

喫煙及びニコチンの神経・免疫・内分泌軸への影響 (1993-1997)

坂根 剛*

神経・免疫・内分泌系は生体内外よりの侵襲、刺激、環境変化等の情報を的確に捕らえ、情報を標的細胞に伝達し必要な反応を誘導することにより、生体防御、生体の恒常性の維持に重要な機能を果たしている。それぞれの情報伝達には神経伝達物質、サイトカイン、ホルモンといった液性因子が関与しているという共通点を持っている。近年の研究により、これらの情報伝達物質はそれぞれの系統で個々に独立して作用するのではなく、他の系統にも影響を与え、三系統が複雑なネットワークを形成し、一体となって、機能していることが明らかにされた。その観点から、神経・免疫・内分泌軸という新しい概念が提唱されている。本グループの最終的な研究目的は、この神経・免疫・内分泌軸に喫煙によるニコチンの摂取がどのような機能修飾を与えるかを検討することにある。神経・免疫・内分泌軸の連動した機能は、生体に対する外的侵襲、すなわちストレス負荷時に最大限に発揮されるので、その研究は必然的にストレス負荷時の生体反応に向けられる。すなわち、本グループの各研究の本質は、「ストレスを科学する」ことにあると言ってよいだろう。極めて複雑かつ精密に構築された生体反応における神経・免疫・内分泌軸のクロストークを実験的に再現することは容易ではなく、*in vitro* であれ、*in vivo* であれ、高い精度を持つ実験系が要求され、その基盤なくしてはニコチンの薬理的作用を説明することはまず不可能である。本グループの各報告で注目すべきは、実験系の構築の過程で、ストレスにおける生理現象のメカニズムがメデ

ィエーター、エフェクターの分子レベルで解明されている点であり、ここで得られた知見は、本来の目的からすると副産物かもしれないが、サイエンスのレベルとしては極めて高く評価され、一流誌にも掲載されているという事実である。ここに各研究者の研究に対する真摯な姿勢が読みとれる反面、筆者にとってはやや専門を離れた分野を含むこのような高いレベルの研究成果を限られた紙面で要約することは容易な作業ではなかったという点をまずご了承頂きたい。

ストレスが惹起する生体反応の中で、視床下部-下垂体-副腎系はその中心的な役割を担っており、グルココルチコイド glucocorticoid (GC) をはじめとした情報産物はストレスを回避し、生体としての恒常性を保つ方向に作用している。この反応系に対するニコチンの薬理作用に関して、3題の報告があった。

小牧らは、急性ニコチン投与は ACTH 分泌を刺激するが、その反復投与により脱感作され、慢性ニコチン投与では IL-1 β に誘導される ACTH の分泌をも抑制することを見出した。また、慢性ニコチン投与は IL-6 の産生を抑制するが、これらのニコチンの効果はいずれも中枢性ニコチン性受容体を介し、さらには中枢性カテコールアミンの作用により発現することを明らかにした。今後、ニコチンおよび中枢性ニコチン性受容体の各種サイトカインに及ぼす影響が、そのメカニズムも含め系統的に明らかになることを期待したい。

田中らも小牧らと一致する所見として、慢性ニコチン投与がエンドトキシン投与で賦活される視床下部の CRH あるいは下垂体の ACTH の分泌

* 聖マリアンナ医科大学

を抑制し、結果として副腎反応が減弱することを示した。細菌エンドトキシン投与に代表される重度の炎症状態では、そこで産生される炎症性サイトカインにより引き起こされる副腎皮質ホルモン合成の増加がストレスの緩和に重要と考えられるが、この反応が喫煙者では抑制されていることを示唆したものである。田中らはさらに炎症性サイトカインの情報のメディエーターとして重要なプロスタグランジン (PG) の EP4 受容体の発現と機能を検討し、ニコチンの作用が中枢性にだけでなく、副腎皮質にも直接的に作用することを見出した。この EP4 受容体は副腎皮質球状層に限局して分布し、免疫担当細胞にも発現しているが、いずれもエンドトキシンでその発現が増強される。ニコチンの EP4 受容体の発現抑制作用も、ストレス反応の低下の一因と推測される。今後、ニコチンによる副腎皮質機能抑制、CRH 分泌減少をもたらす脳内の作用機序の解析が必要となろう。

視床下部は内分泌系の最高中枢であるが、清木らは、情動ストレスを与えて、さらに高次の大脳皮質、特に海馬の機能と視床下部の機能との関連を検討した。情動ストレスは海馬に分布する I 型 GC 受容体の GC に対する親和性を増強し、この海馬の GC 感受性と連動した視床下部 CRH、下垂体 ACTH、副腎皮質 GC の産生を引き起こすが、ニコチンそれ自体は親和性の増強に作用するにも関わらず、情動ストレスにより誘導される I 型 GC 受容体の親和性増強に対して抑制的に作用した。胸腺リンパ球にも情動ストレス、ニコチンにより同様の I 型 GC 受容体の親和性の変化が起こり、そのアポトーシスにも影響を与えた。以上の成績は、ニコチンの薬理作用の二面性、すなわち、それ自体がストレスラーでありながら、情動ストレスに対してはこれを緩和する方向に作用していることを示しているとともに、ニコチンの免疫エフェクター機能への直接的な関与を示唆している。胸腺以外のリンパ組織へのニコチンの影響の解析も今後の課題となる。

これら 3 つの報告では、ストレスの負荷手段

が異なるにもかかわらず、ニコチンの慢性投与が最終的には GC に媒介される視床下部下垂体-副腎系の機能に抑制的に作用するという点では一致している。総合的に解釈すると、この系におけるニコチンの主作用点は中枢神経にあるが、末梢の副腎皮質にも影響していると考えられる。

先の小牧らの報告でも触れられているが、ニコチンの作用のひとつの標的はカテコールアミン作動性ニューロンにあると考えられ、この点に重点を置いた研究が 3 題報告された。

三須らは、孤束核、視床下部弓状核、室核、視交叉上核などにドーパを最終産物として含むニューロン群が存在することを証明し、ドーパがドパミンの前駆物質であるだけでなく、それ自体神経伝達物質としての独立した作用を持ち、アセチルコリン、ドパミン、グルタミンと関連し、情動、ストレス、錐体外路系の運動機能制御等に関わることを明らかにした。さらに、外来性のニコチン投与はニコチン性受容体の機能を介して、線条体および側坐核のドーパ・ドパミン遊離を惹起し、自発運動亢進作用を示した。以上の所見は、ストレス、ニコチン性受容体、ドーパ・ドパミン遊離という一連の応答により抗ストレス作用が発現する可能性を示唆している。また、パーキンソン病のドーパ治療は、欠乏するドパミン前駆物質の補充という位置づけにあるが、ドーパがそれ自体神経伝達物質として機能するという事実は、そのグルタミン酸遊離作用を介してドーパ長期投与時に観察される on-off 現象や不随意運動などの興奮性副作用に関連している可能性があることを指摘している。今後ニコチン性受容体刺激における行動変化とドーパ・ドパミン遊離の解離についてさらに詳細な観察が望まれる。

さらに、次の 2 題はカテコールアミンに加え、最近血管拡張因子以外に炎症メディエーター、神経伝達物質様作用など多様な生理作用が明らかにされてきた一酸化窒素 (NO) との関連も含め検討されている。

大隅らは、交感神経-副腎髓質系の中枢調節

機構への免疫系の関与を解析し、この神経-免疫軸へのニコチンの影響を検討した。ラットに IL-1 β を脳室内に投与すると PG、NO の合成を介して血中ノルアドレナリン (NA) の選択的な増加が誘導されるが、ニコチンはこの IL-1 β の作用を増強した。この NA の産生は副腎髄質からではなく、交感神経由来のもので、脾臓交感神経においても観察されたことから、NK 細胞機能をはじめとした免疫機能にも影響を及ぼすと推測される。またニコチンのもつこれら血中ノルアドレナリン値上昇、脾臓交感神経賦活作用が各種ストレス状態において、ストレスを緩和する方向に作用するのか、あるいはこれら以外のどのような作用を生体に及ぼすのかが明らかになれば、一層方向性の決まった研究に発展すると思われる。

上記の IL-1 β 刺激による実験系では、副腎髄質の機能は重視されていないが、三輪らの *in vitro* の検討では、副腎髄質の CA 分泌機構にニコチンおよび NO の関連することが示された。彼らは、副腎髄質における NO の作用点が非クロム親和性細胞にあることを明らかにし、また非クロム親和性細胞自体も NO 合成系を持ち、NO の作用により Ca イオン依存性に未知の液性因子が産生することで間接的にクロム親和性細胞の CA 分泌作用を促進することを見出した。ニコチンはクロム親和性細胞の CA 分泌に対して低濃度では促進的に、高濃度では抑制的に作用するが、NO はいずれの濃度でもその効果を打ち消す方向に作用した。このことから、おそらくは生体内では交感神経刺激の強度に応じて、CA の遊離に調節的に作用していると推察している。用いるニコチン刺激の濃度の差異が何故クロム親和性細胞からの CA 遊離に異なる効果をもたらすのかがこれからの検討課題と思われる。

ニコチンの CA 系への作用、NO との絡みからもその作用点が中枢ばかりでなく、末梢にも存在していることを考えるべきであろう。このような CA 系に媒介される自律神経系の機能を生体内で最もよく反映するのは血管系であり、しかも強力な血管拡張作用をもつ NO の機能とも

関連しているという観点から、当然、ニコチンの血管系への作用が注目される。次に、この血管系への作用をテーマにした3題を紹介する。

佐藤らは、喫煙に伴う大脳皮質血流増加は、喫煙に伴う肺および頸動脈洞化学受容器刺激による反射、血圧上昇の二次効果、低酸素血症や高炭酸血症などの影響ではなく、脳内のニコチン性受容体を介するものであり、おそらくはマイネルト核を刺激してコリン作動性神経を賦活させることにより間接的に、あるいは脳血管に直接的に作用して脳血流を増加させていることを示した。また、加齢によりこのニコチンに対するマイネルト核の反応性が低下すること、触刺激や運動刺激がニコチン性受容体の活性化を介して脳血流を改善させることも併せて観察している。喫煙者のような慢性的なニコチン性受容体刺激においても、急性投与と同様の大脳皮質血流の増加作用が持続して観察できるのかどうかは興味深い未解決の領域である。

小林らは、末梢でのストレスの標的臓器である胃の微小循環系へのニコチンの作用を検討し、ニコチンの慢性投与が拘束水浸ストレスによる胃粘膜出血を抑制することを見出した。拘束水浸ストレスは中枢神経系の海馬、視床下部におけるセロトニン、アドレナリン分泌を刺激し、迷走神経を介して胃にストレス情報を伝達する。この系で、小林らは、ニコチンが中枢性のセロトニン、アドレナリンの分泌を抑制し、ストレスによって生じる胃の粘膜局所の血管内皮細胞におけるエンドセリン、神経終末のチロシリン酸化酵素の発現増強を抑制することにより局所微小循環系を制御し、胃粘膜出血を抑制すると考察している。今後ヒト胃潰瘍でもストレス反応の抑制にニコチンが実際に働いているのかどうかを明らかにして欲しい。

東らは、以上のような血管機能の自律神経支配という観点ではなく、血管内皮細胞あるいは血管平滑筋細胞への直接的なニコチンの作用を、ウサギの頸動脈で内皮細胞剥離による内膜肥厚モデルを作成し、肥厚性血管病変の発症、進展、防御機構への影響という観点から検討した。こ

のモデルは動脈硬化や血管形成術後再狭窄などに観察される p53 陽性平滑筋細胞の増生を実験的に初めて示したもので、ニコチン学から離れても高く評価される。この系を用いて、内膜肥厚には、血管内皮細胞の NO 産生の低下、内因性 NO 合成酵素阻害物質の増加、血管平滑筋のエンドセリン産生増強と受容体の増加、PG などの諸因子が関与することを明らかにし、ニコチンの慢性投与がこれらの変化を助長し、内膜肥厚をさらに進展させる要因になることを報告している。今後はニコチンが血管内皮細胞に NO 産生低下や内因性 NOS 阻害物質の増加をもたらす機序の解析が望まれる。

ニコチンの内分泌・代謝系への影響については、2 題の報告があった。

河盛らは、喫煙は末梢のインスリン抵抗性を惹起する糖尿病の危険因子であるという観点から、ニコチンの肝臓におけるブドウ糖の取り込みの機構に対する影響を検討した。まず、従来、肝の糖の取り込みは門脈-動脈ブドウ糖較差で規定されるとされていたが、その本質は門脈-中枢神経の較差であり、その情報は迷走神経に媒介されることを明らかにした。さらに、ニコチンによる肝ブドウ糖の取り込みの低下はニコチンの視床下部腹内側核の摂食調節中枢に対する作用であることを見出している。ニコチンの肝糖取り込み障害の機序についても是非明らかにして欲しい。

最後に本グループで実際に喫煙行為を行う人間を対象とした報告を 2 題紹介する。

野村らは、疫学調査により、甲状腺機能を介する喫煙及びストレスの免疫・内分泌軸への影響を報告した。女性においては、バセドウ病の発症には、ストレス・ライフイベントが有意に関連し、治療開始後の経過には、日常生活のいらいらだつことが有意に関連していた。即ち、発症には急性のストレスが関連し、治療開始後の経過には慢性のストレスが影響を及ぼす可能性を示唆した。また女性においては健常者よりもバセドウ病患者群に喫煙者が多かった。喫煙による影響のメカニズムは明らかではないが、喫煙

が免疫系の異常を引き起こし、バセドウ病発症に向かわせた可能性があり、この点をさらに明らかにする必要がある。

熊野らは喫煙とニコチンの神経・免疫・内分泌への影響を検討するために自己脳波フィードバック光駆動装置 (PFB) を用いて喫煙との相乗効果を検討した。その結果、喫煙には血中コルチゾール濃度の動きからストレスを生じさせる効果があること、PFB には β -エンドルフィンの動きからストレスを低減する効果があること、さらに心身ともにリラックスできているときの喫煙は心理的にも身体的にもストレスの少ない状態であること、自覚的にリラックスできていないときには、低ニコチン喫煙では心理面での改善が得られず、高ニコチン喫煙で心理面での改善が得られるものの、身体的なストレスは大きくなることを示唆した。これらの結果から、喫煙はゆったりした状態で行うことが望ましいと結論している。一般に、喫煙者はたばこの種類は同一であることが多く、低ニコチンたばこの喫煙者での喫煙の役割が今回の検討からは判然としていない。低ニコチンたばこの喫煙者を用いた検討が追加されると興味深い。

各研究の成績を見渡すと、どんな系であれ、ストレス負荷時にはニコチンは生体のストレス反応を抑制する方向に働くと考えられる。今回の報告から、多彩なニコチンの作用を中枢性と末梢性にわけ単純化すると次のようになる。

- 中枢作用の主体は、CA 系神経の賦活を介するもので、結果として視床下部の諸中枢の機能を刺激し、自律神経系、内分泌系の機能を修飾し、その情報が末梢組織に伝達される。
- 末梢において、内分泌、免疫担当細胞の機能の調節にかかわる NO、PG などのメディエーターの代謝系との相互作用、あるいはその受容体発現を調節することで効果を発揮する。
- 中枢、末梢を問わず、GC 受容体の親和性を調節する。

などが主なものと考えられる。

ニコチンの効果発現に関しては、投与経路や投与様式は作用を決定する重要な因子であるかどうか明らかにならなかったものの、慢性投与か急性投与かが大きなポイントであることには疑いない。もうひとつ、濃度に依存性が高く、高濃度か低濃度かで全く異なる薬理作用を示すことがわかった。おそらくは、ニコチン性受容体の脱感作や細胞膜ニコチン性受容体非依存性のニコチンの作用が関連しているものと思われる。本グループの研究のほとんどが実験動物モデルを用いたものであったが、このようなニコチンの細胞における作用点に関しては、*in vitro* の実験系も必要であり、その後、再び、

生体反応の解釈に feedback する操作が必要であろう。

神経・免疫・内分泌軸には、清木、熊野らが指摘しているように、視床下部－下垂体－副腎系だけでなく、より高次の大脳皮質の機能も関与している。喫煙行為には単にニコチンを摂取するだけでなく、喫煙を行う、または、行いたくなる心理的側面も関与している。そうした面を総合的に解析していくことが、本グループの研究を「ストレスの科学」から、それを踏まえた「喫煙の科学」へと進展させていくものと思われる。

総括検討会発表課題

(1998年1月22日 開催)

発表課題名	機関	発表研究者
女性ホルモン環境の変化に伴う肥厚性血管病変の成因とその修飾	東京医科歯科大学	東 洋
ニコチンが肝および末梢組織の糖取り込みに及ぼす効果の検討	順天堂大学	河盛 隆造
特に交感神経－副腎髄質系の中樞ペプチド性調節機構との関連	高知医科大学	大隅 義継
そのメディエーターと受容体機構	京都大学	田中 一成
サイトカインと視床下部・下垂体・副腎系賦活化の関連について	九州大学	小牧 元
ニコチン性受容体刺激の大脳皮質血流に及ぼす影響の解析	東京都老人総合研究所	佐藤 昭夫
神経・血管・血管内皮連関のストレス応答に対するニコチンの影響	島根医科大学	小林 裕太
甲状腺機能を介する喫煙及びストレスの免疫・内分泌軸への影響	東京大学	野村 忍
喫煙・ニコチンの免疫応答への影響	東海大学	清木 勘治
脳内ニコチン・Lドーパ相関	横浜市立大学	三須 良實
副腎髄質におけるNOを介した情報伝達ならびにNOとニコチンの相互作用	京都大学	三輪 聡一
喫煙と自己脳波フィードバック光駆動装置の相乗効果の検討	東北大学	熊野 宏昭