

## 特別講演

主催 埼玉医科大学 呼吸器内科, 後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会  
平成19年10月25日 於 埼玉医科大学 第五講堂

## ストレスのアレルギー疾患への影響

大野 勲

(東北薬科大学 病態生理学教室 教授)

アレルギー疾患は近年病態の解明が進みつつあり、各種の新規アレルギー治療薬が開発され、そして各疾患の管理治療ガイドラインが策定されるに至ったが、現在、気管支喘息、花粉症、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の有病率は20%を越え、今や国民病の様相を呈している。アレルギー疾患は、遺伝的要因と環境因子が複雑に関与して発症するが、近年のアレルギー疾患患者増加の背景にある環境因子として、自然環境(例えばスギなどの花粉)や生活環境(例えば大気汚染、家屋構造の変化など)の変化に加え、社会環境の複雑化による精神的ストレスの増加が指摘されている。代表的なアレルギー疾患である気管支喘息では、ライフイベント(入学・進学・卒業、就職、結婚・離婚、出産、知人の病氣・死など)や日常生活のストレス(家庭・学校・職場の対人関係、仕事や勉学の負担など)を契機に発病することや、ストレスが喘息発作を誘発あるいは悪化させることが、古くから疫学的に検証されている。従って、喘息患者の長期管理に当たっては、患者の心理社会的背景の把握に努め、吸入性ステロイド薬を主体とした基本的な薬物治療と並行して、必要に応じて、カウンセリングなどをふくめ、心理療法士や精神科医と連携しながら、心身医学的治療を施すことも重要であると考えられる。ストレスの解消により喘息のコントロールが良好になることも実際に報告されている。しかしながら、きわめて重要なことには、ストレスから喘息の発病や悪化に至る生体内メカニズム自体は未だ十分には解明されていない。少子・高齢化や複雑な情報化社会の進展により精神的ストレスは今後も増加する傾向にあることから、ストレス誘発性喘息の病態を明らかにし、それに基づく対策の確立が急がれている。

精神的ストレスは、喘息以外にも、様々な生体反応に影響する。例えば、ストレスにより、ウイルス感染の感受性低下・再燃の増加やワクチン(インフルエンザ、肺炎球菌)接種後の抗体産生の低下

など、易感染性の傾向となる。また、ストレスの排除=relaxationが癌病変の進行を抑えたり、ストレスが創傷治癒の遅延を引き起こすことも報告されている。これらストレスの影響は、ストレスによる免疫系の修飾に起因すると考えられている。精神的ストレスは、中枢神経系 $\mu$ -オピオイド受容体(MOR)の刺激を介して、鎮痛・鎮静反応に加え、視床下部-下垂体-副腎皮質系および交感神経系の活性化を惹起する。この二つの系からは、それぞれグルココルチコイド、カテコールアミンが遊離される。これらのストレスホルモンは、免疫応答において、細胞性免疫を抑制し液性免疫を促進する方向へ、すなわち1型ヘルパーT細胞反応ではなく2型ヘルパーT細胞反応を優位にする。精神-神経-免疫応答と称されるこれら一連の反応はストレス関連症状を説明するものとして注目されている。

気管支喘息は気道のアレルギー性免疫応答による気道炎症疾患である。この応答を促進的に制御しているのが2型ヘルパーT細胞であり、抑制的に制御しているのが制御性T細胞(Treg)である。ダニや花粉などのアレルゲンは直接気道に入ってアレルギー性免疫応答を増強することにより気道炎症を増悪、すなわち喘息を悪化させる。しかしながら、脳に入る精神的ストレスが、離れた臓器の疾患である気管支喘息を悪化させる経路は全く不明である。そこで演者らは、精神-神経-免疫応答の観点から、ストレス性喘息の病態を解析している。まず、精神的ストレスとして拘束ストレスを用いて、ストレス負荷によりアレルギー性免疫応答が増悪するストレス性喘息マウスモデルを確立した。このモデルではMOR欠損マウスや中枢性MOR選択的拮抗薬投与ではストレスによる喘息悪化がみられないこと、またMOR作動薬の投与でストレスによる喘息悪化を再現できることから、ストレス性喘息では中枢神経系MORが関与することが示された。さらに、気道局所のリンパ球の解析により、ストレスは、アレルギー促進的な2型ヘルパーT細胞を優位にする

のではなくアレルギー抑制的なTregを低下させることにより、喘息を悪化させること、そしてこの免疫応答の変化はMOR欠損マウスではみられないことを確認した。すなわち、ストレス性喘息の経路として、精神(ストレス)－神経(中枢神経系MOR)－免疫(気道リンパ球)応答の存在を明らかにした。喘息の病態は従来、気道という局所における免疫応答として研究されてきた。神経の関与としては、気道の末梢神経から

遊離される神経ペプチドによる炎症が明らかにされているのみである。しかし、近年、喘息患者で、吸入アレルギーによる気道炎症が脳の活動性興奮を伴うことも報告されている。今後、アレルギー疾患の心身医学的要因が、精神－神経－免疫学的側面から、細胞分子生物学的に明らかにされるとともに、MORを標的とした新たな喘息治療戦略の開発が期待される。

(文責 永田真)