocorticoid has been reported to shift the immune response from helper T (Th) 1 to Th2. These findings led us to hypothesize that psychological stress-induced exacerbations of asthma was attributable to cortisol release due to HPA axis stimulation via the activation of MOR in CNS. Female C57BL/6 mice sensitized with ovalbumin were exposed to chronic restraint stress as psychological stress. Either intracerebroventricular administration of an MOR antagonist or systemic administration of a glucocorticoid receptor antagonist during stress exposure abolished stress-induced exacerbation of airway inflammation. On the other hand, the elevation of stress-induced plasma corticosterone level was not affected by the administration of the MOR antagonist to CNS, and observed also in MOR knockout mice. These results suggest that both MOR in CNS and glucocorticoid are involved in the psychological stress-induced exacerbation of allergic airway inflammation, but the stress-induced HPA axis stimulation did not depend on MOR activation in this model.

Key words — asthma, psychological stress, μ -opioid receptor, glucocorticoid

1. 緒 言

気管支喘息（喘息）は慢性気道炎症を基本病態とする慢性気道疾患であり，この慢性炎症に起因する可逆性の気道狭窄と気道過敏性の亢進，そして臨床的には繰り返して起こる咳，喘鳴，呼吸困難が特徴である．その気道炎症の特徴として，気道粘膜における好酸球，T細胞，マスト細胞数の増加，気道上皮の剥離などが見られる．

気道炎症の機序は未知の部分が多いが，2型ヘルパーTリンパ球（Th2細胞）が産生するinterleukin (IL)-4, 5, 13などのTh2サイトカインにより制御される．通常は好酸球，マスト細胞，好塩基球，マクロファージなど，またときに好中球などの炎症細胞と，上皮細胞，線維芽細胞，筋線維芽細胞，平滑筋細胞などの気道構成細胞が放出する炎症性メディエーター，サイトカイン，ケモカインが相互反応を繰り返す

炎症カスケードとの見方が一般的である¹⁾。Th細胞は、 γ -interferon (IFN- γ) や IL-2などを産生し細胞性免疫反応に関与する Th1細胞と、液性免疫反応に関与する Th2細胞に分けられる。Th2サイトカインは抗体、特に IgE 抗体の産生を促進し、さらに、好酸球の骨髄での分化・増殖の促進および循環血液中での活性化に関与する。アレルギー性炎症は、Th1とTh2のバランスが崩れ、Th2型の応答が優位になることにより起こると考えられている²⁻⁴⁾。

近年わが国を含め先進国において喘息の有症率は急速に増加している¹⁾。その背景に心理社会的ストレス、すなわち精神的ストレスによるストレス性喘息の増加が指摘されている⁵⁾。また、喘息死亡率は減少しているものの、死亡に至る発作の三大誘因に気道感染、過労と共にストレスが挙げられている。そして、喘息悪化の背景に精神的ストレスによるアレルギー性炎症の免疫学的制御の変化が明らかにされている。喘息の学生では、大学の定期試験という精神的ストレスが IL-5 亢進を伴った気道の好酸球増加を引き起こし、気道炎症を悪化させる補助因子として機能するという報告がある⁶⁾。喘息モデルマウスでも、精神的なストレスの負荷により、抗原吸入後、総白血球数および好酸球数の増加、気道過敏性の亢進がみられる^{7,8)}ことが確認されている。しかし、ストレスがいかにして気道炎症を悪化させるのかは明らかにされていない。

ストレスが免疫反応を修飾する経路として、hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA系) や交感神経系 (sympathetic nervous system; SNS) がある。SNSの刺激により、肺やリンパ組織に分布する交感神経からのノルアドレナリン遊離だけでなく、副腎髄質からアドレナリンの放出がおこる⁹⁾。カテコラミンは、免疫応答を Th2 優位へとシフトさせることが知られている¹⁰⁾。HPA系の活性化により遊離されたグルココルチコイドは Th1 への分化を抑制することにより免疫応答を Th2 優位へとシフトさせることが知られている¹⁰⁾。一方、ストレスは視床下部の μ -オピオイド受容体 (MOR) を介して HPA系を活性化する。MORは中枢神経系に広く分布

しているが、精神的ストレスにより視床下部での MORの活性化が HPA系の活性化を引き起こしグルココルチコイドの分泌を亢進する¹¹⁻¹³⁾。

慢性ストレス負荷による脾細胞からの Th1 サイトカイン産生抑制作用が MOR 欠損 (MORKO) マウスで見られないことが報告されている¹⁴⁾。また我々は以前、喘息モデルマウスを用いた研究において、慢性ストレスによる気道炎症の悪化、抗原特異的 Th2 反応の亢進が MORKO マウスでみられなかった¹⁵⁾ ことから、喘息悪化に MOR が関与していることを明らかにした。

以上により、慢性ストレスによる中枢神経系 MORの活性化が HPA系活性化を引き起こし、それにより分泌が亢進されるグルココルチコイドが喘息の悪化に関与しているという仮説を立てた。この仮説の検証を目的として、喘息モデルマウスを用いて慢性ストレス負荷下における、MOR アンタゴニストおよびグルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニスト投与の気道炎症に対する影響をみた。

2. 実験材料および方法

2-1. 使用動物

実験には、6~8週齢の C57BL/6 (B6) 系 (日本クレア, 東京, 日本) および MOR 欠損 B6 系 (MORKO)¹⁶⁾ (東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野 曾良一郎博士より供与) 雌性マウスを使用した。動物は実験に使用するまで明暗サイクル 12 時間 (明期 7:00 ~ 19:00, 暗期 19:00 ~ 7:00), 室温 22 ± 2°C の一定環境下で 1 週間以上飼育して使用した。なお、動物には滅菌済みのマウス用固形飼料 (日本クレア) および滅菌済みの水道水を自由に摂取させた。実験は東北薬科大学動物実験指針に従って行った。

2-2. 慢性ストレス

喘息モデルの作成は、Okuyama らの報告¹⁵⁾ に従って行った。すなわち、抗原として卵白アルブミン (OVA) (Grade V, SIGMA, St. Luis, MO, USA) を用い、OVA/Alm (OVA 16 μ g/mL, Al(OH)₃ 8 mg/mL in saline) 0.5 mL の腹腔内投与

により感作した。投与は5日間隔で2回行った。2回目の感作から25日後、1時間のOVA吸入と同時に6時間の拘束ストレス(RS)を負荷した。さらにその後6日間連続でOVA吸入なしでRSを負荷した。なお、対照として、ストレス非負荷群はRSを負荷せずにOVAを1時間吸入させた。RSを負荷している6時間はストレス負荷および非負荷群のいずれの群にも飼料および水を与えなかった。最終RSの翌日に1時間のOVA吸入を行い、1および3日後、気管支肺胞洗浄液(BALF)を採取した(Fig. 1)。BALF中の総白血球数を計測後、Cytospin IV (Shandon, runcorn, UK)を用いて細胞標本を作製し、Diff-Quik染色液(国際試薬, 神戸, 日本)で染色後、細胞分画を算定した(倍率1000倍で総細胞数200個以上観察)。遠心後のBALF上清は -80°C で保存し、サイトカイン測定に用いた。血漿は最終日のRS直後に採取し、グルココルチコイドの測定に用いた。MORアンタゴニスト、 β -funaltrexamine (β -FNA, 5 nmol, TOCRIS, Bristol, UK)は、ストレス負荷において各RS開始の1時間前に毎回脳室内投与した。なお、対照にはその溶媒であるphosphate-buffered saline (PBS) (NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, Na_2HPO_4

$12\text{H}_2\text{O}$ 8.1 mM, KH_2PO_4 1.47 mM 含, pH 7.4) を $2\mu\text{L}/\text{mouse}$ 脳室内投与した。GRアンタゴニスト、RU-486 (mifepristone, 12.5 mg/kg, SIGMA)は、ストレス負荷において各RS開始1時間前に毎回皮下投与した。対照液として、10% polyethylene glycol 400 (SIGMA)/PBSを0.2 mL/mouse皮下投与した。ストレス非負荷群には、それぞれ同様のスケジュールで β -FNA, RU-486あるいは溶媒を投与した。

2-3. 血漿中グルココルチコイドの測定

血漿中のグルココルチコイドは、enzyme immunoassay (EIA, assay designs, Ann Arbor, MI, USA)を用いて付属のプロトコールに従い測定した。なお、測定範囲は32-20000 pg/mLである。

2-4. サイトカインの測定

Th1およびTh2サイトカインは、それぞれenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)を用いて付属のプロトコールに従い測定した。なお、それぞれの測定範囲はIL-4が2-500 pg/mL, IL-5が7-1000 pg/mLそしてIFN- γ が2-600 pg/mLである。

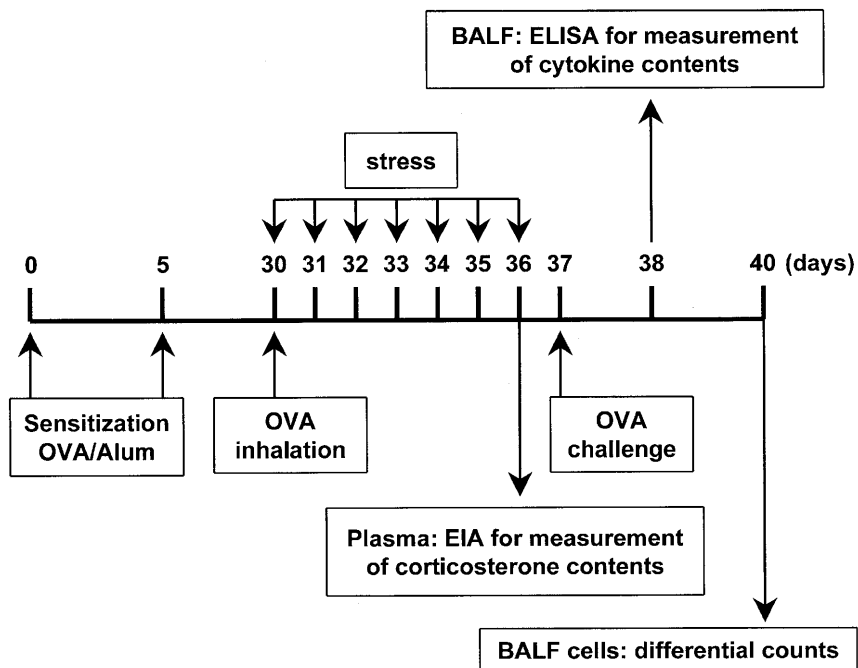


Fig. 1. Diagrammatic representation of the protocols for sensitization, challenge and stress for experiments.

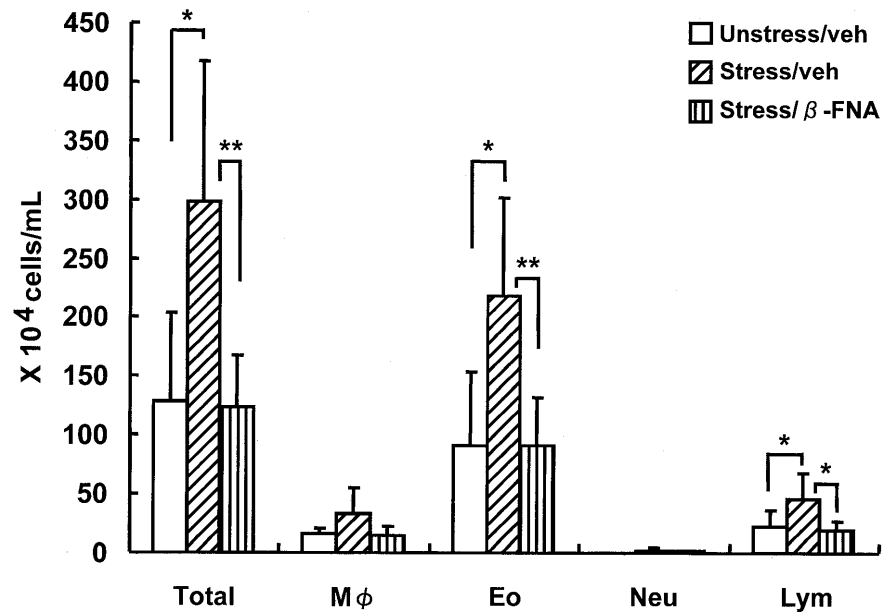


Fig. 2. The effect of a μ -opioid receptor antagonist on the accumulation of inflammatory cells after antigen challenge in stressed mice. BALF was obtained from unstressed and stressed mice 3 days after the exposure to nebulized OVA. Vehicle (veh) or the antagonist, β -FNA (5 nmol), were administered 1 h before each stress exposure. The numbers of total cells (Total), macrophages (M ϕ), eosinophils (Eo), neutrophils (Neu) and lymphocytes (Lym) were counted. Data are expressed as mean \pm S.D. (n=7). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

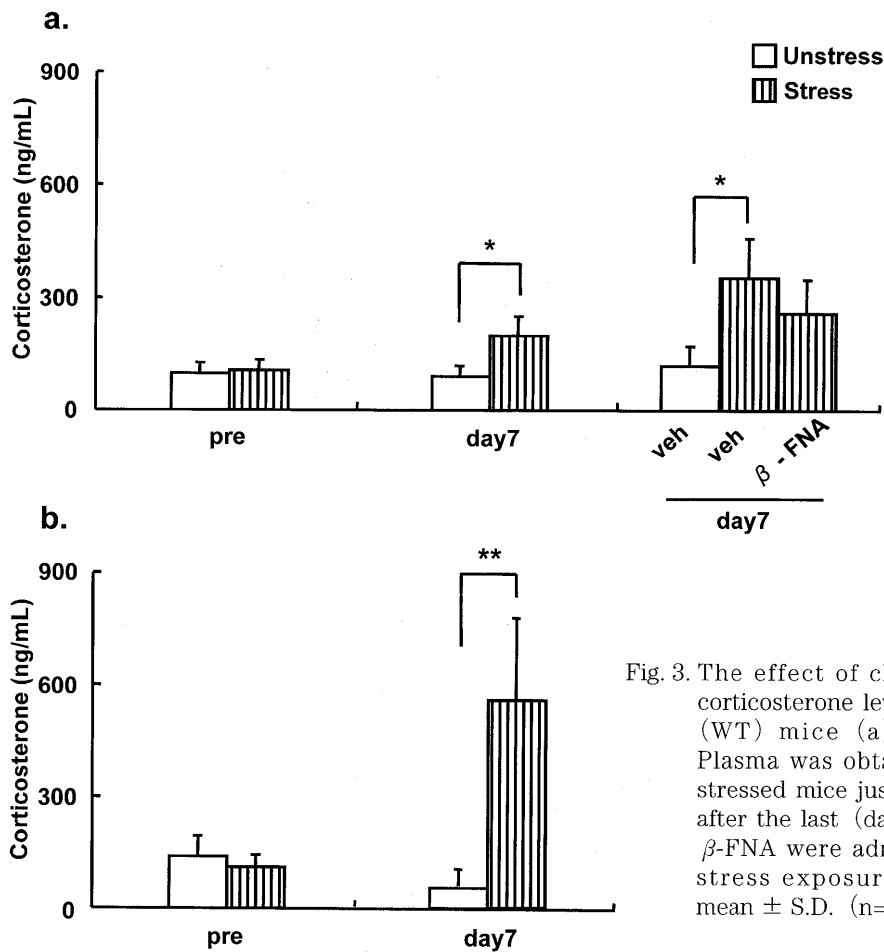


Fig. 3. The effect of chronic restraint stress on corticosterone level in plasma from wild type (WT) mice (a) and MORKO mice (b). Plasma was obtained from unstressed and stressed mice just before the first (pre) and after the last (day7) restraint stress. VEH or β -FNA were administered 1 h before each stress exposure. Data are expressed as mean \pm S.D. (n=3-10). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

2-5. 統計処理

棄却検定にはスミルノフの棄却検定を用いた。データは mean \pm S.D. で表した。各群間の比較は Mann-Whitney の U 検定で統計処理した。解析には PRISM4 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) および StatMate III (ATMS, 東京, 日本) を使用した。P < 0.05 を有意差ありとした。

3. 実験結果

3-1. 慢性ストレスによる抗原誘発性気道炎症増悪に対する MOR アンタゴニストの影響

慢性ストレス負荷による BALF 中の総細胞, 好酸球, リンパ球の増加は, MOR アンタゴニスト, β -FNA (5 nmol) の脳室内投与により有意に減少した (総細胞: 297.5 ± 119.1 vs $124.6 \pm 42.5 \times 10^4/\text{mL}$, $p < 0.01$, 好酸球: 217.3 ± 84.0 vs $91.2 \pm 39.9 \times 10^4/\text{mL}$, $p < 0.01$, リンパ球: 45.6 ± 21.8 vs $18.3 \pm 8.4 \times 10^4/\text{mL}$, $p < 0.05$) (Fig. 2).

3-2. 血漿グルココルチコイド濃度に対する慢性ストレスの影響

野生型 (WT) マウスにおける血漿グルココルチコイド濃度は, 慢性ストレス非負荷群に比較して, 慢性ストレス負荷群にて, 有意に増加した (89.5 ± 10.2 vs 197.7 ± 52.0 ng/mL, $p < 0.05$). また, 慢性ストレス負荷による血漿グルココルチコイド濃度の増加に, MOR アンタゴニスト, β -FNA (5 nmol) の脳室内投与は有意な影響はなかった (Fig. 3a).

MORKO マウスを用いて慢性ストレス負荷による血漿グルココルチコイド濃度の変化を検討したところ, 慢性ストレス負荷群は, 慢性ストレス非負荷群に比較して有意に増加した (60.4 ± 35.5 vs 607.2 ± 241.0 ng/mL, $p < 0.01$) (Fig. 3b).

3-3. 慢性ストレスによる抗原誘発性気道炎症増悪に対する GR アンタゴニストの影響

溶媒投与では, 慢性ストレス負荷群は非負荷群と比較して BALF 中の総細胞, 好酸球, リン

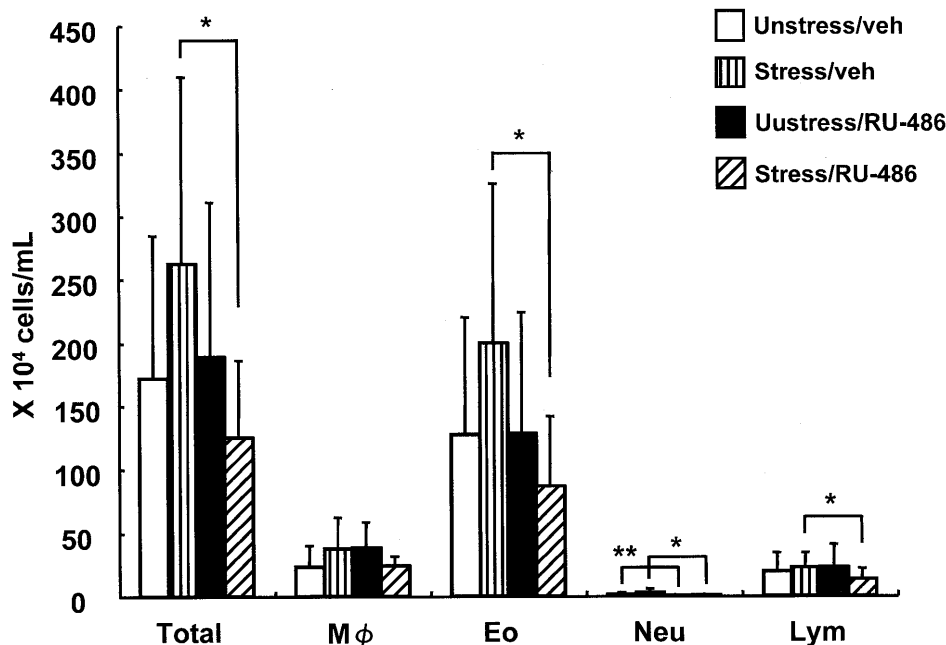


Fig. 4. The effect of glucocorticoid antagonist on the accumulation of inflammatory cells after antigen challenge in stressed mice. BALF was obtained from unstressed and stressed mice 3 days (a) and 1 day (b) after the exposure to nebulized OVA. Vehicle (veh) or antagonist (RU-486, 12.5 mg/kg) were administered 1 h before each stress exposure. The numbers of total cells (Total), macrophages (M ϕ), eosinophils (Eo), neutrophils (Neu) and lymphocytes (Lym) were counted. Data are expressed as mean \pm S.D. (n=11-15). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 1. The effect of chronic restraint stress and a glucocorticoid receptor antagonist on cytokine contents in bronchoalveolar lavage fluids.

	IL-4 (pg/mL)	IL-5 (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
Stress (-) VEH	18.2 \pm 8.11	11.08 \pm 8.49	4.3 \pm 3.87
Stress (+) VEH	28.72 \pm 18.09	75 \pm 39.93	14.04 \pm 12.77
Stress (+) RU	16.9 \pm 13.84	80.97 \pm 61.91	2.36 \pm 1.88

mean \pm S.D. (n=5-7) * p <0.05

パ球に有意な差はみられなかったが, 増加傾向にあった. 慢性ストレス負荷による BALF 中の総細胞, 好酸球, リンパ球の増加は GR アンタゴニスト, RU-486 (12.5 mg/kg) の皮下投与により有意に減少した (総細胞: 262.6 \pm 147.6 vs 125.0 \pm 60.7 \times 10⁴/mL, p <0.05, 好酸球: 200.0 \pm 125.3 vs 86.8 \pm 54.5 \times 10⁴/mL, p <0.05, リンパ球: 22.5 \pm 11.4 vs 13.4 \pm 8.5 \times 10⁴/mL, p <0.05). また, 好中球は慢性ストレス負荷群, 非負荷群ともに GR アンタゴニストの投与により有意に減少した (2.7 \pm 2.8 vs 0.4 \pm 0.7 \times 10⁴/mL, p <0.05, 1.4 \pm 1.2 vs 0.2 \pm 0.4 \times 10⁴/mL, p <0.01) (Fig. 4).

3-4. BALF 中サイトカイン量に対する慢性ストレスおよび GR アンタゴニストの影響

OVA 吸入 1 日後の BALF 中の IL-5 は, 慢性ストレス非負荷群に比較して, 慢性ストレス負荷群にて有意に増加した. 一方 IFN- γ と IL-4 では, 慢性ストレスによる有意な変化はみられなかった. また, 慢性ストレス負荷下における溶媒投与群と GR アンタゴニスト投与群を比較したところ, IL-4, IL-5, IFN- γ いずれでも有意な変化はみられなかった (Table 1).

4. 考 察

本研究により, 1) 慢性ストレスによる抗原誘発性気道炎症の悪化には, 中枢性 μ -オピオイド受容体 (MOR) とグルココルチコイド受容体 (GR) の活性化が関与することを明らかにした. しかし, 2) 慢性ストレスは中枢性 MOR を介さず HPA 系を活性化できることを示した.

本実験によって, 慢性ストレス下の抗原誘発性気道炎症の増悪は MOR アンタゴニストの脳室内投与により抑制されたが, MORKO マウスにおいても慢性ストレスによる気道炎症の増悪はみられなかった¹⁵⁾. これらの結果から, 慢性ストレスが中枢性 MOR の活性化を引き起こし, 気道炎症を悪化することが示唆された.

拘束ストレスによる, 視床下部での MOR の活性化が, HPA 系の活性化を引き起こし, グルココルチコイドの分泌を亢進するという報告がある¹¹⁻¹³⁾. しかし, 本実験のモデルでは慢性ストレス負荷によるグルココルチコイドの増加は, MOR アンタゴニスト脳室内投与や MORKO マウスでも抑制されなかった. これらの結果から, 慢性ストレス負荷におけるグルココルチコイドの増加は中枢性 MOR を介さない HPA 系活性化が関与していることが示唆される. 強制水泳ストレス実験において, μ -, κ -および δ -オピオイド受容体欠損マウスへのストレスの負荷によって, グルココルチコイドの有意な増加がみられたことが報告されている¹⁷⁾. さらに, RS 負荷したラットでは, オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンを脳室内投与しても HPA 系のストレスに対する反応を変化させなかったことも報告されている¹⁸⁾. これらの報告と本実験との結果から, MOR が HPA 系活性化に寄与していない可能性が示唆される. HPA 系の活性化によるグルココルチコイドの上昇には β -アドレナリン受容体 (β AR) が主に関与していると示唆することが報告されている¹⁸⁾. これらの報告から, 本実験によるグルココルチコイドの上昇には β AR が関与していた可能性が考えられる. しかしながら, 以上の報告は急性ストレスによるグルココルチコイドの上昇であり, 慢性ストレス

によるオピオイド受容体の刺激を介したHPA系活性化の報告は無いので今後検討が必要である。

慢性ストレス負荷下においてGRアンタゴニスト投与群と溶媒投与群を比較すると、GRアンタゴニスト投与群で総細胞、好酸球、好中球、およびリンパ球数は、ストレス非負荷群と同程度まで有意に減少した。今回のモデルでは、BALF中の細胞数において慢性ストレス負荷群と非負荷群に有意な差はみられなかった。しかし、我々は以前同じ実験で慢性ストレスの負荷により、BALF中の総細胞および好酸球数は有意に増加した¹⁵⁾ことを報告している。以前の報告では、薬物の投与なしでストレス負荷群と非負荷群の比較を行った。しかし今回は溶媒投与というストレスが非負荷群・負荷群の両群に負荷され、本来のストレスの効果を打ち消した可能性がある。今回のモデルでも総細胞および好酸球数は増加傾向にある。ストレス非負荷群においてGRアンタゴニスト投与群と溶媒投与群では差がみられないことから、GRアンタゴニストはストレス負荷による変化に作用していることが確認できる。グルココルチコイドはマクロファージからのIL-2やIL-12産生を抑え、Th1への分化を抑制することにより免疫応答をTh2優位へとシフトさせることが知られている¹⁰⁾。GRアンタゴニストはこのグルココルチコイドの作用を抑え、慢性ストレス負荷により増悪した気道炎症を抑制したと考えられる。以上の結果より、MORおよびGRは気道炎症悪化に関与していると思われる。本実験において、MORおよびGRいずれを阻害しても、慢性ストレス負荷による気道炎症増悪は、慢性ストレス非負荷群と同程度まで抑制されたという結果が得られた。このことから、慢性ストレス負荷による気道炎症の悪化には、MOR活性化とグルココルチコイドの両者が必須であり、どちらか片方が欠けると気道炎症悪化には至らないということが示唆される。さらに、HPA系の活性化がMORに依存しないという結果から、慢性ストレス負荷により分泌が亢進したグルココルチコイドが間接的にMORを活性化し、喘息を悪化させるという経路が考えられる。ストレスによる

細胞性免疫の抑制にMORとGRが関与しているという報告がある¹⁹⁾。インフルエンザ感染に対する細胞性免疫応答として、natural killer (NK)細胞数およびNK細胞活性が増強する。ストレス負荷はこの増強を抑制するが、ストレスによるNK細胞数増加の抑制にはGR、NK細胞活性の低下にはMORがそれぞれ関与する。これと我々の実験を比較すると、GRおよびMORがストレスにより引き起こされる免疫系の変化に関与している点は共通である。しかし、我々はストレスによるグルココルチコイドの分泌亢進はMOR非依存性であること、MORは中枢性であることを明らかにしたが、この報告ではこれらの点については示されていない。

本実験において、BALF中のサイトカイン量に慢性ストレスによる影響がみられたのはIL-5のみで、IL-4には変化はなかった。これまでの我々の報告によって、慢性ストレスの負荷によりIL-4、5は共に有意に増加することが示されている¹⁵⁾。IL-4に対する慢性ストレスの影響がみられなかったのは、溶媒投与というストレスが、本来のストレスの効果を打ち消したためかもしれない。IL-5は好酸球の成熟分化を選択的に促進するので、IL-5異常産生と好酸球増多を伴うアレルギー性疾患の関連が考えられ、BALF中に存在する好酸球活性化因子はIL-5であることが証明されている。喘息患者において、精神的ストレスがIL-5亢進を伴った、気道の好酸球増加を引き起こすことが報告されている⁶⁾。今回の実験では、慢性ストレス負荷によるIL-5亢進は、GRアンタゴニスト投与によって抑制されなかった。このことより、慢性ストレス負荷によるIL-5発現亢進にグルココルチコイドは関与していないと考えられる。

ストレス要因には、SNSを活性化する能力がある。ストレス状態においては、視床下部などのノルアドレナリン神経活動が高まり、ドパミン神経系が活性化される。さらにストレス情報は、副交感神経系を介して副腎髄質からのアドレナリンおよびノルアドレナリンの放出を促進する。また、脳におけるMOR刺激により、血漿カテコラミン濃度が上昇するという報告があ

る²⁰⁾. カテコラミンは Th1 細胞による IFN- γ の産生を抑制することにより, 免疫応答を Th2 優位へとシフトさせることが知られている¹⁰⁾. 高レベルのアドレナリン, ノルアドレナリンへの長期曝露が肺, リンパ組織における β_2 アドレナリン受容体 (β_2 AR) の down-regulation につながるという主張がある. 喘息を持つ子供の集団での白血球における β_2 AR mRNA を測定したところ, 急性および慢性ストレスを同じ時期に経験した子供では β_2 AR mRNA が 9.5 倍低下するというデータが報告されている²¹⁾. β_2 AR の down-regulation は Th2 サイトカイン, 肥満細胞脱顆粒, および好酸球活性を高め, 喘息患者における β_2 アゴニスト療法の気管支拡張効果を減少させる一因となるかもしれないという主張がある⁹⁾. これにより, MOR 活性化以降の気道炎症悪化に至る経路の一つとしてカテコラミンの関与が示唆される.

以上より, 喘息の増悪に重要でありながらその病態は不明であった精神的ストレスによる喘息病態の修飾機構に, 中枢性 MOR が関与することが明らかになった. 加えて, 気道炎症増悪には MOR およびグルココルチコイドがともに関与しているが, HPA 系の活性化は MOR に依存しないということが示された. MOR 活性化以降の Th2 反応優位への経路は SNS の関与を含めて今後の検討課題である.

REFERENCES

- ZENSOKUYOBUO・KANRIGAIORAIN, KYOUWA KIKAKU, 2006
- Kay A. B., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **87**, 893-910 (1991).
- Busse W. W., Calhoun W. F., Sedgwick J. D., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**, S20-S24 (1993).
- Bousquet J., Jeffery P. K., Busse W. W., Johnson M., Vignola A. M., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, 1720-1745 (2000).
- Wright R. J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **116**, 1301-1306 (2005).
- Liu L. Y., Coe C. L., Swenson C. A., Kelly E. A., Kita H., Busse W. W., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **165**, 1062-1067 (2002).
- Forsythe P., Ebeling C., Gordon J. R., Befus A. D., Vliagoftis H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **169**, 220-226 (2004).
- Joachim R. A., Quarcoo D., Arck P. C., Herz U., Renz H., Klapp B. F., *Psychosom. Med.*, **65**, 811-815 (2003).
- Chen E., Miller G. E., *Brain Behav. Immun.*, **21**, 993-999 (2007).
- Chrousos G. P., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **106**, S275-291 (2000).
- Akil H., Watson S. J., Young E., Lewis M. E., Khachaturian H., Walker J. M., *Ann. Rev. Neurosci.*, **7**, 223-255 (1984).
- Buckingham J. C., *Neuroendocrinology*, **42**, 148-152 (1986).
- Drolet G., Dumont E. C., Gosselin I., Kinkead R., Laforest S., Trottier J-F., *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **25**, 729-741 (2001).
- Wang J., Charboneau R., Barke R. A., Loh H. H., Roy S., *J. Immunol.*, **169**, 3630-3636 (2002).
- Okuyama K., Ohwada K., Sakurada S., Sato N., Sora I., Tamura G., Takayanagi M., Ohno I., *Allergol. Int.*, **56**, 29-35 (2007).
- Sora I., Takahashi N., Funada M., Ujike H., Revay R. S., Donovan D. M., Miner L. L., Uhl G. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **94**, 1544-1549 (1997).
- Contet C., Gaveriaux-Ruff C., Matifas A., Caradec C., Champy M., Kieffer B. L., *Neuropsychopharmacology*, **31**, 1733-1744 (2006).
- Gadek-Michalska A., Cetera B., Bugaiski J., *Folia Med. Cracov.*, **38**, 17-26 (1997).
- Tseng R. J., Padgett D. A., Dhabhar F. S., Engler H., Sheridan J. F., *Brain Behav. Immun.*, **19**, 153-164 (2005).
- Kiritsy-Roy J. A., Appel N. M., Bobbitt F. G., Van Loon G. R., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **239**, 814-822 (1986).
- Miller G. E., Chen E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **103**, 5496-5501 (2006).