

交感神経と免疫について (交感神経が免疫を抑制する理由)

ステロイドホルモンがなぜ免疫を抑えるのかということは、皆さん既にご存知でしょう。しかしながらなぜ交感神経が刺激されると免疫が抑制されるのかの機序については誰も説明したことがありません。私は他の医者が気づかない真実を何百と見つけたのですが、ここからの説明も世界で初めての新発見ですから、楽しみながら読んでください。ついでに副交感神経が高まると見かけは免疫が上昇する根拠も説明しておきましょう。この根拠も世界で初めての発見ですから、興味津々の話になるでしょう。

ずいぶん昔から自律神経である交感神経や副交感神経が免疫と関わりがあることはもちろん知っていました。ところが世界中の医学者はその実態を誰も明らかにしませんでした。それをここで100%明確にしましょう。交感神経が免疫を抑える機序と、副交感神経が見かけは免疫を上げている機序をここではっきりさせておきましょう。

まず、皆さんご存知のように、自律神経には交感神経と副交感神経があり、交感神経と副交感神経は反対の仕事をしています。自律神経というのは自分の意思でコントロールできない神経であり、生きるために状況に応じて自律的に臓器や組織の働きを制御する働きをします。交感神経は昼の神経とも呼ばれ、昼間の活動的な働きを司ります。一方、副交感神経は夜の神経とも呼ばれ、睡眠や休息時の体の状態をもたらしてくれます。交感神経からはアドレナリンやノルアドレナリンなどの神経伝達物質が放出され、副交感神経からはアセチルコリンが放出されます。これらの神経伝達物質が必要に応じて同じ臓器に働き、活動させたり休ませたりするのです。

それでは、これらの自律神経は、免疫の組織や免疫器官に対してどのような影響を及ぼしているのでしょうか？この疑問は、長い間私の心にひっかかっていた。言い換えると、アドレナリンやノルアドレナリンとアセチルコリンなどのホルモンが免疫を上げているのか下げているのか、なんとかハッキリさせたいと考えてきたのです。結論から先に申し上げます。実は、免疫に関しては、交感神経は免疫を抑えますが、副交感神経は直接免疫には関係がないのです。実に興味ある結論でしょう。さらになぜ病気は寝ている間に治っていくのかという疑問に対しても答えましょう。

なぜ「病気になるればゆっくり休んだほうが良い」というのでしょうか？休息の間に免疫を上げて病気を治しやすくしていると信じられていますが、実は休んでいる間に副交感神経が免疫を抑制する交感神経を圧倒して優勢になっている間に免疫が上がったというわけではないのです。答えはただ一つ、交感神経の働きがなくなっただけで、免疫の抑制がなくなった結果、免疫が高まったように見えただけなのです。つまり免疫を抑える神経は交感神経だけであり、免疫を抑える交感神経の働きが減ると、人間の免疫は正常に戻るだけなのです。副交感神経は全く免疫との関わりはないのです。すごい結論でしょう。私もこの結論に行き着いて大喜びです。

それではなぜ交感神経が免疫を抑えるのでしょうか？このテーマについては色々と研究されているので批判を加えながら答えを出していきましょう。

皆さんもご存知のようにストレスがかかって気を病みすぎると、夜も寝られなくなると、様々な病気になりやすくなりますね。つまりストレスと戦うために交感神経をいつまでも刺激されすぎると免疫が弱まるということは経験的にご存知でしょう。つまり交感神経系が免疫に対して悪影響を及ぼすことは誰もが知っていることであります。逆に体と神経を休めて休養体制に入ると副交感神経優位になり、病気が治りやすくなることも誰もが知っていることです。

これらの交感神経系と副交感神経系はいずれも、脊髄から神経節に達する節前線維と、神経節において節前線維の終末とシナプスを形成し、接続する臓器につながる節後線維から構成されることを知ってください。私はいつもヘルペスを一生殺すことができないのは、神経節にヘルペスウイルスが隠れてしまうと言い続けています。神経節というのは、まさに違った二本の神経どうしが接続する接合部位であるのです。この接合部位をシナプスといいます。もっとわかりやすく言うと、神経節の前にある神経を節前神経といい、神経節の後ろにある神経を節後神経であり、節前神経と節後神経がつながる部位をシナプスというのです。

交感神経系の節後線維は情報を伝える臓器まで伸びていきます。その先端を神経終末といいます。この交感神経の終末からはノルアドレナリンというホルモンが臓器にある受容体に向かって放出され、一方、副交感神経系の節後線維の終末からはアセチルコリンが臓器の受容体に放出されて結びつくと、これらの神経伝達物質がそれらの受容体を持っている臓器の細胞に働くのです。

ところが最近わかった事実があります。様々なリンパ器官にはノルアドレナリンを放出する交感神経は存在することがわかったのですが、アセチルコリンを放出する副交感神経は存在しないこともわかりました。したがって、交感神経系は免疫器官であるリンパ器官とは直接的に接触することができますが、副交感神経は免疫器官とはつながることができないのです。なぜ交感神経はリンパ器官とは連絡できるのに、副交感神経はリンパ器官と連絡していないのでしょうか？ストレスがかかると必ずステロイドホルモンが作られると同時に、交感神経も興奮します。ご存知のように、ストレスがかかると、ステロイドホルモンが増産され、同時に交感神経の興奮はいつも同時に起こるようになっているのです。どうしてでしょうか？それは精神的なストレスと戦うためには見える異物と戦う免疫の働きを抑える必要があるからです。なぜでしょう？

ストレスとの戦いの戦場は脳であり、かつ全身に張り巡らされた神経であります。ストレスを処理するのは脳の神経細胞であり、全身の神経の細胞しかありません。従って脳以外の他の組織の細胞に使われるエネルギーをできる限り減らそうとします。ストレスがある時は、形のある敵（異物）と戦う免疫の働きが必要になったとしても、免疫にエネルギーを使わせないようにするのです。実はストレスがあるときには他の一切の機

能に使われるエネルギーが減っているのです。とりわけ免疫に用いられるエネルギーは極めて高いので、ストレスのときに一時的に免疫を抑えてエネルギーの全てを脳に回すように人類は進化したのです。

一方、免疫は異物が入らない限りは免疫を上げる必要がないので、副交感神経が免疫を上げる必要がないからです。後半もむちゃくちゃ面白い話ですからちょっと難しいですがついてきてください。

さあ、大上段に構えて問題提起した、なぜ交感神経が免疫を抑え、なぜ副交感神経が見かけだけで免疫を上げている問題の答えにとりかかりましょう。とりかかる前に、いくつかの語句や専門用語の説明をしておきましょう。

まずβ2アドレナリン受容体というのは、アドレナリン受容体の一つで、リンパ球を含む免疫細胞に発現しています。次にケモカイン受容体について説明しましょう。まずケモカインというのは、「ケモ」というのは、「化学の」という意味で、「カイン」というのは「運動」という意味がありますが、「ケモカイン」の全体の意味は「化学的に免疫細胞の運動を促進する物質や因子」という意味で使われています。つまり白血球を呼び寄せたり、移動させたりする仕事ができます。これを難しく「化学走化性」といいます。ついでに書けば、この物質は主にシステイン(cysteine)という硫黄成分を含んだアミノ酸からできています。システイン(cysteine)の略字はCです。分子中にある4つのシステイン(C)の分布によって、CXCX、CC、C、CX3Cの4種類のケモカインに分類されます。このケモカインは細胞膜にあるレセプターと結びついて初めて仕事ができます。これをケモカインレセプターといいます。そのケモカインレセプターにはCXCR、CCR、XCR、CX3CRなど20種類があります。Rという意味はレセプターです。Xという意味は、システイン以外のアミノ酸が含まれていることを意味します。β2アドレナリン受容体は、このうちCCR7、CXCR4という2つのケモカイン受容体と選択的に複合体を形成することができます。

次にリンパ球はリンパ管と血管をめぐっています。B細胞、T細胞、NK細胞などのリンパ球は、リンパ節からリンパ液中に出て行き、リンパ液が血液と合流するのにもなって血流に乗り、再びリンパ節に戻るといったかたちで全身を巡っていることを知っておいてください。

さて、精神的あるいは肉体的なストレスや情動による刺激は、交感神経系と副交感神経系からなる自律神経系によって伝達されます。交感神経系と副交感神経系はいずれも、脊髄から神経節に達する節前線維と、神経節において節前線維の終末とシナプスを形成し標的となる臓器と結びつく節後線維からできています。神経節というのは、ヘルペスウイルスが免疫に殺されないために逃げ込む安全地帯であることはご存じでしょう。節前線維というのは、この神経節にくるまでの神経繊維であり、節後線維というのは、この神経節から出て行き支配する器官に終わる神経繊維です。原則的に、交感神経系の節後線維の終末からはノルアドレナリンが、副交感神経系の節後線維の終末からはアセチルコリンが放出され、その受容体を発現する器官に作用します。例外がひとつあります。汗腺は交感神経

支配であるにもかかわらず、節後神経の終末からはアセチルコリンが放出されることも知っておいてください。

しかし、のちに述べるようにリンパ器官にはノルアドレナリンを産生するアドレナリン作動性神経が行きますが、アセチルコリンを産生するコリン作動性神経はほとんど繋がっていないという解剖的な特徴があります。したがって、交感神経系は免疫系と直接的な連携を形成していますが、副交感神経系はリンパ器官には繋がっていないので、副交感神経系は絶対に免疫系に影響を及ぼすことがないことがお分かりでしょう。従って、副交感神経が免疫を上げているように見えるのは、結局は交感神経の働きがなくなった結果なのです。

それでは最後にどのようにして交感神経が免疫を抑制するのかを詳しく述べましょう。交感神経は、リンパ管に受容体があります。つまり交感神経から分泌される神経伝達物質のノルアドレナリンの受容体の一つである、 $\beta 2$ アドレナリン受容体がリンパ器官に無数に存在しているリンパ球に発現していることを意味しています。このリンパ球は、リンパ節からリンパ液中に出て行き、リンパ液が血液に合流するのに伴って血流に乗り、再びリンパ節に戻るというかたちで全身を巡回していることは既に述べました。

交感神経が刺激され続けると、必ず血液・リンパ液中のリンパ球が減少することは知られていました。それではどうして減少するのでしょうか？それは、交感神経の節後繊維から放出されるノルアドレナリンが $\beta 2$ アドレナリン受容体を刺激すると、リンパ節からのリンパ球の脱出が抑えられるからです。

それではなぜリンパ節からリンパ球が出て行くのが少なくなるのでしょうか？それを説明しましょう。ノルアドレナリンが $\beta 2$ アドレナリン受容体を刺激することによって、リンパ球のリンパ節への保持を促す信号を受け取るケモカイン受容体 CCR7 と CXCR4 の感受性が高まります。 $\beta 2$ アドレナリン受容体と CCR7 および CXCR4 の間には情報のやりとり（クロストーク）があり、 $\beta 2$ アドレナリン受容体が刺激されるとこれらの2つのケモカイン受容体（CCR7 と CXCR4）からの刺激の入力が強まり、かつリンパ球がリンパ節にあるリンパ球と結合するので、リンパ節に多くのリンパ球が保持され続ける結果、リンパ球のリンパ節からの脱出が抑制されてしまうのです。

さらに、 $\beta 2$ アドレナリン受容体は、このうち CCR7、CXCR4 という2つのケモカイン受容体と選択的に複合体を形成することは既に述べました。つまり $\beta 2$ アドレナリン受容体がこれら2つのケモカイン受容体（CCR7 と CXCR4）と複合体を形成することによって、神経伝達物質受容体（ノルアドレナリン受容体）と免疫受容体（CCR7 と CXCR4）との分子複合体が、神経系からの情報を免疫系への情報に変換する「神経から免疫への転換複合体」として機能しているのです。少し難しいですが、ついてきてください。

まさに「病は気から生ずる」ことを証明できたのです。ストレスを常にかけている人は、単にステロイドホルモンが出すぎて免疫を抑えるのみならず、同時に交感神経も常に緊張しているので、二重の意味で免疫が抑制されています。そのような心の持ち方が悪

い人は、病気にかかりやすく、癌にもなりやすく、病気を治せなくなるのです。精神的ストレスがあらゆる病気を作り、進行させてしまうことをよく理解できたでしょう。精神的ストレスをゼロにする心の在り方はできる限りエゴを捨て去り、他人の幸せを自分の喜びとして感じ続けることです。できますか？

ちなみに癌細胞を殺すことができる NK 細胞は副交感神経優位の時に能力を発揮するとされていますが、実は何も副交感神経がNK細胞の働きを強めているのではないのです。副交感神経優位というのは、先ほど述べたように、単に交感神経が働いていないことを意味します。交感神経が働いていないということは、ストレスホルモンであるステロイドホルモンが生理的に必要以上には副腎皮質で作られていないだけなのです。これはどのような意味を持っているのでしょうか？

免疫の働きは異物が入って初めて発揮されるのです。異物が入らない限り免疫は絶対に働くことはないのです。つまり免疫が上がるということはないのです。異物が入らない限り、常に免疫は正常なのです。ところが逆にこのような正常な免疫の働きを下げの方法は無理矢理に免疫を抑えることです。免疫を下げの方法が2つあります。1つは製薬メーカーが作ったステロイドをはじめとするあらゆる免疫抑制剤を飲みまくることです。アッハッハ！2つめは、今まで述べてきたように、ストレスをどんどんかけて副腎皮質の束状層でできる限りステロイドホルモンを作り続けることです。そして病気になって医者を喜ばせましょう。アッハッハ！

最後におまけをつけておきましょう。というよりも、私が長年抱いていた疑問が解けたのでそれを教えましょう。自分でステロイドホルモンを大量に出し続けたり、医者にステロイドホルモンを大量に投与されると、なぜ末梢血のリンパ球が減って好中球が増えるのかという問いに対する答えです。

まずリンパ球が減るのはどうしてでしょうか？みなさんご存知のように、リンパ球は骨の中心部にある骨髄で作られますね。どのようにして作られるのでしょうか、復習しておきましょう。まず造血のメカニズムを説明しましょう。リンパ球を含めてあらゆる血球は、造血幹細胞とか全能性幹細胞というあらゆる血球の元の元である大親分から作られることは知っていますね。この大親分から生まれた番頭は多能性幹細胞ですね。この多能性幹細胞から2系列の子番頭ができますね。そのひとつが骨髄系幹細胞であり、この骨髄系幹細胞から好中球ができることを思い出しておいてください。ふたつめがリンパ系幹細胞ですね。このリンパ系幹細胞のDNAはステロイドに極めて弱いのです。つまり大量のステロイドを長期に投与されると、遺伝子が異常になり、死んでしまうのです。従って、死んでしまうリンパ系幹細胞が多ければ多いほど、この幹細胞から作られるリンパ球が減ってしまうのです。残念なことに一度リンパ系幹細胞が死んでしまうと、一生再生できないのです。もちろん、どんな組織の細胞にも幹細胞があります。言うまでもなく、どんな組織の幹細胞も一旦死んでしまうと、その組織の細胞の再生量は少なくなることを覚えておいてください。いつも言っているように、ストレスがかかるとステロイドホルモンを出すと同時に

交感神経が興奮してノルアドレナリンを作ります。大量に作られたこのノルアドレナリンがリンパ節に大量にいるリンパ球の $\beta 2$ アドレナリン受容体と結びついてリンパ節から末梢血に出なくなってしまうことは既に述べました。

それでは次に、ステロイドホルモンが投与され続けたり、交感神経が刺激され続けると、末梢血の好中球がなぜ増えるのでしょうか？あるいは増えるように見えるのでしょうか？この問いに対する答えも簡単です。先ほど述べたように、骨髄系幹細胞から好中球ができますね。この骨髄系幹細胞のDNAは、リンパ系幹細胞よりもはるかにステロイドに影響を受けにくいのです。つまり大量のステロイドを投与され続けても骨髄系幹細胞は死ぬことがないのです。これが好中球が減らない理由の一つです。ふたつめの理由は、好中球はリンパ球と違って、リンパ節にはほとんどいないのです。もちろんいる必要がないからです。リンパ節という名前は どうしてできたと思いますか？それはリンパ節にはリンパ球ばかりがいるからです。好中球は皆無なのです。好中球は組織や血中だけで仕事ができるのです。従ってリンパ節に入り込んでいる交感神経は全く好中球に影響を及ぼすことはできないのです。言い換えると好中球は「神経から免疫への転換体」であるリンパ節の働きには全く関係ないのです。

それでは、好中球にも $\beta 2$ アドレナリン受容体および $\beta 3$ アドレナリン受容体がありますが、その影響はどのように考えれば良いのでしょうか？アドレナリン受容体というのは実は全部で細かく分けると9種類あるのです。 $\beta 3$ アドレナリン受容体はそのひとつです。交感神経系から放出されたノルアドレナリンが、好中球の $\beta 2$ アドレナリン受容体や $\beta 3$ アドレナリン受容体と結びつくと、末梢血管の血管内皮細胞からケモカインや血管内皮細胞に好中球がひつつくための接着因子の発現が誘導され作られます。その結果、血中に多くの好中球が集まってくると同時に、血液から組織への好中球の移行をも促進させます。このように骨髄から好中球を末梢血に集めるケモカインの働きと、血管から組織へ出て行かせようとする血管内皮細胞の接着因子の働きが相殺されるので、交感神経系から放出されたノルアドレナリンの働きは結局プラスマイナスゼロとなるので、末梢血中の好中球の増減にはあまり影響がないのです。

以上をまとめると、好中球はステロイドや交感神経のふたつの影響を全く受けることがないので、その影響のために減ったり増えたりすることもないのです。理解できましたか？医学って面白いでしょう？