

# 知っているようで知らない「自律神経」

## 巻頭インタビュー

千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座特任教授

構成◎飯塚りえ *composition by Rie Izuka*

イラストレーション◎小湊好治 *illustration by Koji Kominato*

朝比奈正人

# 生命維持の仕組みは 交感・副交感神経だけでは語れない

ストレスや不安から体調を崩す人は多い。心身の不調は、自律神経を構成する交感神経と副交感神経の乱れが主な原因ということは昔から知られてきた。しかし最近の研究では、免疫疾患との関係なども明らかになりつつあり、交感神経と副交感神経の関係にとどまらず、生命にかかわるさまざまな機能を司る重要なネットワークとして機能していることが分かってきた。

「自律神経」について、最初に記載したのは、ギリシャの医学者ガレノス（紀元129～199年頃）です。ガレノスに自律神経という概念こそなかったものの、当時すでに現在の迷走神経や交感神経に相当する神経の形態について記し、末梢の神経が体のさまざまな部位をつないで交感、同調させていると考えていました。この時の「交感」という概念が今も「交感神経」という用語で残っているのです。

その後、いわゆる科学の暗黒時代を経て、17世紀にイギリスの医師であり解剖学者であるウィリス（1621～75年）は、著作で「intercostal nerve」と「wandering nerve」という用語を用い、現在の交感神経幹と迷走神経にあたる神経を解剖学的に記載しました。

## 18世紀以降に大きく進歩した研究

18世紀には動物実験によって、神経の生理学的な



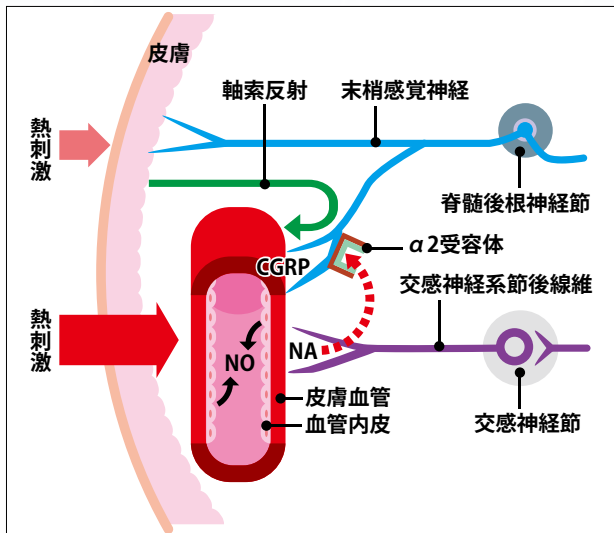
朝比奈正人(あさひな・まさと)  
1987年滋賀医科大学卒業後、千葉大学神経内科入局。97年10月千葉大学神経内科助手。2002年4月英国ロンドン大学神経研究所客員研究員、03年4月千葉大学神経内科助手に復職。04年4月千葉大学大学院医学研究院神経内科学講師、准教授を経て、14年4月より現職。

機能が明らかになってきます。フランスのデュ・プチ（1664～1741年）は、犬の頸部にある交感神経を切断すると瞳孔に異常が見られることから頸部交感神経が瞳孔を支配していることを証明しましたし、また同じフランスのベルナール（1813～78年）は、ウサギの頭頸部の交感神経を切断すると耳の皮膚が紅潮し皮膚温が上昇すること、さらにブラウン・セカール（1817～94年）は、交感神経の刺激によって血管が収縮することを突き止めました。

それから少し遅れて、薬理学が発達していきます。副交感神経の機能を解明するのに役立ったアセチルコリン、アトロピン、ニコチン、ムスカリン、ピロカルピンの分離・生成が成功し、また日本人研究者、高峰譲吉（1854～1922年）と上中啓三（1876～1960年）も1906年、アドレナリンの結晶の抽出に成功するなど、大きな進歩がありました。これらの物質の発見を経て、1904年にイギリスのエリオット（1877～1961年）が交感神経の末端からアドレナリン様の物質が放出されているという仮説を提唱し、アドレナリンが刺激作用を持つとしたことが「神経伝達物質」という概念の発端となっています。

1905年にイギリスのラングレー（1852～1925年）がニコチンの神経作用の機序として、「receptive substance」、つまり受容体の概念を提唱します。彼は21年に『The Autonomic Nervous System』を著し、「自

■図1 皮膚を温めるとその部分が赤くなるメカニズム



皮膚を加温すると末梢感覚神経が熱を感じて軸索反射が起こり、末梢感覚神経終末からカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が分泌され、皮膚血管が拡張する。この反応は一過性だが、長時間加温されると熱により皮膚血管の内皮細胞が刺激され、内皮細胞から一酸化窒素 (NO) が分泌される。NOの血管拡張作用によって、皮膚血管は持続的に拡張するので皮膚が赤くなる。末梢感覚神経終末から分泌されるCGRPは血管内皮からのNOの分泌を促進する作用もある。血管を支配する交感神経はノルアドレナリン (NA) を分泌し、NAは末梢感覚神経終末にある $\alpha 2$ 受容体に作用し、CGRPの分泌に影響を与える。

自律神経系」という用語を提示しました。著書では、自律神経系を胸腰系 (交感神経系)、頭仙系 (副交感神経系)、腸管系の3つに分け、胸腰系と頭仙系が拮抗する役割を持つことを記しています。解剖学的には運動神経とも感覚神経とも異なる神経を、機能学的、薬理学的な研究の成果とともに検討することによって、共通する働きを持つ神経系として「自律神経」を浮かび上げさせた、歴史的な成果と言えます。

その後、1920年代にスイスの生理学者ヘス (1881～1973年) が、脳の視床下部が自律神経活動に重要であることを明らかにし、49年にノーベル賞を受賞しています。

さらに交感神経からアドレナリン様の物質が発見され、41年にそれをノルアドレナリンと同定したスウェーデンのオイラー (1905～83年) は、その功績によって70年にノーベル賞を受賞しました。

こうして自律神経の概念が確立しましたが、特にラングレーの著作が非常に優れていたこともあり、交感神経と副交感神経の拮抗によって自律神経が機能するという考え方は、広く現代まで浸透しています。確かに、交感神経が活動するとノルアドレナリンが分泌されて心臓は脈を速め、副交感神経が活動するとアセチルコリンが分泌されて脈を遅くする関係ですが、自律

神経が制御する血管、肺、消化管、分泌腺、内分泌腺、生殖器などのあらゆる臓器でも同様な、というところとは限らないのです。

## 汗腺や皮膚血管は交感神経支配のみ

汗腺や皮膚の血管は交感神経の支配のみ、副交感神経は関与していません。交感神経は動きを活性化させると言われますが、胃の場合は、副交感神経の作用によって活動が活発になります。唾液では、交感神経、副交感神経がどちらも分泌という方向に作用します。

交感神経と副交感神経がシーソーのように働くという概念が一人歩きして、ラングレーから90年を経た今でも、その発想が固定化してしまったのだろうと推察されますが、この認識も修正されるべき点です。

さらに、研究が進むにつれ、自律神経的な機能が、決して「自律神経」によるものとは限らないことが見えてきました。

例えば、入浴するとお湯につかった部分の皮膚が赤くなります。熱が加わった部分の温度を下げるため皮膚の血管を広げ、多くの血液を送るので赤くなるのです。これは自律神経ではなく、皮膚にある感覚神経あるいは血管自体の反応によるものです。

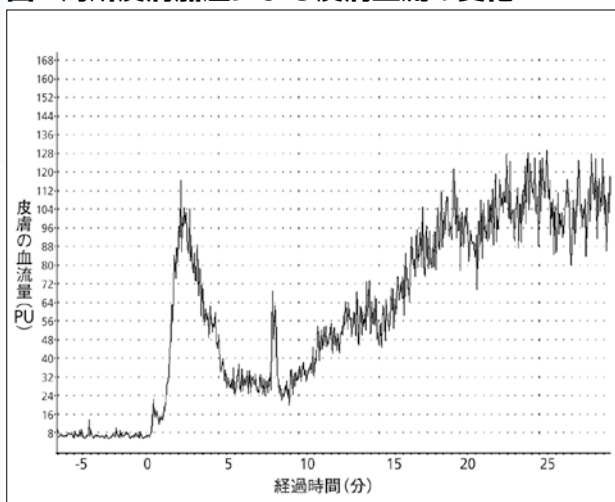
感覚神経が体温以上の熱を感じると、軸索反射という反応を介して感覚神経終末から血管拡張作用を持つカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide ; CGRP) が分泌され、皮膚の血管が開きます。さらにCGRPの分泌の調節には交感神経も関与しています。つまり感覚神経と自律神経がクロストークしているのです (図1)。

長く入浴していれば熱を逃がすべく、血管を開いた状態に保つ必要があります。神経は、素早い対応は得意ですが、多くのエネルギーを使うので長時間働くのは苦手です。このため感覚神経による血管の拡張は一過性です。

長時間熱が加えられると熱は皮膚の血管に伝わり、血管内皮が刺激されて一酸化窒素 (NO) が分泌され、感覚神経による血管拡張より遅れて血管が開きます (図2)。

NOは、血管を非常に強く拡張させる作用があります。ということは、熱を放出するという生体内の重要

図2 局所皮膚加温による皮膚血流の変化



皮膚を42℃で加温し続けると、その部位の皮膚血管が拡張して、血流が増加する。この時、皮膚温のピークは二つある。最初は末梢感覚神経の軸索反射によるもので早い時期に見られる。次に、いったん下がった血流が徐々に増加するのは、血管への直接の熱刺激で誘発される血管内皮からのNOの分泌によると考えられている。

な自律神経的な働きを血管自体が行っているのです。

また自律神経の中樞は視床下部とされていますが、それだけと言い切るのも難しくなってきました。脳の視床下部は、体温調節や時間的な生体リズムなど、長期的な調整機能を司っていることが分かっています。一方、例えば寝た状態から立ち上がった時に、短時間に血圧が調整され適正に保たれるという働きには、視床下部ではなく、脳幹の中樞が関与しています。

さらに、感情と密接な関係がある脳の辺縁系は自律神経にも関与しています。感情が自律神経と関係していることは、緊張すると手に汗をかくとか、好きな人の前で目がキラキラする(瞳孔が大きくなる)といった経験から、多くの方が実感している事実です。これらは辺縁系の働きによって交感神経が刺激されたことによるものですし、他の神経系ともクロストークして働いているので「ここからここまでが自律神経」と分けることは難しいのです。

## 生命の機能・生理のほとんどに関係

自律神経とは何かと言われれば、瞳孔、唾液、汗、皮膚、血管、気管支などを含む内臓器官をコントロールするものですが、現代の科学研究では、研究領域が生命の機能・生理に関係することであれば、ほとんど自律神経が関連していると言っても過言ではありません

ん。自律神経の働きはネットワークとして考えるべきであり、古典的な自律神経の概念とは整合性を持たなくなってきたのが現状です。

同時に、自律神経の神経伝達物質についても、ノルアドレナリンとアセチルコリンといった二大物質だけでなく、ニューロペプチドY (NPY)、血管作動性腸管ポリペプチド(VIP)など、さまざまな神経ペプチドが自律神経の中に共存していることや、前述のCGRPのように感覚神経の中にも自律神経的に働く物質が存在することが分かってきました。ここからも自律神経と感覚神経のクロストークが推察されます。

これまで、自律神経疾患は基本的に治らないとされることが多く、対症療法が施されることが多かったと言えます。しかし、2003年、アメリカのメイヨークリニックのロー博士のグループが、末梢の自律神経が障害されている患者さんで交感神経節に存在するアセチルコリン受容体に対する自己抗体を発見しました。この研究は初めて、自律神経疾患に自己免疫機序で起こるものがあることを証明し、根本的な治療の可能性が示されたのですから、画期的な出来事と言えます。

この他、私が研究している特発性後天性全身性無汗症という病気があります。急に全身の汗が出なくなるという疾患で日本からの報告が多く、厚生労働省の難病にも指定されています。若い男性に多く見られ、副腎皮質ステロイドが有効であることから汗腺に対する自己免疫が原因だろうと推察しており、信州大学医学部附属病院臨床検査部の佐野健司先生はじめ、日本の数グループが研究を重ねています。これも近い将来、原因が解明できる病気のひとつだと考えています。

自己免疫に関わる病気では、他にも電位依存性カリウムチャンネル(voltage-gated potassium channels;VGKC)に対する抗体は脳炎と関連することが知られていますが、腸が動かなくなったり、発汗が多くなったりという自律神経の障害も起こします。これも治療が可能な自律神経疾患のひとつです。このように自己免疫により起こる自律神経の病気が注目されています。

精神的なストレスなどが原因で体調の不良を訴える状態は日本では自律神経失調症と呼ばれることがあります。この用語は、実は日本人が作ったものです。もともと自律神経失調症に該当する用語はドイツ語圏に



## 知っているようで知らない「自律神経」

あったようですが、日本で言う精神的な疾患を指すものではありませんでした。

ただ、心と自律神経は非常に深い関係があるのは事実です。本来、動物なら精神的ストレスを感じる時は、危険が迫った時か狩りをする時か、いずれにしても素早く動く準備のために事前に自律神経が活動を開始するのです。

次の動きのために筋肉に十分な血液や酸素を送るべく脈拍を速め、呼吸回数を増やします。ヒトの緊張状態では、胸の高鳴りあるいは動悸、息苦しさを感じるかもしれません。また、筋肉を使うと体温が上がります。オーバー・ヒートしないよう体温を下げるために体に汗をかきます。人間なら「冷や汗」です。また、身を軽くするために尿を出そうとしたり（緊張するとトイレが近くなります）、腸を動かして便を出そうとします（緊張するとお腹が痛くなります）。

### 自律神経によって心が見える

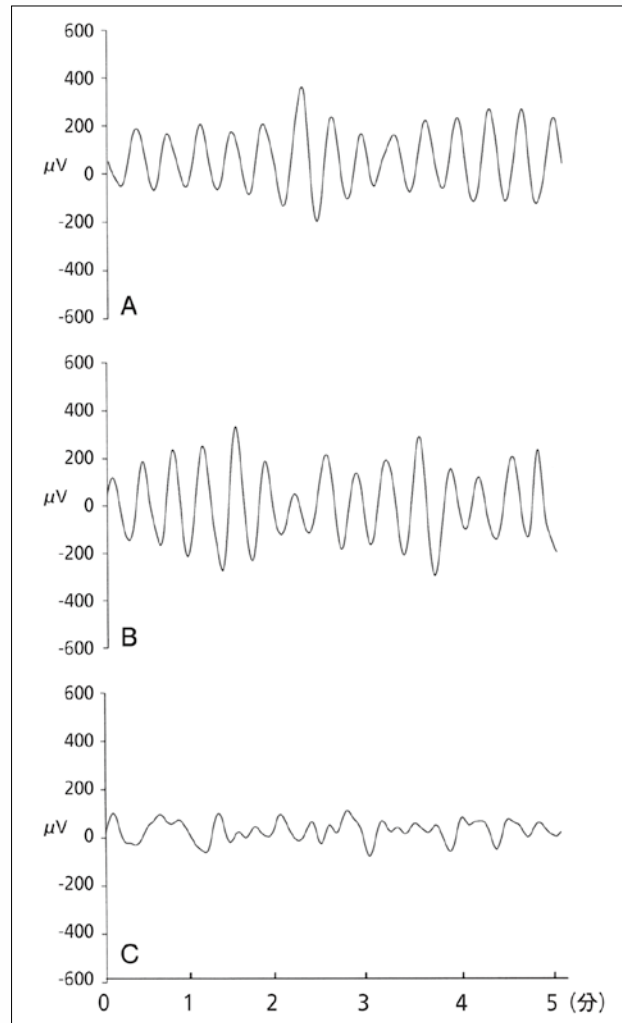
サイクリングマシンを使った興味深い実験があります。実際には、固定された自転車を漕いでいるにもかかわらず、目の前に置いたスクリーンに上り坂の景色が映ると脈拍や血圧が上がってしまうというのです。

つまり、近い未来を予想して事前に活動を開始すべく働く自律神経は、前頭葉が発達して遠い未来も予想でき、実際に身に迫っていない危険も想像して不安を抱えてしまうヒトでは、身に危険が迫った時のように、動悸や息苦しさを感じたり、お腹が痛くなったり、自律神経が不要に働いてしまいます。心の状態は自律神経に反映されるので、「自律神経によって心が見える」とも言われています。嘘発見器も自律神経の活動の変化を観察する機械なのです。

今、自律神経が注目される理由があるとしたら、社会のストレスや不安が増大しているからかもしれません。

私たちは千葉大学医学部附属病院に自律神経機能検査室を構えています。ここでは、胃電図を始め血圧や脈拍、発汗、皮膚血流を調節する自律神経の機能を評価できる機器が置かれています。これらの検査によって、何を検査しても異常が見つからないのに、患者さんはお腹の調子が悪いと訴える機能性ディスぺプシア

図3 疾患別の胃電図の違い



パーキンソン病と多系統萎縮症は症状が似ているので鑑別が難しい時がある。しかし、胃の動きには明らかな違いが見られ、多系統萎縮症の患者さん(B)では健康な人(A)と同様にきれいな波形が見られるが、パーキンソン病の患者さん(C)では波形が乱れる。

など、従来は消去法的に診断するしかなかった疾患に対しても、ある程度の判断ができるようになりました。例えば、機能性ディスぺプシアの患者さんでは胃の電気活動を記録できる胃電図検査で異常が出ることが分かっています。

胃電図のような自律神経機能検査を行えば機能性疾患も容易に診断できるようになるかもしれません。あるいは、症状が似ているけれど、異なる、など診断の難しい神経の病気を探るのに役立つこともあります(図3)。

自律神経の機能評価を始め、さまざまな研究は、ストレス社会である現代においてストレスが原因で起きる病気の解明に役立つことも期待されているのです。

