

白血球分画が皮膚の健康状態と関連するメカニズム

新潟大学医学部 免疫学・医動物学

安 保 徹

We, multicellular organisms, must cooperate, to some extent, all cells when we behave for one purpose. In this regard, we carry the autonomic nervous system and all cells are cooperated with each other under unconsciousness. All cells in our body are under the regulation of autonomic nervous system and leukocytes are not excluded from this rule. Therefore, if the autonomic nervous system becomes unbalanced, the distribution of leukocytes is also deviated. This leads to the disorder of organs, including the skin, and we finally fall victim to disease.

Key words: cooperation among cells, autonomic nervous system, leukocyte, disease

1. 緒 言

全身に分布する他の細胞と同様に、白血球も自律神経支配を受けていることが明らかになった^{1, 2)}。顆粒球（主なものは好中球）は膜上にアドレナリン受容体を持ち、主に交感神経刺激で活性化し、逆に、リンパ球は膜上にアセチルコリン受容体を持ち、主に副交感神経刺激で活性化する。このため、生体に激しいストレスが加わると次のような連鎖反応が引き起こされる。ストレス→交感神経緊張→顆粒球増多→組織（粘膜や皮膚）破壊、の図式である。この考えを導入すると、これまで医学や生物学で解明が難しかったいろいろな問題の謎が明らかになってゆく。白血球の日内リズムや年内リズム¹⁾、ストレスと組織障害³⁾、新生児にみられる顆粒球増多⁴⁾、痛み止めやステロイドホルモンの副作用⁵⁾、手術侵襲と多臓器不全、など多数ある。

もう少し具体的に言うと、精神的ストレスでも身体的ストレスでも、多くの場合生体は交感神経緊張状態になり、いろいろな自律神経反応が引き起こされる、例えば、頻脈、高血圧、末梢循環不全、分泌抑制、消化管機能の停止などがある。そして、好中球も膜上にアドレナリン受容体を持つために他の細胞と同様にこの自律神経反応の中に組み込まれる。具体的には、

- 1) 骨髄の好中球プールから末梢への移行
 - 2) 好中球の活性酸素放出による皮膚や各種臓器での組織破壊
 - 3) その後、骨髄での好中球産生の促進
- である。



Mechanisms underlying the relationship of leukocyte distribution with healthy conditions of the skin

Toru Abo

Department of Immunology and Medical Zoology, Niigata University School of Medicine

皮膚に注目してこれらの変化を述べると、過労や心の悩みは末梢の循環不全と顆粒球増多をもたらし、かさかさの皮膚から吹き出物がでる皮膚へと進展してゆく。もちろん、からだ内部の循環障害と顆粒球による組織破壊も伴う。顔の表情筋は内臓筋由来なので上記した内臓の変化は顔にも現われ、容貌の変化としても現われてくる。結局、過労や心の悩みは、その人の美しさとも関係してくる。

2. 白血球の自律神経支配

生体防御系の基本細胞はマクロファージであるが、進化の過程でこれから顆粒球とリンパ球が生じている（図1）。マクロファージ時代の食能に磨きをかけたのが顆粒球であり、マクロファージ時代の接着能を進化させ認識系をつくったのがリンパ球である。そして、この進化の過程で顆粒球（好中球）は主にアドレナリン受容体を受け継ぎ¹⁾、リンパ球は主にアセチルコリン受容体を受け継いでいる²⁾。

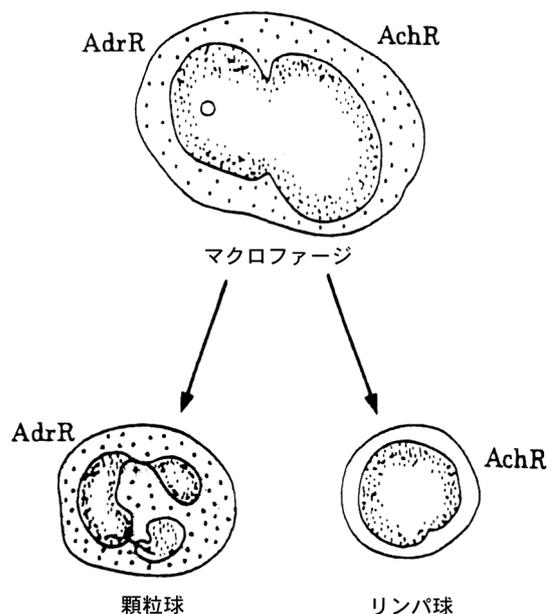


図1 白血球の自律神経支配

この進化は、生物が活動する時に手足から進入する細菌を効率よく処理し、逆に、生物が食物摂取や球速の時にはウイルスや異種蛋白などの貪食には小さ過ぎる物質を効率よく処理するための合目的なものだったのであろう。

マウスに徐放性にアドレナリン (Epinephrine) を投与すると全身に顆粒球 (Gr-1⁺) 増多が出現しているのがわかる (図2)。この反応は骨髄での顆粒球産生の増加によって起こることがその後明らかになっている⁶⁾。

3. 白血球の生理的変動

白血球の自律神経支配は、ストレスの無い通常状態でも白血球の分布に影響を与えている。我々ヒトの生体は日中が交感神経優位で、夜間が副交感神経優位なために、この自律神経系のリズムに応じた白血球の日内リズムが見られる (図3)。白血球総数はゆるやかではあるが日中多く、夜間低いという日内リズムが認められる。さらに顆粒球、リンパ球、単球 (monocytes) はその膜上の自律神経レセプターの発現に応じたリズムを示す。アドレナリン受容体が優位の顆粒球と単球は日中増加するリズムで、リンパ球は逆転した夜間増加するリズムである¹⁾。

¹²⁵I-シアノピンドロールを用いてヒト白血球分画でのアドレナリン受容体の発現量を比較した (図4)。単球 (Mφ、マクロファージ) と顆粒球の他、系統発生学的に古いリンパ球であるNK細胞や胸腺外分化T細胞 (CD56⁺T細胞) もアドレナリン受容体の発現量が高い。進化したT、B細胞がアドレナリン受容体の発現が低く、逆にアセチルコリン受容体の発現が高い傾向にある²⁾。

ヒト末梢血でさらにリンパ球サブセットの日内リズムを検索した (図5)。アドレナリン受容体持つCD3⁻CD56⁺NK細胞とCD3⁺CD56⁺胸腺外分化T細胞は、顆

粒球や単球と同じ日中増加する日内リズムを示した。アセチルコリン受容体を優位に持つ胸腺由来のCD3⁺CD5⁻通常T細胞は夜間に増加する日内リズムを示した。

なお、データには示さないが、顆粒球の中でも好中球と好塩基球は日中増加のリズム、好酸球のみはリンパ球と似

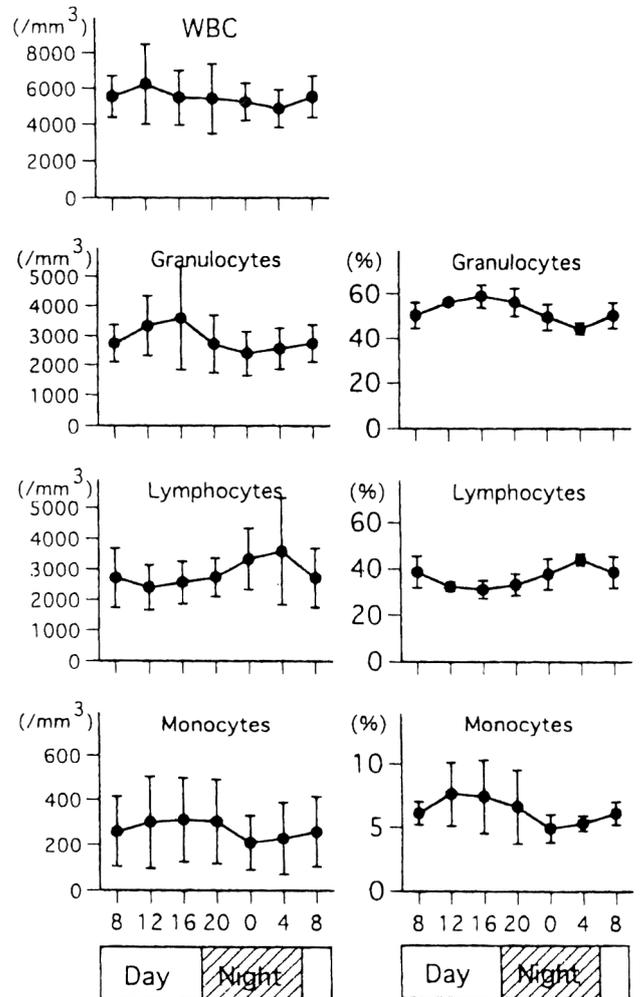


図3 ヒト白血球総数とその分画のアドレナリン受容体の発現の比較

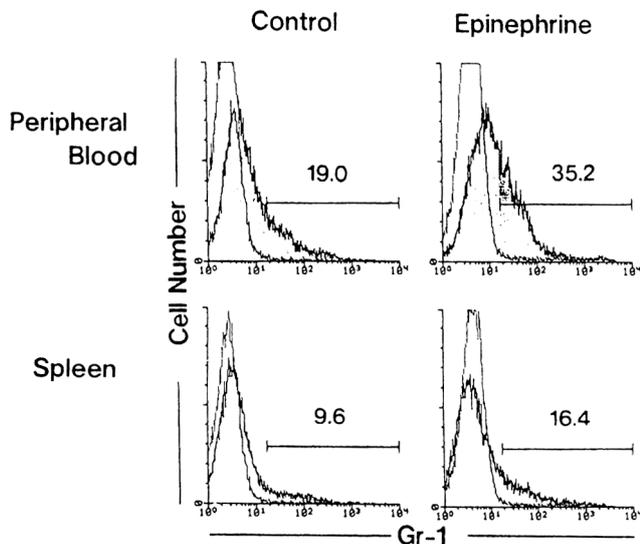


図2 マウスにアドレナリン (Epinephrine) を投与したときの顆粒球増多

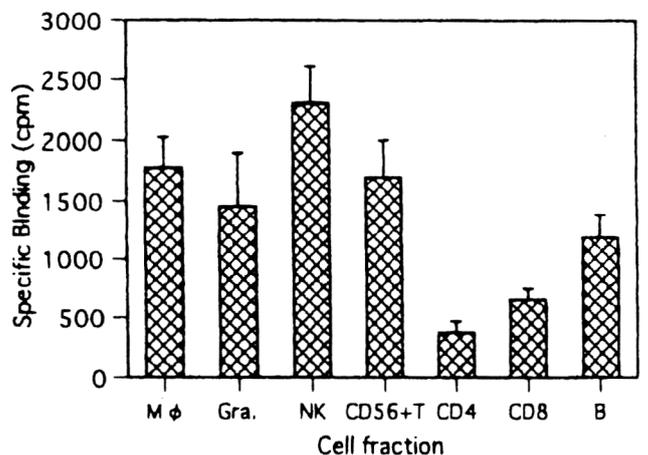


図4 ヒト白血球分画のアドレナリン受容体の発現の比較

た夜間増加のリズムを持っていたことを付け加えておきたい。

4. 急性ストレスと顆粒球 (好中球)

徐放性にアドレナリンを与えたり、慢性的ストレスを与えたときは、骨髄での好中球の産生が高まり、その後全身性の好中球増多がくる⁶⁾。では、急性ストレスに対して顆粒球 (好中球) はどのように反応してくるのであろうか。マウスをメッシュにはさみ、8時間と24時間後に各種免疫臓器にある顆粒球の数の変化を調べた (図6)。顆粒球の著しい減少が見られた。逆に、ストレス開始8時間後に末梢血や肝では顆粒球が増加していた。これは骨髄の顆粒球プールから末梢への移行が起こったことを示唆している。一方、胃の粘膜ではストレスの時間延長と共にしだいに顆粒球の数が増加していった。そして、24時間後には確実に

に胃潰瘍の形成が出現した³⁾。

このようにストレスは末梢への好中球浸潤を誘導し、組織破壊を引き起こす。好中球は成熟後の寿命が2日と短い。これは好中球が生き続ける遺伝子 bcl-2 を欠損していることによる。好中球はアポトーシスで寿命を終えるが、生きている段階からこの反応が進んでいる。好中球が多核球とも言われるように生きた状態で既に核にくびれがはいっているのはこの反応の進行のためであろう。

好中球は常在菌も含めた細菌との戦いで、寿命を終えることが促進される。ストレスによる組織破壊が常在菌の存在する場所に出現するのはこのためである。代表的なものを挙げるとストレスによる歯周病 (歯槽膿漏) (Str. mutans)、胃潰瘍 (H. pylori)、潰瘍性大腸炎 (E. coli)、痔 (E.

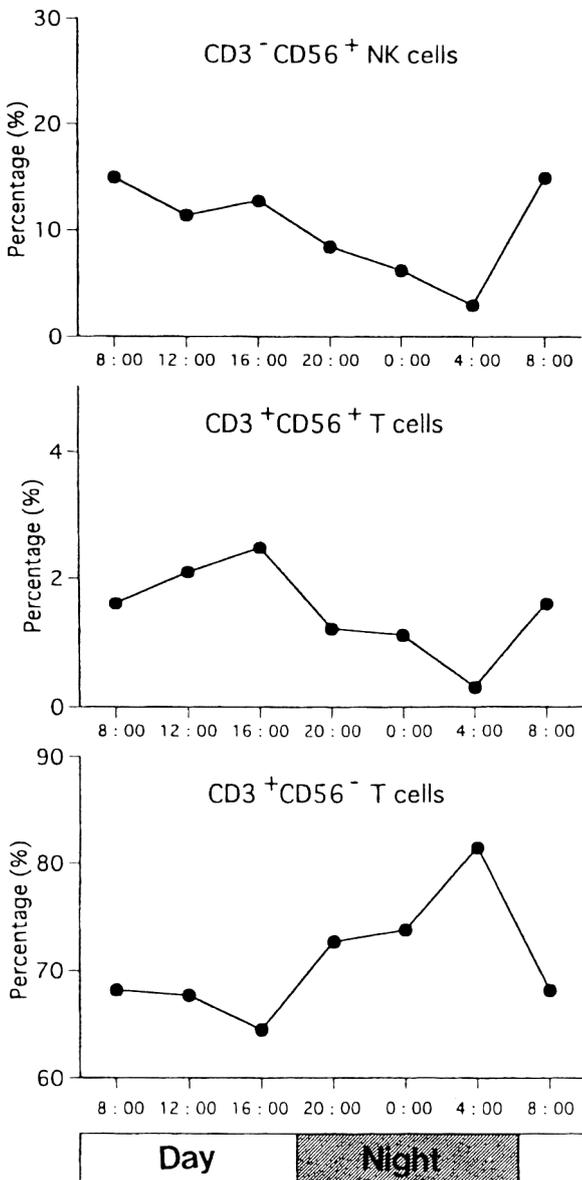


図5 ヒトリンパ球サブセットの日内リズム

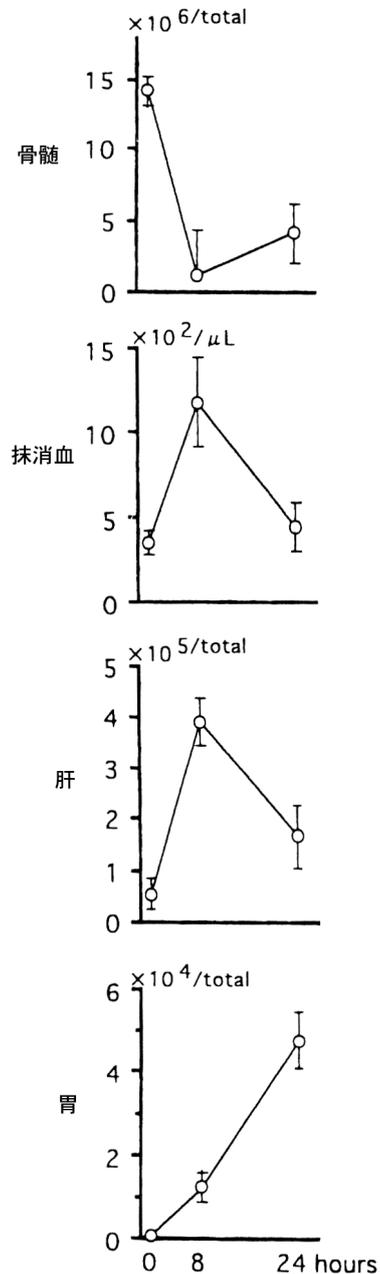


図6 マウス急性ストレス後の全身の顆粒球数の変化

coli) などである。ストレスが強い場合は常在菌の存在しない場所でも好中球の標的となる。アルコール過剰摂取時の急性腎炎や肝炎、過労ややけど時の急性腎炎などである。

精神的ストレスや身体的ストレス以外にもストレスと同様の交感神経緊張を誘導するものがある。1) 痛み止め(消炎鎮痛剤、NSAIDs)の長期使用、2) ステロイドホルモンの過剰使用(湿布や塗り薬として、外用使用したときも含む)、3) 細菌感染症などである。特に、NSAIDsは顆粒球の炎症に対しては起炎剤として働くことを知ってほしい⁵⁾。これは、プロスタグランジンがカテコールアミン産生の抑制系として働いているためである。もう少し具体的に言うと、NSAIDsによってプロスタグランジン産生が抑制され、この反応を主体とするリンパ球炎症(カタル性炎症やアレルギー性炎症)は抑制されるが、逆にカテコールアミン産生系によって刺激される化膿性の炎症は悪化することになる。

生理的に放出されるステロイドホルモンや投与初期のステロイドホルモンは、ストレスを軽減しその後誘導される好中球増多を消失させる力を持っている。しかし、外用などで使用して生体に残ったステロイドホルモンは酸化コレステロールとなり、今度は逆に激しい交感神経緊張、末梢循環器不全、好中球増多を呼び込む。これがアトピー性皮膚炎の患者がステロイド外用薬を使用した時の病状悪化である。ステロイドが酸化した、いわゆる、酸化コレステロールは胆汁酸として肝→胆嚢→腸の経路を通して排泄されるが、この能力には限界があるので上記した反応が引き起こされることになる。

5. ストレスと皮膚の状態、容貌、そして全体的な美しさ

ストレスはかならず全身の循環障害を伴うので、ストレスが続くと皮膚の水みずしさが失われ、かさかさしてくる。また、顆粒球の増多も伴うので化膿性の炎症が起きやすくなる。若い人に見られるニキビを“青春のシンボル”と言うのは危険である。実際は、精神的ストレスによる循環障害(血液のうっ滞-黒赤い皮膚)と顆粒球増加(常在菌である*P. acnes*と反応して化膿巣を形成している)の病気だからである。年齢がもっと上の人でもストレスによって突然アトピー性皮膚炎がくる所以でもある。水みずしい皮膚を保つには交感神経緊張をもたすことのないような生活をする必要がある。睡眠不足は一日の交感神経緊張状態を長くすることであるからすぐ皮膚の荒れがくることになる。

ストレスによる皮膚の異常はかならず内臓の変化を伴っている。内臓(消化器)のほとんどの働きは副交感神経支配である。従って、ストレスによって交感神経緊張の時間が多くなると消化管の働きは低下する。具体的には分泌抑

制(消化液がでない)と蠕動運動抑制(便秘となる)である。このままでは、食事ができず生命が危険にさらされる。これを救う反応として副交感神経反射が一過性に起こる。これが胃潰瘍や十二指腸潰瘍患者に見られる腹痛と酸分泌である。また、潰瘍性大腸炎や刺激結腸に見られる腹痛と下痢である。従って、対症療法ばかりしている医者は患者を治すことができない。真の原因(ストレスの原因)をつきとめて除かなければならない。

内臓の変化は、顔の表情の変化を伴う。顔の表情筋が内臓筋由来だからである⁷⁾。従って下記のような内臓(消化管)が障害を受けている人は苦しい容貌となってくる。健康な人が美しい理由である。

骨や筋肉の細胞は、白血球と兄弟の関係で進化している。つまり、白血球の元祖であるマクロファージが細胞外マトリックスに $\text{Ca}^{2+}\text{PO}_4^{3-}$ (細胞の興奮の時に使われた老廃物)を OH^- と共にため置いたものが骨である(ハイドロキシアパタイト)。一方、マクロファージの遊走能(もっと具体的に、細胞内骨格や収縮物質を使用)を発達させたのが筋細胞である。従って、ストレスが続くと骨は少なく硬くなる。そして、循環障害によって変形がくる。このようなわけで、過労や心の悩みのある人が手足の骨や、背骨、腰や肩の骨が変形してゆくのである。このような状態を多くの医者は、しかたのない老化による骨の変形として診断して、その症状から痛み止めなどを処方するが病気は悪化する。逆に、ストレスを除くと痛みはとれ、骨の変形もしだいに元に戻ってくる。当然、ストレスによる骨の変形は姿勢を悪くするのでその人の全体的美しさをも乱すことにつながる。

6 おわりに

ストレスは免疫系を変え病気を引き起こすと共に、皮膚のつや、顔の容貌、全体的な姿勢を悪化させ、その人の美しさを決めていくことを明らかにした。

7 結論

我々多細胞生物は、一つの目的に向かって行動する時、細胞全体がある程度協力し合わなければならない。このために自律神経系があり、無意識の内に協力体制が整う。自律神経の支配下にあるのは細胞にほとんど例外はなく、血液中を流れる白血球も同様であった。このため自律神経のバランスが崩れると白血球の分布が変化し、皮膚も含めて全身に異常がきてついには病気になる。

(参考文献)

- 1) Suzuki, S., Toyabe, S., Moroda, T., Tada, T., Tsukahara, A., Iiai, T., Minagawa, M., Maruyama, S., Hatakeyama, K., Ento, K. and Abo, T. Circadian

-
- rhythm of leukocytes and lymphocyte subsets and its possible correlation with the function of autonomic nervous system. *Clin. Exp. Immunol.* **110**: 500-508, 1997.
- 2) Toyabe, S., Iiai, T., Fukuda, M., Kawamura, T., Suzuki, S., Uchiyama, M., and Abo, T. Identification of nicotinic acetylcholine receptors on lymphocytes in periphery as well as thymus in mice. *Immunology* **92**: 201-205, 1997.
- 3) Moroda, T., Iiai, T., Tsukahara, A., Fukuda, M., Suzuki, S., Tada, T., Hatakeyama, K. and Abo, T. Association of granulocytes with ulcer formation in the stomach of rodents exposed to restraint stress. *Biomed. Res.* **18**: 423-437, 1997.
- 4) Kawamura, T., Toyabe, S., Moroda, T., Iiai, T., Takahashi-Iwanaga, H., Fukuda, M., Watanabe, H., Sekikawa, H., Seki, S. and Abo, T. Neonatal granulocytosis is a postpartum event which is seen in the liver as well as in the blood. *Hepatology* **26**: 1567-1572, 1997.
- 5) Yamamura, S., Arai, K., Toyabe, S., Takahashi, E. H. and Abo, T. Simultaneous activation of granulocytes and extrathymic T cells in number and function by excessive administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell. Immunol.* **173**: 303-311, 1996.
- 6) Tsukahara, A., Tada, T., Suzuki, S., Iiai, T., Moroda, T., Maruyama, S., Minagawa, M., Musha, N., Shimizu, T., Hatakeyama, K. and Abo, T. Adrenergic stimulation simultaneously induces the expansion of granulocytes and extrathymic T cells in mice. *Biomed. Res.* **18**: 237-246, 1997.
- 7) 西原克成 現代医学の盲点と生命科学の統一理論 (12)。容姿・容貌の医学と健康科学。治療 **80**: 145-159, 1998。