【解説】

自律神経による生体制御とその利用

永井克也

ヒトを含む哺乳類は自律神経系と内分泌系が連携して体内外の環境変化に対し体内恒常性（ホメオスタシス）を維持する。このとき自律神経系は内分泌系よりも迅速に反応する。しかしながら、各臓器・組織を支配する自律神経の活動変化は一樣ではなく環境変化に別個に反応する。たとえ心臓の交感神経が興奮したとしてもほかの臓器・組織を支配する交感神経は必ずしも興奮せず、逆に抑制されるものもある。本編では食品や薬品などの機能解析に供するために動物実験の結果をもとにして各臓器・組織の自律神経の活動変化と生体機能変化の関係を述べる。

はじめに

筆者は主に大阪大学蛋白質研究所在籍中に動物を用いた研究により、体内時計の主時計が存在する脳・視床下部・視交叉上核（suprachiasmatic nucleus; SCN）が自律神経中枢として血糖、血圧、体温、糖代謝および脂質代謝などの恒常性維持に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。この研究はラットの各臓器・組織を支配

する自律神経活動を測定する技術を世界に先駆けて開発された新島 旭新潟大学名誉教授との共同研究により初めて可能となった。筆者は薬品や食品の投与、アロマ精油などの匂い刺激や皮膚へのオイルなどの塗布などによって起こる動物（ラットやマウス）の臓器・組織を支配する自律神経活動の変化を電気生理学的に測定して、それらの機能を検討している⁽¹⁾。

ヒトでは心電図による心臓を支配する自律神経活動のおおよその変化を調べることは可能であるが、そのほかの臓器・組織を支配する自律神経活動を測定することはできない。ところが、仮に心臓の交感神経が興奮したとしても必ずしもほかのすべての臓器・組織を支配する交感神経は興奮するとは限らず、逆に抑制される場合もある。このことが、各臓器・組織での自律神経活動の変化を測定しないとその活動測定による薬品や食品などの機能解明ができない理由である。すなわち、生体は体外・体内環境の変化に対して各臓器・組織を支配する自律神経を必ずしも一樣に変化させるのではない。その一例⁽²⁾として、ヘスペリジン配糖体である4^G- α -D-glucopyranosyl hesperidinの経口投与はラットでは熱産生組織である褐色脂肪組織を支配する交感神経を促進するが、

Homeostatic Control by Autonomic Nervous System and Its Practical Application
Katsuya NAGAI, 株式会社 ANBAS

皮膚の動脈を支配する交感神経は抑制する。すなわち、褐色脂肪組織での熱産生を増加させ、皮膚動脈の血管を拡張させて、末梢を暖める作用をもつことになる。

自律神経系と内分泌系は哺乳類では体温、血糖、血圧や酸素濃度などの生存に必須な指標を一定に保つための体内恒常性（ホメオスタシス）維持機構に重要な役割を果たす。一般に自律神経系は内分泌系よりも素早く変化する。たとえば、ストレス刺激が身体に及ぶと副腎髄質からまずアドレナリンが分泌され、遅れて副腎皮質から糖質コルチコイド（ヒトでは主にコルチゾール）の分泌が起こる。糖を経口摂取したときのインスリン分泌に関しても糖が口腔内に到達するとそこからの情報が脳を経由して膵臓を支配する交感神経が抑制され、副交感神経が促進されて膵臓ランゲルハンス島（ラ氏島）の β 細胞に伝達されて、糖が β 細胞に到達する前に、まずインスリン分泌が起こり（これをインスリン分泌の脳相という）、遅れて糖が β 細胞に到達した結果としてのインスリン分泌が起こる。このように、自律神経活動の変化はホルモン濃度の変化より迅速に起こるので、その結果を迅速に知ることができる。何よりも自律神経活動の測定は神経線維さえ確保できれば電気生理学的測定という同じ方法で測定できるのに対して、ホルモン濃度測定にはそれぞれのホルモンに対する抗体などの特別なものが必要になる。自律神経活動の測定による機能変化の測定にはこのような利点があるが、ノイズレベルが大きいこ

とと、神経線維を電極に吊り上げるのに特別な技術が必要である点が問題となる。以下その詳細を述べる。

自律神経活動変化の測定と生理機能変化

図1に自律神経系、図2にウレタン麻醉ラットの臓器・組織を支配する自律神経活動測定法を、それぞれ模式図で示す。ウレタン麻醉動物（ラットやマウス）では

図2 ■ 腎臓交感神経活動の電気生理活動測定

たとえば腎臓交感神経の遠心枝の活動を測定する場合にはその神経の遠心枝の神経線維を切断し、その中枢側を銀電極に吊り上げてその電気活動を測定する。実験終了後過量の麻醉薬の投与で屠殺後に残存する電気活動をノイズとして差し引きして神経活動とする。たとえば匂い刺激を行い、それによって神経活動が変化するのを測定する。

図1 ■ 自律神経系

自律神経は交感神経と副交感神経からなり、内分泌系と連携して生理機能を調節して体内環境の恒常性を維持している。したがって、自律神経活動の変化を測定すれば、投与したり、匂いを嗅がせたり、塗布したりする物質の機能が明らかになる。

表1 ■ 自律神経活動変化と生理機能変化

	交感神経興奮時	副交感神経興奮時 (交感神経抑制時)
白色脂肪組織	脂肪分解 (抗肥満) (β -3 受容体)	脂肪分解抑制
褐色脂肪組織	熱産生 (体温) 上昇 (抗肥満) (β -3 受容体)	体温低下 (入眠促進)
副腎	血圧上昇, 血糖上昇 (覚醒, 活動促進)	血圧低下, 血糖低下 (抗高血圧, 抗糖尿病)
膵臓	インスリン分泌抑制 (血糖上昇)	インスリン分泌促進 (血糖低下)
肝臓	グリコーゲン分解促進 糖新生促進 (血糖上昇)	グリコーゲン合成促進 糖新生抑制 (血糖低下)
腎臓	血圧上昇	血圧低下
胃・腸	蠕動・消化吸収抑制 体重減少 (食欲抑制)	蠕動・消化吸収促進 (便通改善) 体重増加 (食欲促進)
皮膚動脈	皮膚血流低下 (血管収縮- α 受容体) (保湿度低下, 育毛抑制, 創傷治癒抑制)	皮膚血流上昇 (保湿度上昇, 育毛促進, 創傷治癒促進)
脾臓	NK 活性低下 (腫瘍免疫抑制, ウイルス感染免疫抑制)	NK 活性上昇 腫瘍免疫促進, ウイルス感染免疫促進)
骨格筋	血流増加 (疲労回復) (β 2 受容体)	血流減少

すべての臓器・組織への副交感神経の投射が証明されているわけではなく、副交感神経の投射がない臓器・組織では交感神経の活動低下により生理機能が変化する。

美味しいものを口腔内に入れるとゴクンと飲み込む。すなわち、この麻酔下では五感が残っていることが機能測定を可能にしている。現にウレタン麻酔ラットで、自律神経に対する食品や薬品の投与効果^(1,3)のみならずグレープフルーツ精油やラベンダー精油の香りによる匂い刺激効果⁽⁴⁾、音楽による聴覚刺激効果⁽⁵⁾、光照射による視覚刺激効果⁽⁶⁾、などが認められている。さらに、Nijimaは自律神経に対する味覚刺激効果⁽⁷⁾を、Satoは自律神経に対する触覚刺激効果⁽⁸⁾を認めている。

表1には各臓器・組織の自律神経活動が変化したときの生理機能変化、すなわち身体機能変化、を示している。脂肪の貯蔵庫である白色脂肪組織を支配する交感神経が興奮すると脂肪分解酵素であるリパーゼの活性化が起こり、蓄積している中性脂肪が脂肪酸とグリセリンに分解する。熱産生組織である褐色脂肪組織を支配する交感神経が興奮するとこの組織での栄養素（主に脂肪酸）の消費が促進されて、細胞内エネルギー、アデノシン3リン酸 (ATP)、の合成を引き起さないで熱産生に導く非共役タンパク質 (uncoupling protein; UCP) の働きにより熱産生が増加し、体温が上昇する。逆に、褐色脂肪組織を支配する交感神経が抑制されると熱産生が低下し、体温が低下する。一般に入眠時には体温が低下する必要がある。このときには褐色脂肪組織交感神経が抑制

されてこの組織での熱産生を低下させるとともに、熱の放散にかかわる皮膚動脈を支配する交感神経が抑制されて皮膚の血管拡張が起こり、熱の輻射による放出が増加するので体温低下は著明に起こる。赤ん坊では手足の温度が高まることが眠いという信号であるが、このことを反映している。白色脂肪組織と褐色脂肪組織の両者を支配する交感神経がともに興奮すると、アドレナリンの β 3 受容体を介して中性脂肪が分解し、生じた脂肪酸から熱産生が起こることになる。すなわち、抗肥満効果が起こることになる。しかし、日本人の3分の1ではこの β 3 受容体にホモかヘテロの突然変異があることが指摘されており、この受容体遺伝子の重要な部位に突然変異をもつ人では脂肪分解と熱産生による抗肥満効果が起こらない、もしくは、起こりにくいことになる。グレープフルーツ精油 (GFO) とラベンダー精油 (LVO) の香りによる匂い刺激はこの2つの脂肪組織を支配する交感神経を、それぞれ促進と抑制するが、これらの精油の効果については後述する。

副腎の交感神経が興奮すると副腎髄質からアドレナリン分泌が起こり、脂肪分解、グリコーゲン分解や糖新生が促進され、血糖が上昇するとともに、血圧も上昇し、元気になる。覚醒時や活動時にはアドレナリン分泌が増加するほうが良い。しかしながら、糖尿病や高血圧の患

者ではこれは不都合で、むしろ副腎の交感神経の活動が低下するほうが良い。また、一般にストレス刺激が生体にかかったときには副腎を支配する交感神経が興奮するので、副腎髄質からのアドレナリン分泌が促進される。ストレス反応のない癒し状態は副腎交感神経が興奮せずにアドレナリン分泌が少ない状態である。したがって、副腎交感神経の活動を低下させるものは癒し効果を引き起こすことになる。

インスリン分泌に関して、膵臓を支配する交感神経が興奮すると膵臓ラ氏島の β 細胞からのインスリン分泌が抑制され、脂肪組織や筋肉などのインスリンに依存する組織での糖の利用が抑制される。そのうえ、膵臓を支配する交感神経が興奮すると肝臓でのグリコーゲン分解や糖新生を促進して血糖を上昇させる作用をもつグルカゴンの膵臓ラ氏島の α 細胞からの分泌が促進されて血糖が上昇する。逆に、膵臓を支配する交感神経が抑制されるとラ氏島 β 細胞からのインスリン分泌が促進され、血糖値が低下する。したがって、II型糖尿病に有効なものを探すときには膵臓を支配する交感神経を抑制するものを同定すれば良いことになる。

肝臓を支配する交感神経が興奮するとグリコーゲン・フォスホリラーゼが活性化されてグリコーゲン分解が促進され、生じたグルコースが血中に放出されるので、血糖上昇が起こる。また、このとき同時に肝臓での糖新生も促進される。逆に、肝臓を支配する副交感神経が興奮するとグリコーゲン合成酵素が活性化されて、血中から肝臓に移行したグルコースはグリコーゲン合成に利用され、同時に、糖新生も減少して、結果として血糖値が低下することになる。

以上から考えると副腎、膵臓と肝臓を支配する交感神経が興奮すると血糖値が上昇するのに対して、これらを支配する交感神経が抑制され副交感神経が興奮すると血糖値は低下することになる。したがって、II型糖尿病に有効なものを探すときにはこれら3つの臓器の交感神経を低下させ、副交感神経を興奮させるものを同定すれば良いことになる。実際に、低血糖モデル実験となる糖利用阻害物質(2-deoxy-D-glucose; 2DG)を脳内に投与したときには副腎、膵臓、肝臓の交感神経が興奮してインスリン分泌を抑制しグルカゴン分泌を促進して、血糖値を上昇させて、この低血糖状態を克服する。また、筋肉で合成されるカルノシン(β -alanyl-L-histidine)はこれらの交感神経を抑制して血糖を低下させる効果をもつが、これらについては後述する。

胃や腸の消化管の運動(蠕動)や消化・吸収機能はこれらの臓器を支配する副交感神経が興奮することにより

促進される。したがって、胃や腸の消化管の交感神経が興奮すると胃腸の蠕動が抑制され、消化・吸収機能が低下して二次的に食欲が低下して、体重が減少するとともに、便通が抑制される。逆に、これらの臓器を支配する副交感神経が興奮すると胃腸の蠕動が促進され、消化・吸収能が上昇して便通と食欲は促進され、結果として体重が増加することになる。

皮膚の動脈を支配する交感神経が興奮すると、アドレナリンの α 受容体を介して皮膚動脈を収縮させるので、皮膚への血流が減少し、皮膚への酸素や栄養素の供給が減った結果、皮膚の保湿度が低下して育毛が抑制されることになる。このとき同時に、怪我、手術後や床ずれなどの創傷治癒も遅延することになる。逆に、皮膚動脈を支配する交感神経が抑制されると、動脈が拡張し、皮膚への血流が増加して、皮膚への酸素や栄養素の供給が増加するので、その結果皮膚の保湿度が上昇して育毛が促進され、怪我、手術後や床ずれなどの創傷治癒も速やかに起こることになる。実際に、尿素を皮膚に塗布するとラットの皮膚動脈交感神経の活動が低下し、皮膚の血流が上昇し、経皮水分蒸散量が低下することを筆者らは認めている⁽⁹⁾。

ほとんどのストレス刺激は免疫を抑制するが、免疫系に属するリンパ系の最大の臓器である脾臓を支配する交感神経が興奮すると脾臓のnatural killer (NK) リンパ球の活性(NK活性)が低下する。NKリンパ球は腫瘍細胞やウイルスに感染した細胞を殺傷する能力をもつので、脾臓交感神経が興奮するとNK活性が低下して、腫瘍免疫やウイルス感染免疫が抑制される。これに対して、脾臓を支配する交感神経が抑制されれば、脾臓リンパ球でのNK活性が上昇し、腫瘍免疫やウイルス感染免疫が促進される。実際に、アルギニンとリジンのアミノ酸混合液はその投与濃度に依存してラットの脾臓交感神経を促進したり抑制したりして、胸腺のないヌードマウスに移植したヒト大腸がん細胞の増殖(腫瘍の体積)を、それぞれ促進もしくは抑制した⁽¹⁰⁾。また、骨格筋で合成されるカルノシンを投与するとラットの脾臓交感神経活動が抑制されて、胸腺のないヌードマウスに移植したヒト大腸がん細胞の増殖(腫瘍の体積)が抑制されることも筆者らは認めている⁽¹¹⁾。これらについては後に詳述する。

骨格筋を支配する交感神経が興奮するとアドレナリンの β_2 受容体を介して骨格筋への血流が増加し、骨格筋への酸素や栄養素の供給が促進されて、骨格筋の疲労回復や増強が起こることになる。

1. 2-Deoxy-D-glucose (2DG) の脳内投与による低血糖状況下での自律神経活動変化

糖新生系酵素の一つ、phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) のラット肝臓での活性を指標として寒冷環境下での糖代謝の変動について検討し、寒冷環境下では甲状腺ホルモンと交感神経の関与の元に糖新生が促進されることを示す結果が得られている⁽¹²⁾。すなわち、寒冷環境下での肝臓 PEPCK 活性の上昇が甲状腺と副腎髄質を摘除したラットに、カテコラミンを組織から放出させるレセルピンを投与することで消失したからである。次いで、糖代謝調節のメカニズムを明らかにするために、グルコースを必須のエネルギー源とする哺乳類の脳に糖利用阻害剤である 2-deoxy-glucose (2DG) を投与することによって低血糖状態を引き起こし、このときに生じる高血糖反応のメカニズムを検討した。2DG はグルコース輸送体を阻害し、その代謝産物が解糖系酵素を阻害することによって、細胞での糖の利用を阻害する。イヌおよびラットを使用したこの研究では、2DG の脳内投与により血中グルカゴン値と血糖値が上昇し、血糖値の上昇にもかかわらず血中インスリン値が低値に抑えられることが明らかとなった⁽¹³⁾。このメカニズムを検討するべく、新島 旭との共同研究で 2DG 脳内投与時のラットの自律神経活動変化を調べたところ、2DG の脳内投与は肝臓、脾臓、副腎の交感神経を促進することが認められた⁽¹³⁾。この 2DG による高血糖反応には日周リズムが認められたので、体内時計の存在する脳・視床下部・視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) の電気破壊効果を検討したところ、2DG によるこれらの自律神経やホルモンの変化および高血糖反応を SCN 破壊は消失させることが明らかになった⁽¹⁴⁾。これらの事実は 2DG 投与時のような血糖が低下する状況下では肝臓、脾臓、副腎の交感神経が興奮して血糖を上昇させる機構が存在することを示している。

2. グレープフルーツ精油とラベンダー精油の香りによる匂い刺激が引き起こす自律神経活動変化

筆者は精油の香りによる匂い刺激が自律神経変化を引き起こし、それにより生理機能 (身体機能) 変化を引き起こすことなど全く信じておらず、アロマ療法というのはおそらく偽薬 (プラセボ) 効果もしくは宗教的な効果であると思っていた。しかし、新島 旭は精油の香りによる匂い刺激がラットで自律神経の活動変化を引き起こすことを認め、筆者に共同研究の申し出をされた。ラッ

トで効果があるとすればそれは生得的な効果であると考えられたので、その後、新島との共同研究を行った。

その結果、1) グレープフルーツ精油 (以下 GFO と略す) の香りによる匂い刺激は白色脂肪組織、褐色脂肪組織、副腎および腎臓の交感神経を促進し、胃迷走 (副交感) 神経を抑制して、脂肪分解、熱産生 (体温)、血圧、血糖などを上昇させ、食慾を抑制する⁽⁴⁾、2) ラベンダー精油 (以下 LVO と略す) の香りによる匂い刺激は白色脂肪組織、褐色脂肪組織、副腎および腎臓の交感神経を抑制し、胃迷走 (副交感) 神経を促進して、脂肪分解、熱産生 (体温)、血圧、血糖などを低下させ、食慾を促進する⁽⁴⁾、などが明らかになった。表 2 にそれらの結果をまとめたものを示す。香りによるこれらの効果には日周リズムがあることは、GFO による体温の上昇および LVO による体温の低下がラットの休息期である昼間にのみ認められ、活動期の夜間には認められないことから明らかとなった⁽¹⁵⁾。ヒトでの予備実験でも午前 10 時からの GFO の香りによる匂い刺激は体表面温度を上昇させないが、午後 5 時からの GFO の香りによる匂い刺激は体表面温度を著明に上昇させる効果があることが認められている。そこで、体内時計である SCN を電気破壊したところ、GFO と LVO による上記の自律神経活動変化と脂肪分解、体温や血圧などの変化のすべてが消失した⁽⁴⁾。しかしながら、電気破壊はそこを通過する神経線維を切断することになり、SCN の電気破壊効果はそこを通過する神経線維を消失させる効果かもしれない。そこで、電気破壊せずに、時計遺伝子である cryptochromel (Cry1) と cryptochrome 2 (Cry2) の double KO マウスで GFO と LVO の匂い刺激実験を行ったところ、この double KO マウスでは GFO の香りによる匂い刺激時の腎臓交感神経の興奮と血圧上昇ならびに LVO の香りによる匂い刺激時の胃迷走 (副交感) 神経の興奮がほぼ消失していることが認められた⁽¹⁶⁾。これ

表 2 ■ グレープフルーツ精油 (GFO) とラベンダー精油 (LVO) の香りによる匂い刺激時の自律神経活動変化と生理機能変化⁽⁴⁾

	GFO 刺激時	LVO 刺激時
白色脂肪組織	促進	抑制
交感神経	(脂肪分解)	(脂肪貯留増加)
褐色脂肪組織	促進	抑制
交感神経	(体温上昇)	(体温低下)
副腎交感神経	促進	抑制
	(血圧上昇, 血糖上昇)	(血圧低下, 血糖低下)
腎臓交感神経	促進	抑制
	(血圧上昇)	(血圧低下)
胃副交感神経	抑制	促進
	(蠕動・消化吸収抑制 食欲減退)	(蠕動・消化吸収促進 食欲亢進)

らの事実は体内時計機構自身がGFOとLVOによる匂い刺激に対する自律神経や生理機能の反応に関与していることを示している。体内時計の障害は「うつ状態」を引き起こす。北欧では日照時間の短い冬に「うつ病＝冬季うつ病」が多発するが、このようなうつ病ではおそらく交感神経も副交感神経も動かない状態になっているのであり、そのために「うつ状態」に陥るものと考えられる。この実験結果を国際会議で発表した際に米国NIHの冬季うつ病の研究家であるDr. Wehrから、筆者らの実験結果が冬季うつ病の際に認められる「carbohydrate craving (糖渴望症状)」を説明するという指摘を得た。上記のように肝臓、膵臓、副腎の交感神経が興奮しなくなると血糖値が低下しやすくなる。そのことで冬季うつ病の患者は甘いものを欲しがるのであろう。そこで、筆者は「女性は男性より甘いもの好きなのは自律神経活動の男女差に起因するのではないか？」と考えた。そこで、MEDLINEという医学論文検索システムでヒトが食事をしないと血糖値はどのように変化するかを男女差を検索した。その結果、絶食中の肝臓でのグルコース合成は男性に比べて女性のほうがはるかに低く、絶食中の男性の血糖値の低下よりも女性の血糖値の低下がはるかに大きいことが明らかとなった⁽¹⁷⁾。この結果から言えることは、女性は男性よりも交感神経の緊張が弱く、血糖が下がりやすいので甘いもの好きであるが、男性は交感神経の緊張が高く、血糖値が下がりにくいので、それほど甘いものを欲しないことになるのであろう。

これらのGFOとLVOの効果には体内時計機構が関与することを示す結果を述べた。誌面の関係で詳しくは述べられないが、これらの精油の匂い刺激による交感神経促進効果にはヒスタミンのH1受容体が、交感神経抑制効果もしくは副交感神経促進効果にはヒスタミンのH3受容体が、それぞれ関与することを示す結果も得ている。すなわち、これらの阻害剤を投与すると、それらの効果が消失する⁽⁴⁾。感冒の治療薬では眠くなるものがあるが、治療薬に入っている抗ヒスタミンはH1受容体阻害剤であり、褐色脂肪組織交感神経がこれにより抑制されると体温が低下するので眠くなることにもなる。

3. カルノシン⁽¹⁾による血糖、血圧低下作用

欧米では“Grandmother's chicken soup is good for health”といって、孫が風邪をひくとお祖母さんのチキンスープが良いと飲ませる。東南アジアでも、チキンエッセンスが健康に良いと販売されている。そこでチキンエッセンスが血糖や血圧を低下させる作用があるか否か調べた。その結果、その製品にそれらの低下作用があ

ることがわかった。そこで、その内容物を調べてみるとβ-アラニンとL-ヒスチジンからなるジペプチドであるカルノシンが大量(約5%)に含まれていることが明らかとなった。そこで、ラットを用いてカルノシンを投与する効果を調べたところ、少量のカルノシンは1) 2DGによる高血糖反応を抑制する、2) 一侧の腎臓を摘除し、鉍質コルチコイドを注射し、塩水を飲ませて生じた腎性高血圧モデル動物の血圧上昇を抑制する、などが明らかとなった。そこで、カルノシンの自律神経に対する効果を検討したところ、少量のカルノシン投与はラットの肝臓、副腎、膵臓と腎臓を支配する交感神経を抑制することが明らかとなった⁽¹⁾。つまり、これらの自律神経に対する効果が少量のカルノシンが血糖や血圧を低下させることを説明する。しかし、大量のカルノシン投与は腎臓交感神経を興奮させて血圧を上昇させることも明らかになった。カルノシンの血中濃度の日周リズムには、ラットでは休息期の終わりに低く、活動期の終わりに高いリズムが存在することが明らかとなった。カルノシンは骨格筋で合成されることから、運動により筋肉から血中に放出されるのではないかと考えて、ラットの飼育ケージに輪廻し運動の装置を装着すると、活動期(暗期)の中間期での血中カルノシン濃度が輪廻し装置を装着しない飼育ケージで飼育したラットと比較して約2倍に上昇することが明らかになった⁽¹⁾。この事実は運動によって筋肉からカルノシンが血中に放出されることを示唆している。ラットでもそうだが、ヒトでは血中におけるカルノシンを分解する酵素の活性が極めて高く、筋肉から放出されるといってもその血中濃度は極めて低くなるので、少量のカルノシンの効果しか引き起こさないことになる。少量のカルノシンはほとんどの臓器・組織を支配する交感神経を抑制するが、白色脂肪組織を支配する交感神経は促進する。これらの事実からメタボリックシンドロームの治療に運動が有効であることを説明することができる。運動で筋肉から血中に放出された少量のカルノシンが主に交感神経を抑制して血糖や血圧を低下させるとともに、白色脂肪組織では脂肪分解を促進して肥満を改善することとなる。さらに、筆者らはカルノシンを分解するカルノシナーゼ2(CN2)のマウス遺伝子の塩基配列を同定し、この遺伝子産物に対する抗体を作製してCN2の脳内分布を調べた。その結果、この酵素が脳・視床下部・結節乳頭核に存在するヒスタミンニューロンに局在することを認めた。すなわち、ヒスタミン合成酵素であるhistidine decarboxylase(HDC)と共存することを証明できたのである⁽¹⁸⁾。カルノシンは容易に脳内に移行することは知られており、視床下部のニューロン

にはジペプチドの輸送体が多いことも知られているので、脳内に移行したカルノシンがヒスタミンニューロン内でCN2により加水分解されて、生じた L-histidine が HDC によりヒスタミンに変換されて自律神経活動を変化させて上記の生理機能変化を引き起こすことは十分に考えられる。実際に、脳内に微量のカルノシンを投与すると腎臓の交感神経を抑制して血圧を下降させる作用を発揮することを認めており、その可能性は十分にある。また、少量のカルノシンの腎臓交感神経活動と血圧を低下させる効果はヒスタミンの H3-受容体阻害剤で阻害され、大量のカルノシンの腎臓交感神経活動と血圧を上昇させる効果はヒスタミンの H1-受容体阻害剤で阻害されることを認めている。上述した場合と同様に自律神経調節におけるヒスタミンの関与の可能性を支持する。筆者はこれらの研究を中心に最近総説を書いたので、興味ある読者の方々にはその総説を参照されたい⁽¹⁾。

4. 脾臓交感神経抑制と腫瘍増殖促進の関係

脾臓交感神経に影響を与えて腫瘍免疫を変化させる例として筆者らはアルギニンとリジン混合液の効果について検討した。その結果、それらの 2 mM ずつの混合液の投与はラットの脾臓交感神経を促進して、胸腺のないヌードマウスに移植したヒト大腸がんの増殖を促進した⁽¹⁰⁾。これに対して、50 mM のアルギニン・リジン混合液の投与はラットの脾臓交感神経を抑制して、胸腺のないヌードマウスに移植したヒト大腸がんの増殖を抑制した⁽¹⁰⁾。また、カルノシンの投与はラットの脾臓交感神経を抑制して、胸腺のないヌードマウスに移植したヒト大腸がんの増殖を抑制した⁽¹¹⁾。筆者らは未発表ながら、ラットの脾臓交感神経活動を抑制する食品の投与がマウスの脾臓交感神経も抑制して、投与短時間（90 分間）後のマウスの脾臓細胞の NK 活性を上昇させることを認めている。したがって、脾臓交感神経活動を低下さ

せるものは NK 活性を促進し、腫瘍免疫を高めると考えられる。

脾臓交感神経活動測定により調べると、腫瘍免疫を高めるとして市販されているアガリスク製品には効果のあるものとなないものが混在していることがわかった。必ずしも大手製薬会社が販売しているものが効くとは限らず、小さな漢方製薬会社の製品のほうがはるかに有効である結果も得られた。

5. その他の自律神経活動変化の例

「——の力」という製品（A 飲料）と「——時間戦えますか」というコマーシャルの製品（B 飲料）を十二指腸投与したときの腎臓交感神経活動の変化を調べた。その結果、前者の投与は投与 5 分間以内に腎臓交感神経活動を 6 倍に上昇させ 90 分間以上その活動上昇を維持した（図 3）。しかし、後者の投与は腎臓交感神経活動を 30 分間に最大 2 倍未満しか上昇させず、投与 30 分以降は元の値に低下した（図 3）。

チョコレートに関して筆者らはビターチョコレートとミルクチョコレートの自律神経活動に対する効果を検討した。ビターチョコレートの投与は副腎交感神経、胃副交感神経と褐色脂肪組織交感神経のすべてを興奮させ、ミルクチョコレートの投与はこれらの神経活動を抑制した⁽¹⁹⁾。また、褐色脂肪組織直上の皮下の体温をビターチョコレートは上昇させ、ミルクチョコレートは低下させた⁽¹⁹⁾。副腎交感神経活動上昇はアドレナリン分泌を促進し、心臓からの血液拍出量を増加させるので、ビターチョコレートは血圧を高めると予想されたが、逆に低下させた⁽¹⁸⁾。このことはビターチョコレートには皮膚などの末梢の動脈を弛緩（拡張）させる効果があるものと思われる。また、筆者が外来診察で睡眠誘導薬を処方していた患者から「ココアを 1 杯寝る前に飲むと眠れるようになりました」と言われた。おそらく使用したの

図 3 ■ A 飲料と B 飲料の十二指腸投与時の腎臓交感神経活動 (renal sympathetic nerve activity ; RSNA) の変化

左図は実測図、右図は投与前の値を 100% とする百分率で表したときの RSNA の変化を示す。A 飲料は 5 分以内に RSNA を 600% (6 倍) にも上昇させるが、B 飲料は RSNA を最大 200% 以下にしか上昇させず、RSNA 値は 30 分以内に元の値 (100%) に戻った。

はミルクチョコレートのココアであろうが、体温が低下して入眠効果が引き起こされたのであろう。欧米のホテルではベッドサイドにチョコレートが置いてあるが、ビターチョコレートでは効果がないことを知らないであろう。

「これを使用すると高齢者がいくらでも歩くことができる」とするマッサージオイルのメカニズムを調べてみると、ウィンターグリーン精油を含むサロンパスの匂いのするマッサージオイルであったが、それをラットの片側の大腿部に塗布マッサージすると反対側の大腿部の筋肉を支配する交感神経神経の活動が上昇した。上記のように骨格筋の交感神経が興奮すると $\beta 2$ アドレナリン受容体を介して動脈が弛緩（拡大）する。その結果、筋肉への血流が増加して酸素や栄養素の供給が良くなるので、筋肉疲労が回復すると考えられる。ウィンターグリーン精油の主成分であるサリチル酸メチルを塗布マッサージしても、サロンパスを貼っても骨格筋の交感神経は興奮しないので、ウィンターグリーン精油のどのような成分がそのような作用をもつかは興味深いところである。

おわりに

以上のようにラットやマウスの自律神経活動を測定すると薬品、食品、匂い製品、化粧品やマッサージオイル、ひいては音楽⁽⁵⁾の身体機能に与える影響を明らかにすることができる。すでに述べたように、ヒトでは個々の臓器・組織での自律神経活動が測定できないので、ラットやマウスで行っている。ラットやマウスで起こることが必ずしもそのままではヒトに応用できないが、筆者らはラットで副腎、膵臓、腎臓、脾臓、骨格筋、皮膚動脈を支配する交感神経を抑制する食品、匂い製品、マッサージオイルなどの研究を通して、これらの変化から予想される効果が、ヒトでも起こりうることを痛感しており、使用する対象や使用量、投与時期などの使用条件を選べば、この方法によりヒトに効果のある製品の作製に応用することは可能であると考えている。サン・テグジュペリだったか「本当のことは見えない」という言葉があるが、見えないものを見えるものにする技術の一つに自律神経活動測定があると考えている。

謝辞：本研究については、その方法の開発者新島 旭新潟大学名誉教授をはじめとして、大阪大学蛋白質研究所での共同研究者の皆様方や株式会社ANBAS社の方々の共同研究によるものであり、これらの共同研究者に深甚なる感謝の意を表します。

文献

- 1) K. Nagai, M. Tanida, A. Nijima, N. Tsuruoka, Y. Kiso, Y. Horii, J. Shen & N. Okumura: *Amino Acids*, **43**, 97 (2012).
- 2) J. Shen, H. Nakamura, Y. Fujisaki, M. Tanida, Y. Horii, R. Fuyuki, H. Takkumi, K. Shiraishi, T. Kometani & K. Nagai: *Neurosci. Lett.*, **461**, 30 (2009).
- 3) K. Nagai, N. Nagai, K. Shimizu, S. Chun, H. Nakagawa & A. Nijima: *Progr. Brain Res.*, **111**, 253 (1996).
- 4) 永井克也：香料, **246**, 31 (2010).
- 5) T. Nakamura, M. Tanida, A. Nijima, J. Shen & K. Nagai: *Neurosci. Lett.*, **416**, 107 (2007).
- 6) A. Nijima, K. Nagai, N. Nagai & H. Nakagawa: *J. Auton. Nerv. Syst.*, **40**, 155 (1992).
- 7) A. Nijima: *Brain Res. Bull.*, **26**, 165 (1991).
- 8) A. Sato: *Adv. Biophys.*, **23**, 39 (1987).
- 9) Y. Horii, M. Tanida, J. Shen, Y. Fujisaki, R. Fuyuki, K. Hashimoto, A. Nijima, T. Nakashima & K. Nagai: *Skin Res. Technol.*, **17**, 75 (2011).
- 10) J. Shen, Y. Horii, Y. Fujisaki & K. Nagai: *Autonom. Neurosci.: Basic & Clin.*, **147**, 86 (2009).
- 11) Y. Horii, J. Shen, Y. Fujisaki, K. Yoshida & K. Nagai: *Neurosci. Lett.*, **510**, 1 (2012).
- 12) K. Nagai & H. Nakagawa: *J. Biochem. (Tokyo)*, **74**, 873 (1973).
- 13) K. Nagai, N. Nagai, K. Shimizu, S. Chun, H. Nakagawa & A. Nijima: *Prog. Brain Res.*, **111**, 253 (1996).
- 14) K. Nagai, A. Nijima, N. Nagai, H. Hibino, S. J. Chun, K. Shimizu & H. Nakagawa: *Brain Res. Bull.*, **41**, 369 (1996).
- 15) M. Tanida, J. Shen, T. Nakamura, A. Nijima & K. Nagai: *Neurosci. Lett.*, **439**, 192 (2008).
- 16) M. Tanida, A. Yamatodani, A. Nijima, J. Shen, T. Todo & K. Nagai: *Neurosci. Lett.*, **413**, 177 (2007).
- 17) J. N. Clore, P. S. Glickman, S. T. Helm, J. E. Nestler & W. G. Backard: *Metabolism*, **38**, 1103 (1989).
- 18) H. Otani, A. Okumura, K. Nagai & N. Okumura: *Neurosci. Lett.*, **445**, 166 (2008).
- 19) 永井克也：“第13回チョコレート・ココア国際栄養シンポジウム2008年講演集”，2008, p. 22.

プロフィール

永井 克也 (Katsuya NAGAI)

<略歴>1967年大阪大学医学部医学科卒業/1972年同大学大学院医学研究科修了/同年同大学蛋白質研究所（代謝部門）助手/1974～1976年米国博士研究員（シカゴ大学）/1977年愛媛大学医学部助教授（生化学講座）/1980年大阪大学蛋白質研究所（代謝部門）助教授/1995年同研究所教授/2000～2004年同研究所所長/2006年定年退職（大阪大学名誉教授）/2007年株式会社ANBASを設立（代表取締役社長）、現在に至る<研究テーマと抱負>自律神経による生理機能調節。各臓器・組織を支配する自律神経活動変化と生理機能変化の関係を明らかにし、この方法で機能性食品、植物療法製品、アロマ療法製品、薬品などの開発を行いたい<趣味>旅行、音楽鑑賞