

心身相関の基礎的研究：ストレスと免疫を中心として

久保, 千春
九州大学医学部心療内科：教授

<https://doi.org/10.15017/7325067>

出版情報：福岡醫學雑誌. 85 (3), pp.69-73, 1994-03-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

心身相関の基礎的研究 — ストレスと免疫を中心として —

九州大学医学部心療内科教授
久 保 千 春

Basic Research of Psycho-Somatic Relationship

Chiharu KUBO

*Department of Psychosomatic Medicine
Faculty of Medicine, Kyushu University 60, Fukuoka 812*

1. はじめに

ストレスによって身体的精神的变化が生じる。ストレスの身体に及ぼす影響について Cannon の緊急反応と Selye の全身適応症候群が知られている。緊急反応は急性のストレス時の交感神経系の反応であり、全身適応症候群は慢性のストレス時の生体の抵抗性の経時的変化である。

Cannon は、外部環境が変化しても、内部環境は一定に保たれている状態をホメオスターシス(恒常性)と呼んだ。ホメオスターシスがストレスによって乱される時の生体反応を緊急反応と呼んだ。このような状況では、脈拍の増加、心臓からの血液拍出量の増加、発汗、呼吸の促進、気管支の拡張、筋肉の収縮力の増加、血糖値の上昇、胃腸の運動抑制、唾液や消化液の分泌抑制といった一連の反応が生じる。これらの反応には交感神経系の緊張が関与し、アドレナリン、ノルアドレナリンが重要な役割を果たしていることが明らかになっている。

Selye は生体がストレスに慢性にさらされた時の生体の抵抗性の経時的変化を全身適応症候群として提唱した。全身適応症候群は、警告反応期、抵抗期、疲乏期の3つの時期に分けられる。生体にストレスが加わるとまず交感神経系の緊張が起こり、次に視床下部-下垂体-副腎皮質系の活性化によってグルココルチコイドの放出が起こる。

近年の免疫学の進歩に伴ってストレスと免疫について細胞や分子レベルでの研究もなされるようになってきている。またストレス時での神経伝達物質やホルモンの変化が明らかにされてきており、神経系、内分泌系と免疫系は相互に密接に関連して生体の機能を調節している。そしてそれらの中心は脳である。

2. ストレスの直接的影響

心理的ストレスと生体防御能との関連を研究する場合、ストレスを2つの側面からとらえ研究する必要がある。1つはストレスの直接的影響であり、ストレスによる情動の変化と生体防御能の相関である。種々の心労や悲哀、抑うつ状態では感染症、アレルギー疾患、自己免疫疾患さらに癌の発生率が増加することが報告されている。Bartrop は、配偶者の死後に残された片方の配偶者のリンパ球の反応性が2~8週間後に低下すると報告している¹⁾。また、Stein は、乳ガンに罹患した妻を持つ夫を調べたところ死別後のリンパ球幼若化能が著しく低下していることを述べている。そのほかヒトについて心理・社会的ストレスと免疫能に関して多くの報告がみられる。

これらの現象について現在動物モデルで研究されている。ネコは情動行動を観察するのに適しており、

脳内の電気刺激で、一定の情動行動を引き起こすことができる。視床下部に電極を植え込み、電気刺激することにより、威嚇、不穏といった不快感を伴う場合の末梢血のリンパ球機能を検討している。また、カテコラミンや副腎皮質ホルモンも情動刺激によって大きく影響を受けるが、これらと免疫機能との相関についても検討されている。

3. ストレスの間接的影響

二番目は、ストレスの間接的影響であり、ストレスは食事、睡眠や運動などの基本的な生活習慣の乱れを通して間接的に生体防御能に影響をおよぼしている。その内で食事および睡眠の影響について述べる。

1) (NZB×NZW) F1 マウスにおける総カロリーと脂肪摂取量との関係³⁾⁴⁾

NZB, (NZB×NZW) F1, MRL/lpr, BXSB などの自己免疫病発症マウスを用いて、栄養の量や質の差異が免疫機能、病気の進展や寿命に及ぼす影響について検討してきた。低カロリーで飼育された NZB や (NZB×NZW) F1 マウス (以下 B/W と略す) では、細胞性免疫やインターロイキン 2 (IL-2) の産生の回復や免疫複合体性腎炎や自己抗体の産生の抑制が認められている。

一方、高脂肪食での飼育によって自己免疫病が増悪するという報告がみられる。そこで総カロリーと脂肪摂取量の違いが免疫機能や病気の進行に及ぼす影響について検討した。

(NZB×NZW) F1 雌マウスは、ヒトの全身性エリテマトーデス (SLE) のモデルとしてよく用いられている。通常の飼育条件では平均寿命は 10 カ月である。6 週齢のこのマウスを 5 群に分けた (表 1)。A1 は高カロリー、高炭水化物摂取群で、カロリーの約 70% は炭水化物である。A2 は高カロリー、高脂肪食摂取群でカロリーの約 70% は脂肪である。A1 と A2 は pair-feeding を行い、カロリー摂取量はまったく同じである。B 群は低カロリー群で、A 群の 60% カロリー摂取量である。しかし、ビタミンや塩類の摂取は同じにしてある。B1 は A1 と同じ高炭水化物食、B2 は A2 と同じ高脂肪食である。C 群は対照群であり、自由に食事を与えたが、A 群とほぼ同程度のカロリー摂取であった。栄養以外の飼育条件、例えば単独飼育、昼夜のリズム、温度、湿度などは同じになるようにした。

A1 と A2 は平均 16 kcal/日摂取した。高カロリー群 (A1, A2, C) は 7 カ月で体重が約 40 g となった。低カロリー群 (B1, B2) は平均 9.6 kcal/日摂取であるが、体重は A 群の約 70% であった。カロリー摂取

表 1 B/W マウス 5 群の食餌構成

成 分	A ₁	A ₂	B ₁	B ₂	C
カゼイン	29.4	44.12	29.4	41	19.6
メチオニン	0.6	0.94	0.6	0.9	0.4
蔗糖	47.25	—	44.29	—	57.25 (デキストリン)
グリセロール	16	—	16	—	16
ベニバナ油	2	—	2	—	2
ビタミン類 ^{*1}	1	1.58	1.66	2.80	1
塩類 ^{*1}	3.5	5.5	5.8	8.95	3.5
イノシトール	0.05	0.08	0.05	0.08	0.05
重酒石酸コリン	0.2	0.30	0.2	0.3	0.2
ラード	—	47.48	—	45.97	—
総カロリー中に占める 脂肪カロリーの割合	4.52	69.14	4.62	74.60	4.53
キロカロリー/g ^{*2}	3.98	6.18	3.89	5.98	3.97

^{*1} A₁と B₁のビタミン類、塩類は蔗糖に混ぜてあり、A₂と B₂はカゼインに混ぜてある。

^{*2} カゼイン、蔗糖、デキストリン、グリセロール、メチオニン、イノシトール、重酒石酸コリンは 4 キロカロリー/g、ラード、ベニバナ油は 9 キロカロリー/g で計算してある。

量が同じであれば、栄養の質による体重の差はほとんど認められなかった。栄養の免疫機能に及ぼす影響を、マウスが死亡する前の4.5, 6.5カ月齢に検討した。細胞性免疫の指標の一つとしての同種リンパ球混合培養は、4.5カ月では各群間に差は認められないが、6.5カ月では低カロリー群 (B1, B2) および A1 は、A2, C群より有意に高い反応性を示した。次にT細胞から産生されるリンホカインの一つであるインターロイキン2 (IL-2) の産生を検討した。6.5カ月において低カロリー群 (B1, B2) は、高カロリー (A1, A2, C) より IL-2 産生能は有意に高かった。

また自己免疫病の進行の指標として、血清中の抗DNA抗体と免疫複合体を測定したが、4.5, 6.5カ月において低カロリー群 (B1, B2) は高カロリー群 (A1, A2, C) より抗DNA抗体、免疫複合体の産生は抑制されていた。このことは6.5カ月までは食餌の質に関係なく、カロリー制限することによって自己免疫病の発症が抑えられることを示唆している。

自己免疫病の進行の別の指標として尿中蛋白の経時的推移を観察した (図1)。高カロリー群 (A1, A2, C) は食餌成分の違いに拘らず、5カ月より尿蛋白陽性となり、9カ月までに全例陽性となった。一方、低カロリー群の中の高脂肪群 (B2) は12カ月より次第に陽性となり、17カ月で90%の陽性率であった。低カロリー、高炭水化物群 (B1) は27カ月で40%の陽性率であった。以上のことより食餌の質は低カロリー群において12カ月以降病気の進行に影響を及ぼした。

図2は、マウスの経時的生存率を観察したものである。高カロリー摂取であれば、食餌成分に拘らず7カ月より死亡しはじめ、1年以内に全例死亡した。高カロリー摂取群間に有意の差は認められなかった。一方低カロリー群は1年まで全例生存し、その後、高脂肪群 (B2) は少しずつ死亡しはじめ、18カ月で10%の生存率であった。しかし、低カロリー、高炭水化物摂取群 (B1) は18カ月まで全例生存していた。食餌の質の差は低カロリー群において1年以降にみられた。平均寿命はA1, 283 ± 52 ; A2, 261 ± 35 ;

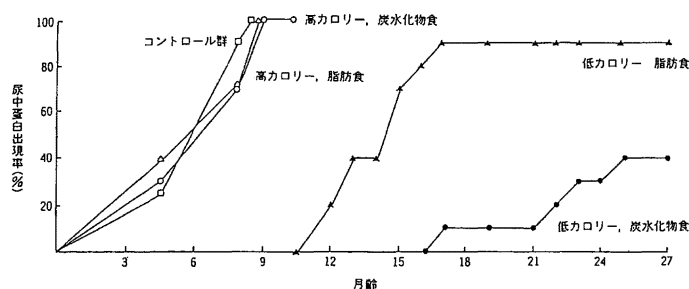


図1 カロリーおよび脂肪摂取量の異なる B/W マウスにおける尿中蛋白の経時的推移

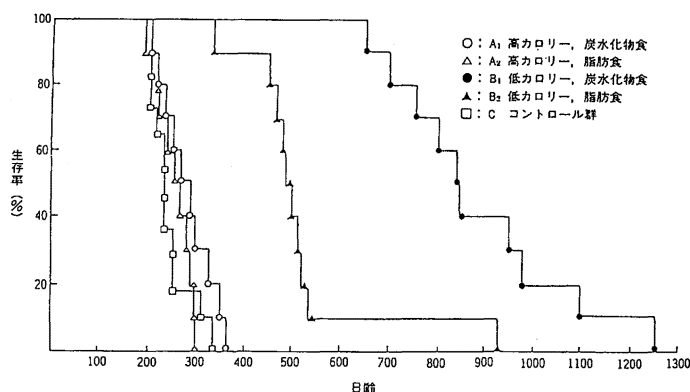


図2 B/W マウスにおけるカロリーおよび脂肪摂取量の生存率に及ぼす影響

C, 250 ± 40 ; B1, 860 ± 195 ; B2, 524 ± 153 (日) であった。カロリー摂取量を制限することにより寿命は2倍に、カロリー制限に加え、脂肪摂取量を制限することにより約3倍に延長されることが明らかになった。つまり、自己免疫病の発症や進展、寿命に及ぼす最も大きな因子は総カロリー摂取量であり、2番目の因子として食餌成分(脂肪摂取量)があげられる。

次に総カロリーと蛋白摂取量との関係について検討したが、病気の進行に蛋白摂取量は大きな影響はなく、カロリー摂取量が重要な因子であることがあきらかになった²⁾。

カロリー制限による自己免疫病の発症や進展が抑制されることは他の自己免疫病発症の MRL/lpr, BXSB や NZB マウスにも共通の現象である⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

2) カロリー制限の効果の機序に関する研究⁸⁾

カロリー制限によって免疫機能は保持され、病気の進行は抑えられることが明らかになったが、その根本的機序については、明らかにされていない。そこでカロリー制限の効果の機序に関して詳細に検討した。

老化に及ぼす活性酸素の役割についての報告がみられる。活性酸素毒に対する protective enzyme である superoxide dismutase や catalase の測定を行ったが肝における superoxide dismutase および catalase 活性と寿命との間に明らかな相関は認められなかった。

つぎに、5カ月齢の(NZB×NZW) F1 雌マウスを高カロリー摂取群と低カロリー摂取群(高カロリー群の60%カロリー摂取)の2群に分けて、リンパ球サブセット、Cell cycle を検討した。

リンパ球サブセットについては、13カ月齢において、高カロリー群は低カロリー群に比べ、脾細胞のTリンパ球は減少し、その中でも Lyt2 陽性Tリンパ球が有意に減少していた。

リンパ球の Cell cycle については、脾のリンパ球において低カロリー群に比べ、高カロリー群はS期およびG2+M期が増加し、G1期が減少していた。骨髄のリンパ球においては有意差は認められなかった。

以上のことにより、末梢リンパ系組織においてカロリー制限によってTリンパ球の数と機能は維持され、細胞分裂の割合は抑えられていることが示唆された。

栄養と自己免疫病に関して、今までの報告や著者の研究から、以下のようにまとめられる。①自己免疫病発症マウスの病気の進展を抑え、寿命を延ばす栄養学的方法として、総カロリー、脂肪、特定のアミノ酸、亜鉛、必須脂肪酸などの摂取を制限することがあげられている。②栄養不良でない程度の栄養制限(undernutrition)によって、外来抗原に対する通常の免疫機能は保持され、一方、自己抗体の産生は抑制され、寿命は2倍以上延長される。③栄養のうちで、総カロリー摂取量が最も重要な因子であり、次いで脂肪摂取量である。④蛋白摂取量は、病気の進行や免疫機能に大きな影響を及ぼさない。しかし、脂肪や蛋白の質の違いによって、免疫機能、自己抗体の産生や病気の進行に差異がみられる。⑤病気の発症後でも、初期であればカロリー制限により病気の進行は抑えられる⁵⁾⁶⁾。⑥カロリー摂取量は、マウスの種類によって異なり、カロリー制限の最大効果は自由摂取群の60%前後で認められる。⑦カロリー制限によって、末梢血リンパ系組織における細胞分裂の割合が抑制されていると考えられる。

以上のことは自己免疫発症マウスに共通の現象である。

さらに、乳癌発症マウス、糖尿病発症マウス、高血圧発症ラット、正常のマウスやラットを用いてカロリー制限による免疫機能の維持や病気の発症抑制効果についても明らかにされてきている。以上のことから、病気の発症が遺伝的に決められていても発症は食事によって大きく影響をうけることが明らかである。

3) 断眠の免疫機能に及ぼす影響⁹⁾

ラットを用いて platform 法にて3日間のレム断眠を行った。体重、胸腺、脾、肝の重量は有意に減少し、一方、副腎の重量は増加した。

脾細胞の mitogen に対する反応では、PHA に対する反応性は有意に低下したが、Con A に対する反応性については有意差は認められなかった。末梢血好中球の貪食能は断眠によって低下した。このように睡

眠障害も免疫機能に影響を与えることが明らかになった。

4. おわりに

心理的ストレスは身体に直接的、間接的に影響を及ぼす。ストレスが病気の発症や経過に大きな影響を及ぼすことについて、基礎的側面から述べてきた。

現代のストレス社会において不安障害、感情障害が多くなってきている。不安やうつと免疫機能との関連、そして精神安定剤や抗うつ剤の免疫機能に及ぼす影響について研究することは、ストレス、脳、免疫の関連を解明するひとつの手段となると思われる。

文 献

- 1) Bartrop RW, Lazarus L, Luckhurst E, Kiloh LG and Panny R: Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* i: 834-836, 1977.
- 2) Gajjar A, Kubo C, Johnson BC and Good RA: Influence of protein and energy intake on survival of B/W mice. *J Nutri* 117: 1136-1140, 1987.
- 3) Kubo C, Johnson BC, Day NK and Good RA: Calorie source, calorie restriction, immunity and aging of (NZB/NZW) F1 mice. *J Nutr* 114: 1884-1899, 1984.
- 4) Kubo C, Johnson BC, Gajjar A and Good RA: Crucial dietary factors in maximizing life span and longevity in autoimmune-prone mice. *J Nutri* 117: 1129-1135, 1987.
- 5) Kubo C, Day NK and Good RA: Influence of early or late dietary restriction on life span and immunological parameters in MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 5831-5835, 1984.
- 6) Kubo C, Gajjar A, Johnson BC and Good RA: The effects of dietary restriction on immune function and development of autoimmune disease in BXSB mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3145-3149, 1992.
- 7) Kubo C, Johnson BC, Day NK and Good RA: Effects of calorie restriction on immunologic functions and development of autoimmune disease in NZB mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 201: 192-199, 1992.
- 8) Kubo C, Johnson BC, Misra HP, Dao ML and Good RA: Nutrition, longevity and hepatic enzyme activities in mice. *Nutrition Report International*, 35: 1185-1194, 1987.
- 9) Nakano H, Kubo C, Sogawa H, Teshima H and Nakagawa T: Effect of REM-sleep deprivation on immune function in rats. *Medical Science Research* 20: 65-66, 1992.