

ストレスとくすり

-ストレスを感じることは生きている証拠-

京都大学名誉教授
ごんべえドリ薬局薬局長
渡邊 正己

はじめに

人類が他の生物と根本的に異なるところは、様々な知的活動を通じて文明を進歩させることができることだとされています。そして、20 世紀は、人類がそれに至るまでの長年の知的活動の資産を十分に活用して輝かしい文明を花開かせ、幾つもの人類長年の夢を実現させた時代です。私達は、チーターのように大地を疾走し、鳥のように大空を飛び回り、クジラのように大海を渡ることができるようになりました。農業技術を進歩させて餓えを回避し、医学を進歩させて感染症を克服し長寿の世界を実現しました。今や私達の平均寿命は、80 年を大きく上回ります。20 世紀初頭の世界の平均寿命が 35 歳程度で縄文時代と大きな違いがなかったことを考えると、私達は、20 世紀にまさに夢の生活を手に入れたこととなります。しかし、最近の社会状況は混沌とし、連日のように環境問題や社会問題が破綻をきたし人々の心を悩ませていることが報道されています。本来は、精神的にも、物質的にも豊かな生活を約束するはずであった文明の進化が、一方では、様々な種類のストレスを生みだし私達の身边を取り囲んでいます。勿論、近代文明が栄える前の人々にストレスが無かったわけではなく、むしろ、餓えや疫病、身分的な抑圧や因習が絡んだ人間関係などは今よりはるかに強いストレスだったに違いありません。しかし、現在の我が国のように、病気の多くが克服され、経済的にもゆとりができ、餓えて命を落とすこともない生活が送れるようになった国では、ストレスがさまざまな神経症や心身症を引き起こし、学童の登校拒否や青少年の凶悪非行、あるいは成人の職場不適応症など新しい問題を生み出していることは間違いがありません。21 世紀は、こうしたストレスを巧く回避し、身体的にも精神的にも健康で充実感を持った生活を送れるようにすることが必要とされています。

ストレスという言葉の意味

「ストレス」という言葉は、現在、日常的に使われる言葉でありながら、その意味を問われると正確に答えられる人は少ないでしょう。語源的には、苦悩を意味する *di-stress* の頭韻 *di-* が消失してできた言葉で、「抑圧や圧迫」などを意味します。この言葉は、理工学の分野では古くから使われていて、指先で掴んで強く抑えた状態にあるゴムボールにたとえられます。指先が加える圧力、すなわち、「ストレス作用因子」によってボールは凹みますが、その凹んだ状態を「ストレス状態」というのです。このたとえば、現在、理工学の分野に限らずいろんな分野で使用されるストレスという状態を説明するのに役立ちます。ボールの凹みぐわいは、外力（指の力）とともに大きくなりますが、それとともに、ボールには元に戻ろうとする力が生じます。しかし、外力がある一定限度を超えるとボールは、ゴムが一番薄く弱くなっている個所で破壊します。こうしたゴムボールを使ったたとえば、単に物理学的な外因に限らず、心因的、社会的、生理的な様々なストレスを受けたときの生体の反応をよく言い表していると言えます。

1950 年代にハンズ・セリエ博士は、「ストレスは、誘起的作用因子に反応する生体内の状態を意味するもの」と定義し、そのような誘起因子を「ストレッサー」と定義しました。現在でも、ストレスと言う言葉は、生体にいろいろな反応を引き起こす原因となる外からの力（誘起的作用因子）を意味すると捉えられますが、「外力」とそれによって生ずる「応答現象（ストレス応答）」は、はっきりと区別して理解するべきでしょう。しかし、現実には両者を区別することはなかなか難しいことです。特に、心理的ストレスの場合は、区別することは極めて難しいのです。現在、私達が「ストレスを感じる」と言った場合のストレスは、普通、心理的なス

ストレスであり、ストレスの直接の原因である人間関係や仕事のノルマなどを指します。しかし、実際には、そのストレスに生体が応答して生じた様々な心理的葛藤も新たなストレスとなってしまうと、結局、生体反応のどこまでが刺激でどこからが応答かを明らかにできないことの方が多いでしょう。従って、私達が、ストレスによって引き起こされる様々な疾病に上手に対応するためには、ストレス応答の仕組みを正しく理解して、ストレスとストレス応答の区別をしっかりと付ける必要があると思います。その区別がつかようになれば、ストレスと巧く付き合えるようになるでしょう。

ストレスは、様々な病気の原因となる

セリエ博士は、ストレスによって様々な病気が起きることを実験的に示したストレス研究の先駆者です。彼は、ラットを寒いところで飼育する、外科的に傷を与える、種々の薬物を与えるなど種類の違う様々な外的刺激に曝し続けると、その体内で、副腎肥大、胸腺萎縮、胃の潰瘍性変化など多様な変化が起きることを観察しました。彼の発見で驚くべきことは、“**加えられるストレスの種類が異なっても発生する症状に共通点が多い**”ということでした。当初は、彼の結論に異議を唱える研究者も多くいましたが、極端な場合、寒い環境で飼育した場合と暑い環境で飼育した場合のように全く反対のストレスでも同じ応答が起こることが科学的データで裏付けられたので、生体で誘導されるストレス応答反応の発現には、共通する生体機構が関与していると考えられるようになっていきます。この共通する応答反応を分子のレベルで見ると、個体や動物の種類の違いばかりか、微生物であっても、植物であっても共通に存在する可能性が次第に明らかにされつつあります。このことは、ストレス応答反応が生物の最も基本的な能力であることを示唆する証拠だと考えられています。この考え方は、現在、広く認められるものとなっています。勿論、一つの作用因子は、共通の応答反応を引き起こすだけではなく、その作用因子にだけに特異的な反応も起こします。特異的な反応は、生体の基本的応答反応に作用を及ぼして生体の反応性に多様性を与えるのです。

セリエは、ラットを用いて物理的あるいは化学的ストレスの研究を行いました。この研究結果は、ヒトの場合にあてはまります。ヒトも他の動物と同じように種々のストレスに共通に応答するメカニズムを備えているからです。しかし、ヒトの場合は、他の動物と比べてより高度な精神活動を営んでいますから、心理的な要因がストレスとなりやすいという特徴を持っています。私達が、日常、ストレスというときは、それが心理的ストレスを意味していることが多いことは、ヒトのストレス応答研究でもっとも大切なポイントを突いていると言えます。勿論、最初の引き金が心理的ストレスであっても、生体が起こす基本的な生理的応答は、他の要因の場合と同じと推測されます。ただ、心理的ストレスの場合は、受けているストレスの量そのものの大小よりも、どの程度のストレスとして認識するかという個人差が大きく現れる傾向があります。勿論、心理的ストレスの場合であっても、神経科学的にみれば中枢神経で何らかの物理的、化学的そして生物的反応が起きているはずで、こうした分子のレベルの応答反応を追跡することが可能になっていますので、応答を分子反応の度合いで予測し、その人の受けている心理的ストレスの量を測定することが可能になると思います。これが可能になれば、一人一人にとってストレスに耐えきれなくなった状態（ストレス病の発症）を推測することができるようになります。それによって、ストレス病発症を回避することができるようになると思います。

表 1 にストレス病の原因となる刺激要因を纏めてみました。こうした様々なストレスが原因となって心身症、免疫疾患、潰瘍、臓器不全、癌など多くの疾病が生ずることが知られています。

表 1 ストレスの種類

	ストレスの種類	刺激要因
生理的 ストレス	物理的ストレス	温度（高温、低温）、光、音、放射線、気圧、湿度など
	化学的ストレス	酸素、金属イオン、エタノール、窒素酸化物など
	複合ストレス	飢餓、栄養欠乏・過剰、老化、炎症、感染、アレルギーなど
心理的 ストレス	生活ストレス	家族の不幸、離婚、引っ越し、出産、受験、病気など
	職業ストレス	人間関係、転勤、配置転換、コンピューターの使用
	その他	戦争、災害など

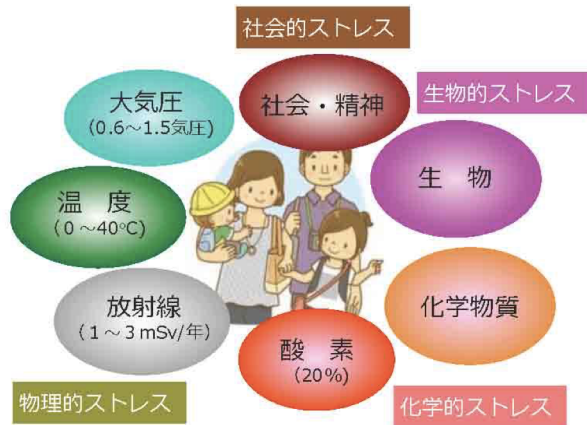


図1 私達を取り囲む様々なストレス—普通と思っているときでも様々なストレスがある。

ストレス病はなぜ起こるか？

なぜ、ストレスが病気の発症に結び付くのでしょうか。この点について少し説明してみましょう。これまでの説明から、生体には、外部からの様々な刺激（ストレス）に応答する基本的な仕組みがあることを理解していただけたと思います。そして、その仕組みは大きく分けて二つあって、一つは、ストレスの種類によらず共通する応答の仕組みと、それぞれのストレスに特異的な応答の仕組みに分けられます。また、微生物や動物に限らず植物まで含めたすべての生物に幅広く存在する基本的な仕組みと生物ごとに特異的なストレス応答の仕組みと区別することも、最近の分子レベルの研究から次第に明らかにされてきました。

生体反応は、機能を持ったタンパク質の働きで起きます。この性質は、生物に共通したものです。生命が誕生した原始大洋には、現在の生物にとって毒であるシアンを始めとする様々な化学物質がたくさん含まれ、かつ、宇宙から、現在に比べて数千倍もの紫外線や放射線が降り注ぐという過酷な環境でした。そのような過酷な環境で様々な生命が誕生し、過酷な環境と戦いながら進化してきました。

植物が地上に栄え、大気が地球を覆うようになると、植物が作り出す酸素が生物にとって最大の脅威となりました。しかし、生物は、脅威の酸素の攻撃をかわすばかりか、酸素を生存のために積極的に使う仕組みさえも発達させてきたのです。酸素の攻撃をかわすシステム（酸素ラジカル消去システム）、酸素に攻撃されて壊れた生体組織を修復するシステム（損傷修復システム）、生体活動に使うエネルギー産生を受け持つシステム（エネルギー産生システム—ミトコンドリア）の整備などがそれにあたります。生物は、このように各種環境ストレスに対して実に巧みな防御機構を発達させるという進化を繰り返して、様々な過酷な環境ストレスを跳ね返し生き抜いてきたのです。こうしたことを考えると、生物が生きるということは、生物が自分を取り巻く環境から如何にして自分の存在を守るか、言い換えれば、外界と密接に交流しながらも自己の内部環境を一定に保つということにほかならないのです。こうした状況を恒常性（ホメオスタシス）といいます。ホメオスタシスは、すべての生物に共通して見られるものですが、ヒトなど高等動物のそれは極めて精緻なシステムで生体内外の環境変化を敏感に察知し、その情報を生体内の各器官に伝えるものです。ストレス応答は、生物がホメオスタシスを維持するためにおこなう行動といえるでしょう。生体のホメオスタシス維持機構は、ストレスを感知する神経系とストレスに応答する内分泌系および免疫系が深く関与しているのです。

さて、ストレス応答の分子レベルでの反応を眺めて見ましょう。生物が誕生以来、一度も離れたことのない環境ストレスである熱に対する反応を例にとりましょう。近年、細胞は、温度変化に反応してある種のタンパク質を合成することが知られるようになりました。このタンパクは、熱にさらされたときに誘導されるので熱ショックタンパク質（heat shock protein）と名付けられました。このタンパク質は、動・植物はもちろん、細菌に至るまで、その生物が生存している生理的溫度（ヒトの場合、37℃）から数度（℃）高い温度に曝されことによって誘導されることがわかりました。その後、熱ショックタンパク質は、熱ショックに限らず、放射線、酸素、加齢、金属、細菌感染、炎症など実に様々なストレスによって誘導されることが明らかにされ、

「ストレスタンパク質」と総称されるようになっていました。ストレスタンパク質は、細胞の増殖制御など生物が生存するために必須な基本的生物反応をつかさどるタンパク質であることが次第に明らかにされています。

代表的な熱ショックタンパク質で72 キロダルトンの分子量を持つ熱ショックタンパク72 (HSP72) は、細胞の増殖を促進する働きやタンパク質合成時にタンパク構造を形作ったり運んだりする働きなど、生物が子孫を残す(細胞増殖)のために必須な反応を担っています。新生タンパクを合成する際に、タンパクの立体構造を維持する機能が熱で変成したタンパクに結合し崩壊を防ぎ損傷を修復する機能として働くようです。もし、タンパクが修復できないままに変成した時には、細胞は破壊され、その不足分を補うための細胞増殖を活性化する機能を合せて持っているのです。私たちの体は、傷が出来たり、風邪を引いたりなどの理由で組織が壊れると発熱しますね。ここでは、発熱の機構には触れませんが、実に巧みな仕組みで、発熱による通常の生理温度から数度(℃)の温度上昇を感知して一連の熱ショックタンパク質が合成され細胞増殖が促進され組織の再生を果たすのです。組織が壊れるような外的ストレスの場合は、ストレスの種類によらずこの応答反応が動きだします。風邪をひいたときに熱が出るのも、細菌やウイルス感染によって組織が炎症を起こし組織の再生が必要だというシグナルであると言えます。風邪を引いた子供の発熱をむやみに下げると完治するまでに時間がかかるということをお聞きになったことはありませんか? 恐らく、熱シグナルによる熱ショックタンパク質の合成開始が不十分なため、細胞の増殖が起こりにくく組織の再生が遅れるからです。熱が極端に高く、長期間続く場合を除いてむやみに解熱剤を使うべきではないと思われます。胃潰瘍が生じたときも潰瘍が起きている部位で熱ショックタンパク質の生産が高まります。このように、正常の組織にある細胞は、組織を構築するために活発に子孫細胞を作らねばならないときや何らかの原因(ストレス)で組織を維持できないほど細胞が壊れたときにだけ、このタンパク質を産生し細胞増殖を活性化するけれども、正常状態に戻ると抑制されるのです。その意味で、多彩なストレスに共通して反応する非特異的なストレス応答は、生物が自分を維持するために使っている最も基本的な自己維持の仕組みを利用してなされています。生物が生きるということは、子孫を残すということ、すなわち細胞分裂を行うということに尽きるのです。

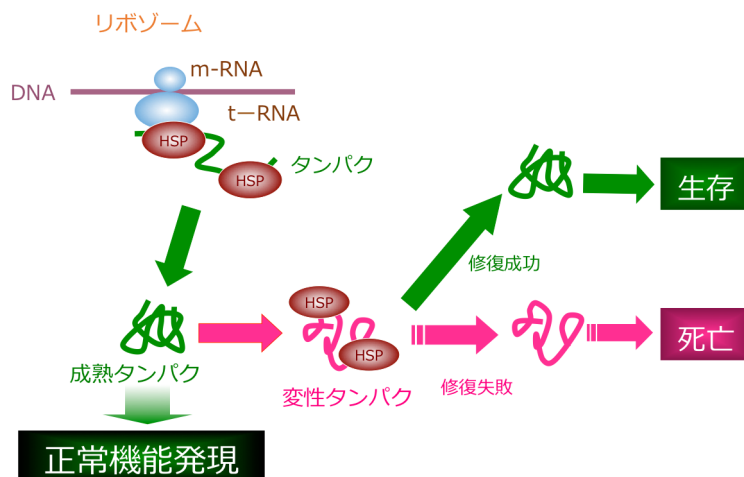


図2 熱ショック蛋白質(heat shock protein; hsp)の機能。HSP は、平常時には、タンパク合成に伴ってタンパクの立体構造が正しく形成されるために働いているが、タンパク変成時には、その変成タンパクに結合し変成を押さえ正常構造に戻すために働いていると予想されている。

私の研究では、多くのがん細胞において熱ショックタンパク質(熱ショックタンパク質72)が熱ショック無しでも異常に多量に生産されていることがわかりました。熱ショックタンパク質72の合成を抑制する遺伝子が壊れているのです。そのうえ、がん細胞では、熱ショックタンパク質が存在しても正常細胞のように働くことができないような変化が起っています。そのため、がん細胞では細胞増殖がいつまでも継続することになります。私たちの研究では、熱ショックタンパク質72の異常合成を人工的に抑制してやるとそのがん細胞は正

常化することがわかりました。

ここでは、熱ショックタンパク質の例だけを紹介しましたが、他のストレスで誘導されるストレスに応答して誘導されるタンパク質は、がん遺伝子、がん抑制遺伝子やそれらの発現調節遺伝子に由来する機能タンパクでいずれも生物が自分を維持するために使っている最も基本的な自己維持の仕組みを担うものです。嘘のような話ですが、心理的ストレスの場合も、中枢神経系の諸器官を介して、交感神経系と副交感神経系のホルモン群が器官に働き掛け様々な全身的反応を起こすのですが、組織、細胞、分子と解析するレベルをミクロ化してゆくと生理的ストレスの場合反応と全く同じプロセスで進むことは間違いありません。

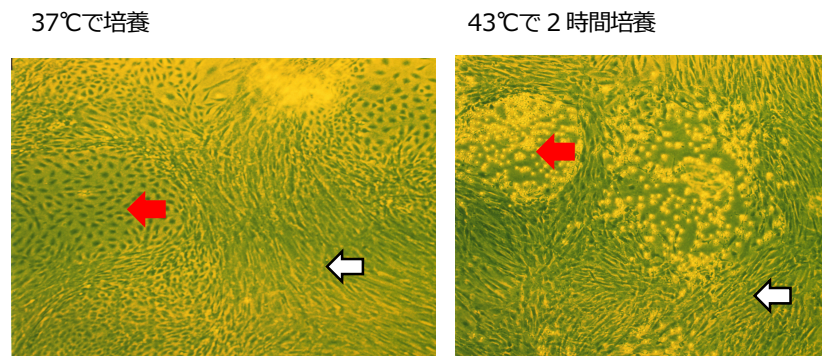


図 3 がん細胞は正常細胞より熱に弱い。ヒト由来のがん細胞（赤矢印で示す）と正常細胞（白矢印で示す）を同じ培養フラスコに入れて混合培養し、43 度の温熱処理をするとがん細胞だけが丸く変成し壊れてゆくことが判る。

このようにストレスを受けた生体は、生きるために最も重要な生理反応を担う機構で応答することになるわけです。裏返して言えば、ストレス応答の不調は、そのまま生体の存在状態の不調に直結し、種々の疾病の原因になることは疑うまでもありません。現在、医学で「ストレス病」というときは、精神的・社会的ストレスが原因となって発症するものに限られていて、身体的ストレスはストレス病に含まないのが主流です。その意味から代表的なストレス病として、神経症と心身症があげられます。表 2 に代表的な心身症の例を挙げましたが、現代人が抱える代表的な疾病が網羅されていることに気付かれるでしょう。これらの疾病はがんや突然変異の原因となります。

表 2 代表的な心身症

循環器科系	本態性高血圧症、心臓神経症など
呼吸器科系	気管支喘息、過呼吸症候群など
消化器科系	消化性潰瘍、過敏症腸症候群、神経性食欲不振症、潰瘍性大腸炎など
内分泌代謝系	肥満症、甲状腺機能亢進症、免疫疾患など
神経科系	偏頭痛、自律神経失調症など
泌尿器科系	夜尿症、インポテンツなど
骨筋肉系	慢性関節リュウマチ、チック症など
皮膚科系	円形脱毛症、皮膚掻痒症など
耳鼻咽喉系	メニエール症候群、咽頭頭部異物感症など
眼科系	眼精疲労、原発性緑内障、眼瞼痙攣など
産科婦人科系	月経困難症、更年期障害など
小児科系	起立性調節障害、心因性発熱、夜驚症など
口腔科系	口内炎、咬筋チックなど

20 世紀に得られた成果から考えると、ストレス病を克服するために、21 世紀には、ストレス側からの攻略

に加えて、ストレスを受ける側の応答から攻略する研究方針が望まれるところです。ストレスの概念を物理学的、化学的、生物学的要因にまで広げて、ストレスに対する応答を分子レベルまで掘り下げて解析することによって、ストレス病の予防と治療の対策が見えてくると思います。実際に、虚血性心疾患、動脈硬化症、自己免疫疾患、バセドウ病、ウイルス感染などの疾患をストレス応答との絡みで解析しようとする試みが始まっています。

適当なストレスは体の活性化に効果がある

ここまで説明してきたようにストレス応答は、生物の最も基本的な生存に必要な生物反応を利用して行われていることがわかりになったと思います。そうだとすれば、適当なストレスは、生物の生きるという最も大切な生理反応を活性化することもあり得ると思いませんか。実際、同じストレスであっても、その量によって、生体の活性化につながるものがわかっています。高温ストレスは、細胞の増殖を促進すると説明しましたが、こうした効果は、免疫細胞を生産する組織でも発揮され、温泉によく入浴するヒトは、繰り返し熱ショックを受けることによってナチュラル・キラー細胞など免疫担当細胞の増殖が促進され、免疫能力が向上し外敵の侵入を防御する能力が上がるため風邪に罹りにくくなります。勿論、心理的ストレスにも同じような効果があります。心理的に悲しい経験をしたヒトの免疫機能は極端に低下する例が最近報告されています。東日本大震災で心に傷を受け、その傷がなかなか癒せない人達の間で様々な疾患が発症していることもわかっています。一方で、楽観的な心理効果は、正常の免疫細胞の増殖を促進し免疫機能を高めることも知られるようになってきました。笑話ではありませんが、ある人が大阪で有名なお笑い寄席「花月劇場」に入る前と2時間のショーを見て笑ってできたときに血液中の免疫細胞の数を調べると、確実に後者の場合の方が多いようです。笑うことによって体温が上がり、新陳代謝が促進し、副交感神経系が活性化されることなどの生体反応が相俟って体の活性化につながるのではないのでしょうか。「病は気から」「笑う門には福来たる」という古人の格言は、21世紀の私達のストレスへの接し方を巧く言い表しているのではないのでしょうか。

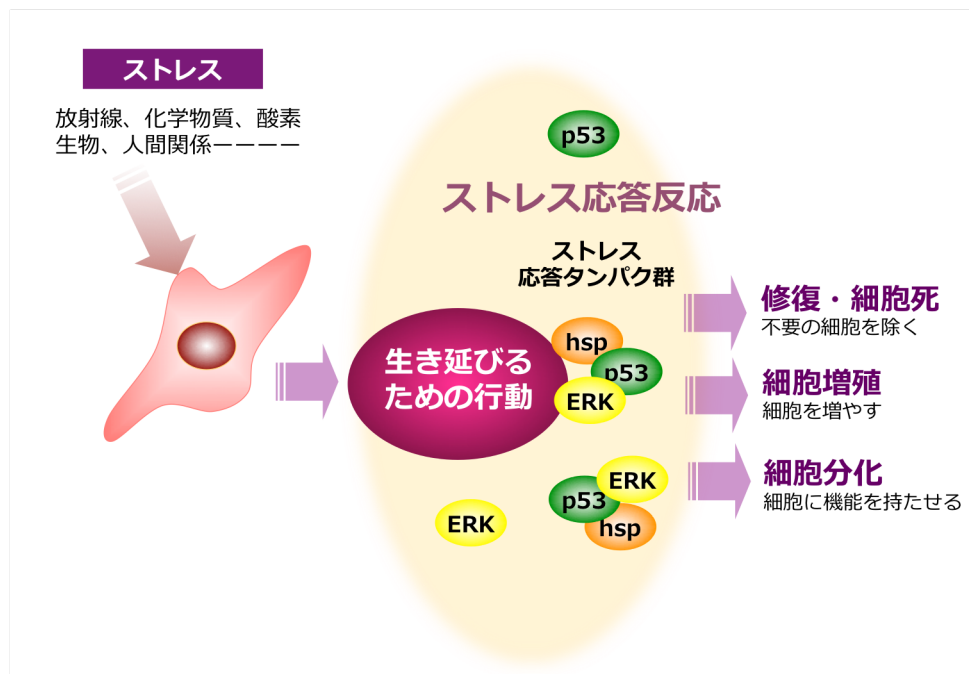


図3 生体に備わるストレス応答の仕組み。様々なストレスを受けた細胞では、DNA やタンパク等様々な生体重要分子が損傷したり変形することによってストレスを受けたことを受容する。その後、損傷や変成の程度を認識・判断し取るべき対応を決定するが、対応が必要と判断されると生体を正常に維持するための3つの基本的な行動（細胞死、増殖および分化）を取る。

こうした一連の反応を図3に細胞と分子のレベルで模式化してみました。私達を取り囲む様々なストレスは、

細胞内の重要分子を損傷したり変形させます。細胞は、その異常の質と量を何らかの仕組みで認識することが出来るようで、もし、通常の生体維持機構で処理出来る程度の変化なら、何事もなかったように生存し続けるでしょう。一方、多少の応答が必要と判断したときには、各種の情報伝達因子を活性化し、DNA にその情報を伝え、応答反応に必要なタンパク質を合成したり活性化したりします。その応答反応は、突き詰めてゆけば（１）細胞を死に導く、（２）細胞の数を増やす、そして（３）細胞を分化させ機能を持たせる、の三つの反応に集約されると予想されています。そのどれもが生命が生き延びるために必要な行動と言えます。生体運命は、この三つの反応に関係する因子がどのようなバランスで活性化されるかによって決まります。通常、それぞれの反応に関与する因子は複数存在し、例え一部が不調でも相補し合うことが可能で問題なくストレスに対応できるのですが、例えば p53 のように応答反応の要になる機能に欠損があると様々な疾病の原因となります。

これまでに説明したように生体は、様々なストレスに巧妙に対応することが出来ます。しかし、ストレスによる疾病を回避するためには、その機能が有効に働くのがある程度限られたストレス量の場合に限られることを良く理解しておくことが必要です。図4にストレス量とストレス応答量の関係を示しました。一般にストレスとストレス応答量の関係は、ストレスが多ければ応答量は大きくなると考えられます。しかし、生物のストレス応答現象は、ストレス量と応答量がそういった単純な関係にはありません。それは、生体がストレスと

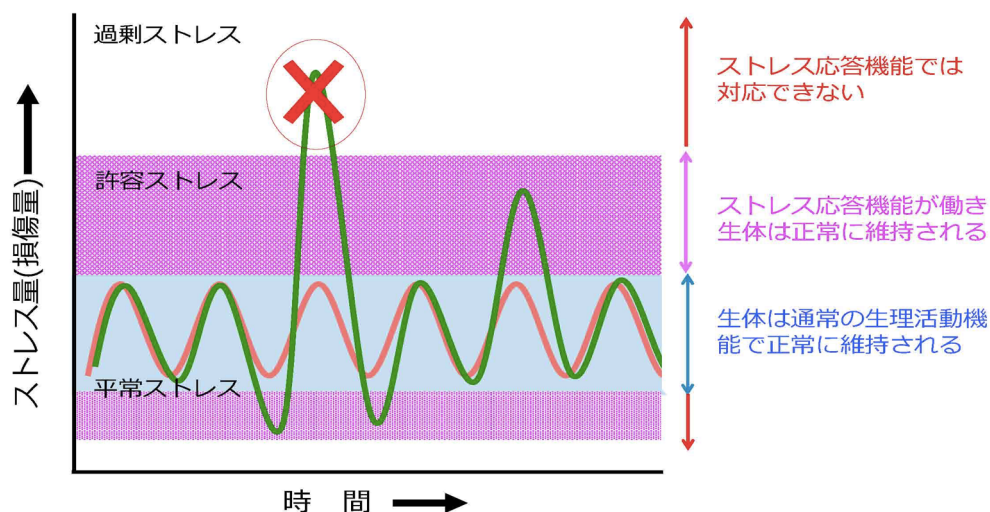


図4 ストレス量とストレス応答量の関係。生体はストレスの大きさを何らかの仕組みで判断し、ストレスがある程度のレベル以下であれば通常の生体維持機構で対応し何もストレスがなかったように振る舞える。ストレスがあるレベルを超えると通常の生体維持機構を制御し、損傷修復機構や細胞増殖機構等の仕組みを活性化し細胞を通常状態に戻す。しかし、ストレスが一定レベルを超えるとはや声帯機能では対処出来ない。

して感ずる放射線、熱、圧力あるいは酸素ラジカルなどは、生体が生存するために通常営んでいる生体維持反応で利用している因子です。それらのストレスが全く無い状態は存在しません。その意味で生体は、ストレスのレベルが低いときには、それをストレスとして判断すること無く通常の生体維持機能の営みの中で処理しています。ストレスのレベルが上がると、通常の生体維持機構では対応できなくなりますが、生体は、進化の過程でそういった事態に対応できる様々な機能、すなわち損傷修復機能を備えてきました。当然、そういった異常事態には、通常の生体維持機能を一時的に停止する必要がありますので、その働きを持った機能、すなわち細胞周期制御機能も獲得しました。その代表的なものが、がん抑制遺伝子 p53 の機能で、ストレスによって生じた DNA 損傷が修復されるまで通常の DNA 複製機能を停止させる機能とともに完全に修復できなかった損傷を持つ細胞を殺すアポトーシスを活性化する機能を併せもつキー因子と予想されています。しかし、スト

レスの量が更に多くなると、こうした生理機能では対応出来なくなります。そのレベルになるとストレス応答反応は全く見られなくなります。

このように眺めてくると、“**ストレスを感じることは生きている証拠**”であるといえます。今日の講演のタイトル副題に、このフェーズを使わせていただいた私の想いを理解してもらえないかと期待します。生体は、ある程度のストレスなら問題なく処理する仕組みを備えていて、私達が適度のストレスを旨く利用することによって生体維持機構を活性化して健康な生活を送るために役立つと思います。

ストレスに効くくすり

このようにストレスについて学んでくると、ストレスに効くくすりは何かに気がつかれるでしょう。そうです。ストレスの原因やストレスの種類によって千差万別なため、様々な末端臓器の症状に合わせたくすりが使われます。同時に、ひとで発達している脳を中心とした刺激応答システムに作用するくすり、いわゆる向精神薬が多用されることが特徴となります。

しかし、それ以外に、ストレス応答システムを平常に保つための食生活、精神平穏化などが、ストレスから逃れる一あるいはストレスと上手に付き合う有効な手段であることは、間違いありません。

和歌山県が誇る偉人に、現在の橋本市出身の数学者、岡潔博士は、ひとが自分の周囲を認識する仕組みとして三段階があると解析されています。その第一は、いわゆる“五感”といわれるもので、“視覚、聴覚、嗅覚、味覚および触覚”のことです。この感覚は、ひとに限らず多くの生き物に共通する感覚で、いわば動物的感覚です。第二は、“知性”です。これは、様々な経験を通じて身につけた知識を互いに結びつけ未知の事象も予想して対応できる能力のことです。ひとは、他の動物に比べてこの能力が優れています。自分の経験でなくても、他人の経験やはるか昔のひとの経験でさえも自分のものとして利用することができます。それは、ひとには、言葉があって、それを使って自分が経験していないことでも、自分が経験したように利用できるのです。この働きは、主として脳が司るものですが、ひとの脳が他の動物に比べ格段に発達しています。この知性は、教育で高めることができます。この特性を十分に発揮できるのは、ひとには、言葉があり、それを使って目の前で起きている事象を正確に記録し、自分ばかりか他人にも同じように情報を提供できるからです。この一連の行動を「科学（未知の事象を普遍的な事象にする一連の行動）」といいます。したがって、科学というのは、ひとの間で一つのことを共有するための技術ですが、それが十分に発揮できないと、ひととひとの間には、感覚のズレが生じ相手を理解できないという事態に陥ってしまいます。いわゆる価値観の違いと表現されるもので心理的ストレスの大きな原因となります。そして、第三は、“情緒”という感覚です。これは、極めてひとに特徴的な感覚ですが、岡博士はこれを“直観力”と表現されています。直観力とは、その文字通り、物事を直感的に理解し感ずる心です。例えば、夕陽が落ちる風景を見て涙すること、他人に優しくすること、未知のことに対して興味を持って明らかにしようとするなどと言われます。この“情緒”という感覚は、ものに変えられる何の価値もないものですが、これを身につけると、猛々しい心が静まり、他人に優しくできると言われています。まさしく、究極のストレス回避法なのかもしれません。

平成28年度登録販売員講習会
平成28年11月27日、和歌山県薬剤師会館大会議室

ストレスとくすり

ストレスを感じるのは生きている証拠



渡邊正己
京都大学・名誉教授
放射線生物研究センター・特任教授
e-mail address: msm@rbnet.jp
URL: <http://rbnet.jp>
ごんべえドリー薬局・薬局長

私達は常に様々なストレスに晒されて生きている

生理的ストレス

- 物理的ストレス
温度、光、音、放射線
気圧など
- 化学的ストレス
酸素、pH、金属イオン
エタノール、環境物質
化学物質、食品など
- 複合ストレス
飢餓、加齢、栄養過多、栄養不足、
外傷炎症、アレルギー、虚血など

心理的ストレス

- 複合ストレス
戦争、災害など
- 職業ストレス
人間関係、テクノストレス
転勤、配置転換、昇進など
- 生活ストレス
家族の病気、死亡、離婚
借金、健康、受験、
引っ越しなど



不安⇒病気

ひとはどのように自分の周囲を感じ理解するのか？



感覚（五感）—動物に共通
└ 触覚、視覚、聴覚、温覚および味覚

知性—大脳
└ 科学的知識と知恵から生ずる予想力

情緒—大脳皮質
└ 直感力、発見の喜び、思いやり

情緒を育てるとストレスから解放される⇒教育ではなく環境が育てる

人間社会の根本は思いやり



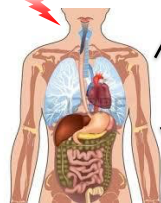
岡潔(1901-1971)
日本の数学者。多変数解析函数
を研究。奈良女子大学名誉教授。
理学博士。和歌山県伊都郡
北沢村出身。和歌山県立河
口中学—第二高等学校—京都大学



60年後の日本人は、物質的豊かさに走り、情緒を忘れて国が減びるのではないか？

ストレスは様々な病気の原因となる

ストレス

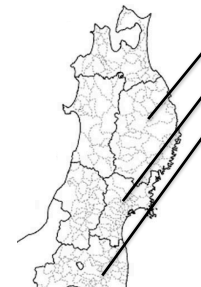


循環器	-----	本態性高血圧、心臓神経症
呼吸器	-----	気管支喘息、過呼吸症候群
消化器	-----	消化性潰瘍、過激性腸症候群
内分泌器	-----	食欲不振、潰瘍性大腸炎、肥満
神経	-----	偏頭痛、自律神経失調症
泌尿器	-----	夜尿症、インポテンツ
骨・筋肉	-----	慢性関節リュウマチ、チック症
皮膚	-----	円形脱毛症、皮膚疥癬症
耳・鼻・咽喉	-----	メニエール症候群
眼	-----	眼精疲労、原発性緑内障
産婦人科系臓器	-----	月経困難症、更年期障害
小児科系	-----	心身症発熱、夜驚症
口腔器	-----	口内炎、咬筋チック症

- (1)どのようなストレスであるか
(2)どの臓器に異常が現れるか
(3)どの程度の異常が現れるか
などに決まった傾向はない

東日本大震災における直接死と震災関連死

(死者15,891人、行方不明者2,584人)



	死者	行方不明者	関連死者	割合 ^{a)}
岩手	4,673	1,124	455	7.9
宮城	9,541	1,237	918	8.5
福島	1,613	198	1,979	109.0

a) 震災関連死者の震災死者（直接死者と行方不明者）に対する割合（%）

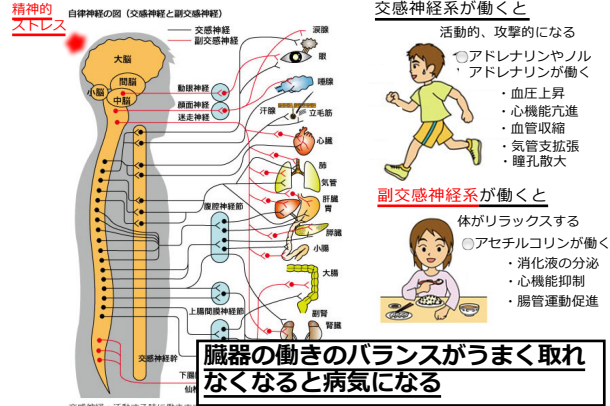
	原発事故現場から 20Km圏内	20Km圏外
糖尿病患者	1.6倍	1.3倍
高脂血症患者	1.4倍	1.1倍
高血圧症患者	1.2倍	—

b) 2009-2010年の患者数に対する増加

放射線への精神的ストレスが生活習慣病を増やしている

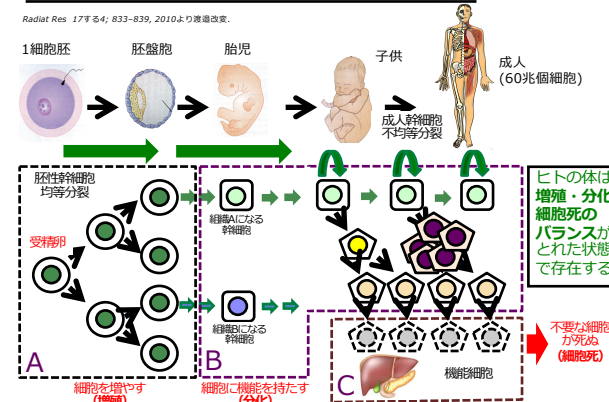
精神的ストレスは脳で感ずる

精神的
ストレス

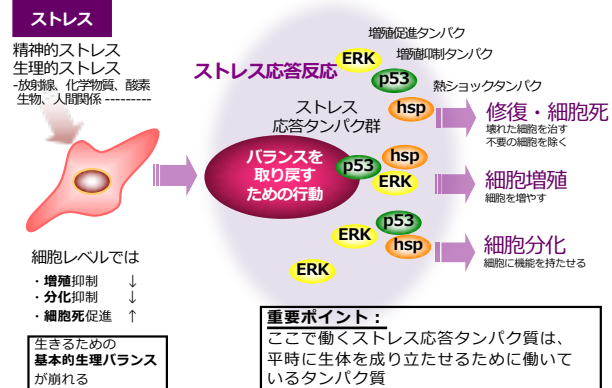


ヒトの体が成り立つ仕組み

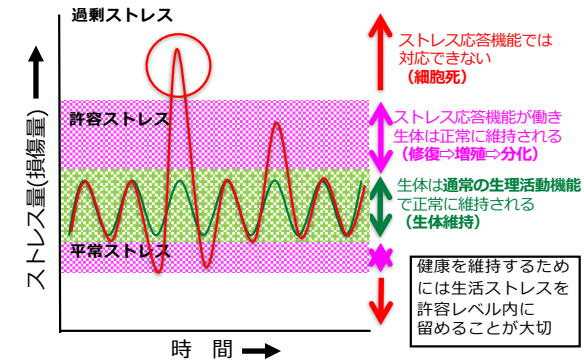
Radiat Res 17年4; 833-839, 2010より適宜改変。



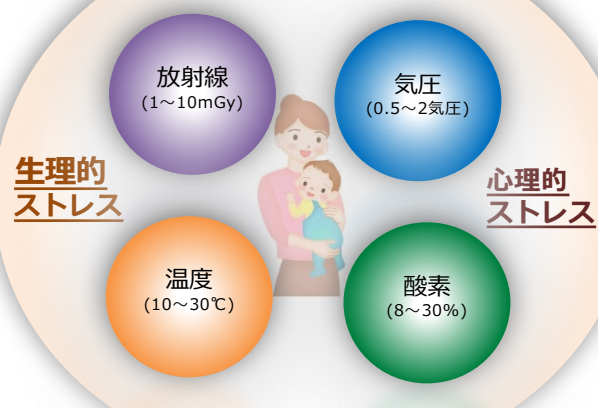
細胞でのストレス応答の仕組み

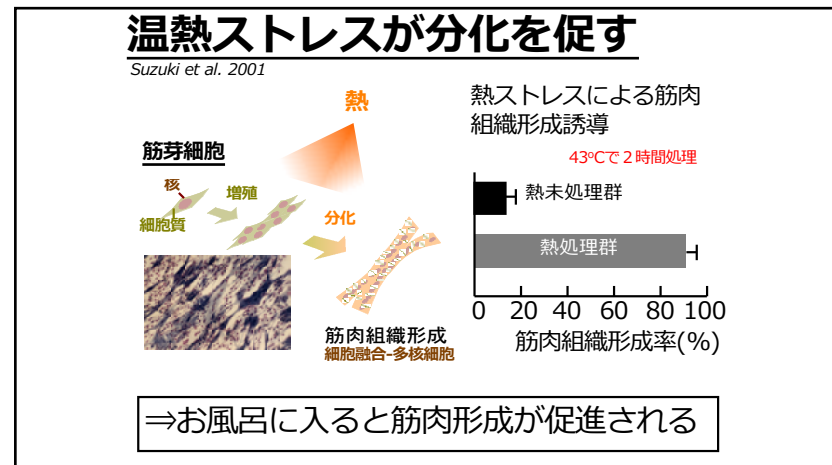
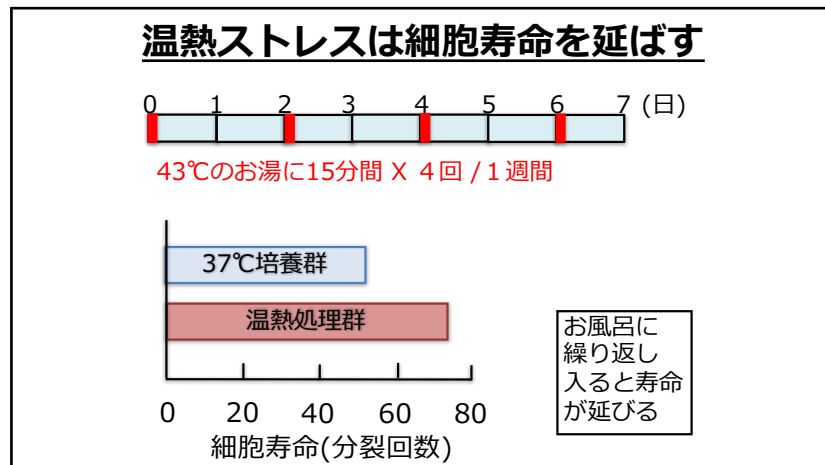
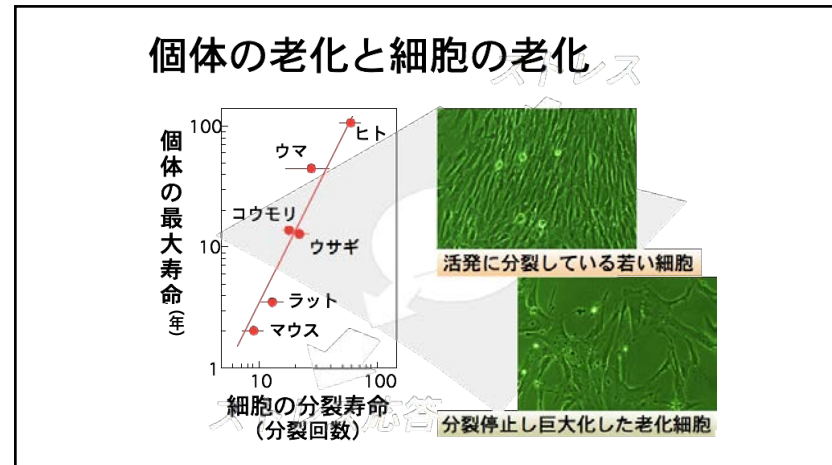


ストレスの大きさと応答の仕組み



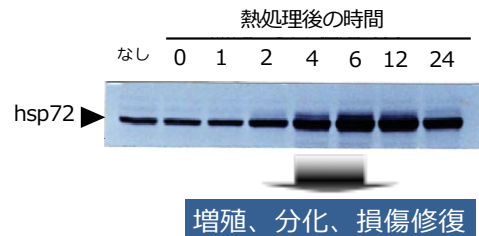
私たちを取り囲む基本的ストレス





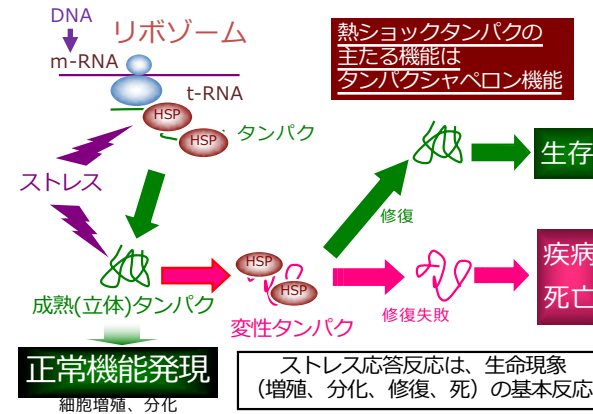
温熱処理された細胞内では新しいタンパク質が誘導される

43°Cで2時間処理されたヒト胎児由来細胞における熱ショックタンパク（hsp72）の誘導動態

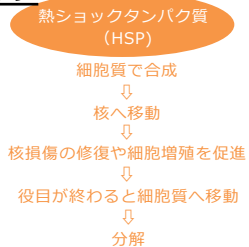


○ストレスタンパク質の誘導は免疫などと違って一過性

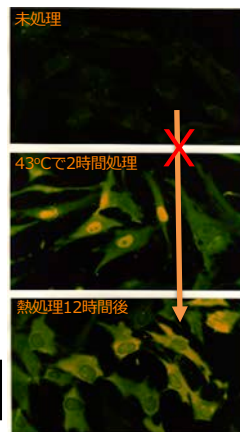
熱ショックタンパク質の機能



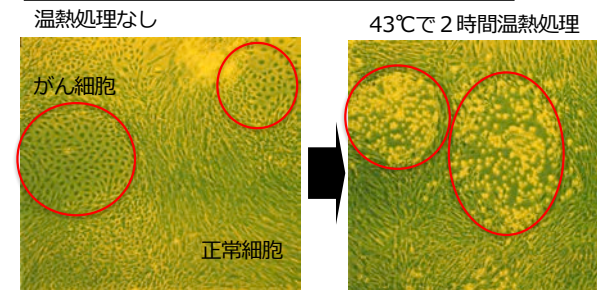
熱ショックタンパク質は細胞内を移動して役割を果たす



多くのがん細胞はHSP72の細胞内移動ができない⇒ストレス応答欠損症



がん細胞はストレス応答機能欠損症



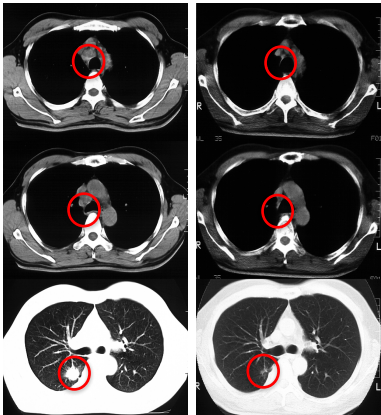
○がん細胞は温熱処理で正常細胞より死にやすい

がんを温熱処理で治す⇒温熱療法

症例：54才男

肺腺癌
T2N3M0
stage IIIB
RTx
原発54.1Gy
縦隔45Gy
HTx
8回併用
27回単独
1600W x 50分
食道温度
44.1度
8年無病生存中

産業医科大学
今田肇教授より提供

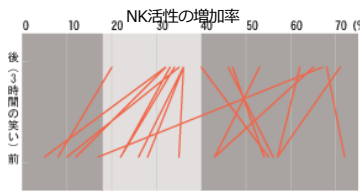


治療前 治療後

笑うと免疫機能が活性化する



NK活性の増加率



NK活性を低下させる要因

- 精神的ストレス
- 喫煙
- 飲酒
- 加齢
- 睡眠時間不足
- 栄養バランス崩壊
- 運動不足
- 騒音

NK活性をあげる要因

- ◎入浴
- ◎笑い
- ◎音楽鑑賞
- ◎適度な運動

宇宙ができた時に生じた放射性元素で半減期が長いものが現在も地球に残っている

日本の平均
地殻からの放射線量
(0.44mSv)

【高い側】
岐阜県
日本最古の岩盤
(1.1mSv/年)

【低い側】
神奈川県
0.16mSv/年

世界の自然放射線量

国	mSv/年
フィンランド	7.5
スウェーデン	6.0
オーストリア	5.3
チェコ	4.6

宇宙、地面
空気、建物
などからの
放射線を
合算

自然界に存在する
放射性同位元素と半減期

ウラン238*	45億年
ウラン235*	7億年
トリウム232*	140.5億年
ラジウム226*	1,600年
ラドン222*	3.8日
カリウム40**	12.5億年
炭素14***	5,730年

*ウラン系列 U238→Pb206
**単独元素
***成層堆積物に存在する放射性物質
いまでも生きている人の体

ヒトは、年間1~10mSvの放射線を浴びている

自然放射線はゾウリムシの成長を助ける

Planel et al. 1987

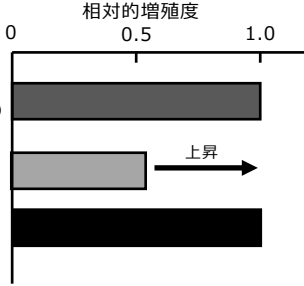


自然放射線状態での飼育
(推定値は量: 1.75mGy/年)

鉛箱内で放射線を遮蔽して飼育 (0.3mGy/年)

鉛箱内に²³²トリウムを入れ自然放射線状態に戻して飼育 (1.7mGy/年)

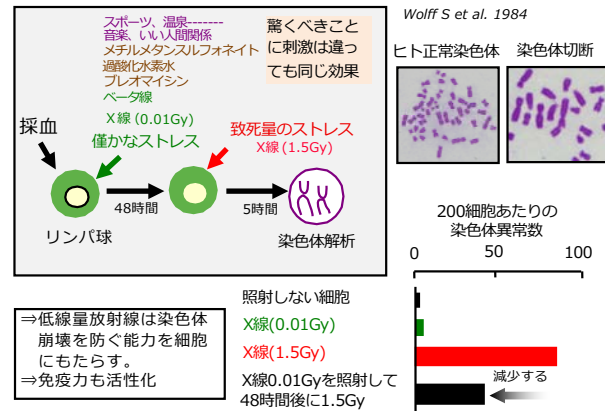
相対的増殖度



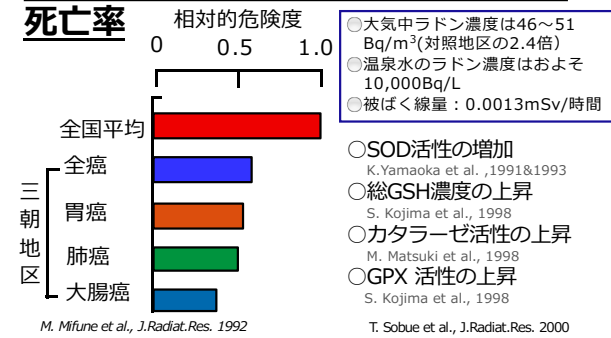
自然レベル放射線はゾウリムシの増殖を促進する

⇒ ヒト細胞やマウス細胞でも同様の結果がある

ストレスがストレス応答機能を誘導する

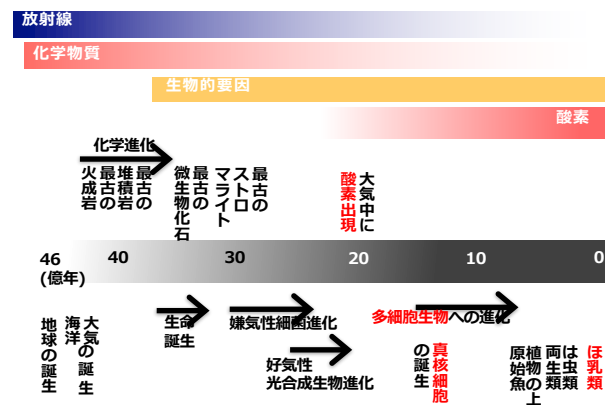


三朝ラドン温泉地区住民おけるがん死亡率

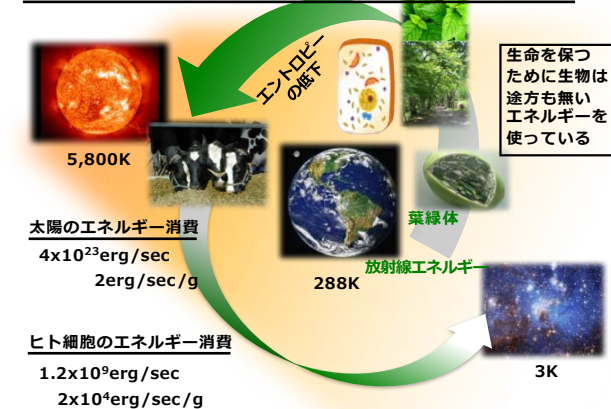


自然レベルの放射線被ばくと温泉効果は生体のストレス防御機構および損傷修復機構を活性化する

生命誕生からほ乳類出現まで



地球生命は太陽エネルギーで支えられる





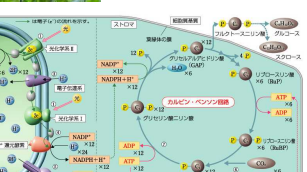
植物は放射線エネルギーを葉緑体でグルコースに変える







光合成の光反応



光合成の暗反応 (C3経路)

$$6\text{CO}_2 + 12\text{H}_2\text{O} + 686\text{kcal} \Rightarrow \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$$

光合成

400~500nm(短波長域)
500~600nm(中波長域)
600~700nm(長波長域)

クロロフィル
カロテノイド
アントシアニン

地球生物はグルコースからエネルギーを再生する

エネルギー源

SOD **カタラーゼ**

$$2e^- + 2O_2 \Rightarrow 2O_2^- + 4H^+ \Rightarrow 2H_2O_2 \Rightarrow O_2 + 2H_2O$$

クエン酸回路 (ミトコンドリア)

解糖系(細胞質基質)

2ATP

抗酸化剤

- ・ビタミンC
- ・ビタミンE
- ・カロチノイド
- ・フラボノイド

通常の生理活性で生ずる活性酸素の量は？

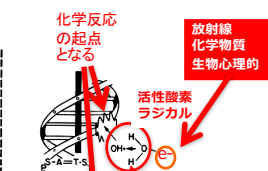
化学反応の
起点となる

放射線
化学物質
生体心理的

活性酸素
ラジカル

呼吸-ATP生産
ミトコンドリア

10Å
20Å



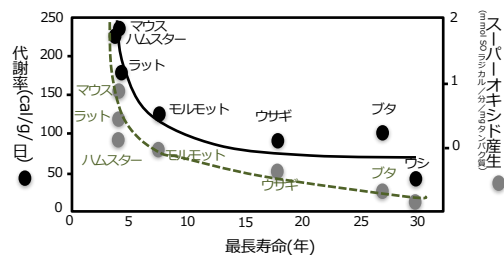
DNA塩基 損傷	DNA一本鎖 切断	DNA二重鎖 切断
3個	0.1個	0.004個

【放射線】
約3個のDNA損傷/細胞/1mSv

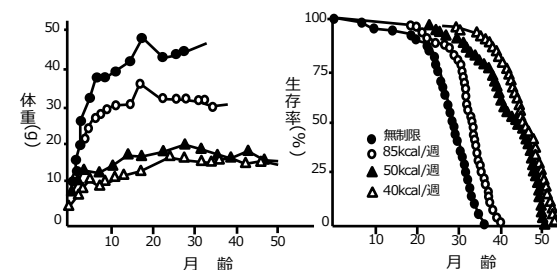
【呼吸-ATP産生】
30～300個のDNA損傷/細胞/1分間
260,000～2,600,000損傷/細胞/年

酸素は生物の高度化に必須であるが
極めて危険なもの

動物の最長寿命と代謝率および酸化ラジカル(SuperOxide)産生量



マウスのカロリー摂取量と体重と寿命の関係



食品から何を摂取するとストレス応答能力を高められるか？

ビタミン類：水溶性ビタミン9種類、脂溶性ビタミンが4種類の計13種類

- ・基本的に人の体内で合成されない
- ・微量栄養素 ・欠乏症
- ・ラジカル捕捉作用
- ・抗酸化作用



植物色素類：カロテノイド類、クロロフィル類、ベタレイン類、フラボノイド類

- ・基本的に人の体内で合成されない
- ・光受容物質および光防御物質
- ・ラジカル捕捉作用
- ・抗酸化作用



私の42年間の研究成果の結論： ストレスを跳ね返し健やかに生きるために

活性酸素消去剤
でストレス損傷
ができないよう
にする



低線量放射線と
温熱でストレス
損傷を軽減する



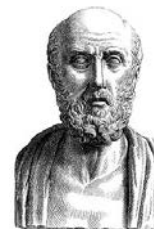
ラドン温泉に入りワインをのんで
みかんを食べよう！

覚えて帰ってください

- ストレス応答機能の不調は種々の疾病や老化の原因になる。
- しかし、ある程度のストレスは生体に備わっている生体機構で上手に処理できる。
- また、適度なストレスはストレス応答機能を活性化する。
- バランスのとれた食事**（特に植物素材）は、ストレスの軽減、エネルギー制御機能でストレス応答機能の活性化に必須である。

ストレスを感じなくなったら危険信号!!

ヒポクラテスも自然との調和が重要と考えていた



ヒポクラテス：
紀元前460年頃～紀元前370年頃
に活躍した古代ギリシャの医者。
ヒポクラテスの誓い

感情は我々の体に
影響を与えうる。

神の力と同じ様に、自然も病気の重要な原因となる。健康は、自分自身の内部や自分を取り囲む環境と調和が取れたとき初めて実現される。つまり、健康を保つには、なによりもまず**内外の調和に配慮し、自然の法則に沿って生きることが大切**になると指摘した。

養生訓に見られる健康観



貝原 益軒（のいばら えきけん）
1930年12月17日～1714年10月5日
江戸時代の本草学者、儒学者、
著書に養生訓、大和本草など。



養生訓

養生の三楽

1. 道を行い善を積むことを楽しむ
2. 病にかからない健康な生活を快適に楽しむ
3. 長寿を楽しむ

長寿を全うするための条件

○内にある条件

- 以下の四欲を抑える。
1. あれこれ食べてみたいという食欲
 2. 色欲
 3. むやみに眠りたがる欲
 4. 徒らに喋りたがる欲

○外にある条件

季節ごとの気温や湿度などの変化に合わせた
体調の管理をすることにより、初めて健康な
身体での長寿が得られるものとする。

夫婦仲良く、物見遊山



連絡先 : msm@rbnet.jp
URL: <http://rbnet.jp>