

メラトニンの免疫機能への関与

解説：浜 六郎

「メラトニンは松果体から分泌されるホルモン」という一般的な認識を一掃する必要があるようだ。なぜなら、メラトニンは生物の進化の極めて早い段階から存在してきたからである[6]。メラトニンは、細菌など単細胞生物をはじめ、非脊椎動物や脊椎動物、さらには藻類や植物、真菌にも存在する。たとえば、野菜や果物、ハーブや種子にも存在する[6]。

このように、メラトニンは生命活動に必須の基本的物質である。したがって、哺乳動物においては、分泌される部位は松果体だけでなく、ほとんどあらゆる細胞に存在する。例えば、消化管、皮膚、網膜、ハーダー腺（目にある分泌腺）、さらには、胸腺や、脾臓、骨髄、血中の白血球、マスト細胞、ナチュラルキラー細胞、好酸球など、各種免疫系の細胞からもメラトニンは分泌されていて、免疫反応に重要にかかわっている[6]。免疫系に大きく関与していることは、多くの文献で述べられている[4,6-9]。Markusら[8]は、Immune-pineal axis（免疫-松果体系）という用語で、メラトニンが免疫系に重要な役割を示していると、説明している。

Carrillo-Vicoら[6]によれば、メラトニンは免疫緩衝作用を有しているという。つまり、免疫が抑制された状態においては、免疫を活性化させる方向に働く一方、急性炎症反応などで免疫活動が高まった状態においては、免疫を抑制する方向に働くという。後者の端的な例では、ラットを用いた動物実験で、大量のメラトニンが移植心臓の拒絶反応を抑制させた[9]。移植の拒絶反応の抑制のために用いられるのは、ステロイド剤やシクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤である。メラトニンは、それら免疫抑制剤と同じ作用、つまり免疫抑制作用を有していることを明瞭に示している。

マスト細胞は、身体にできた傷を治すための炎症反応や、身体に侵入した異物を排除し、その異物の侵入を許さないようにするための免疫反応では、最も初期に働く重要な免疫細胞である[11]（マスト細胞については、図とその説明を参照）。

そのマスト細胞の活性化を、メラトニンは抑制する[12]。また、マスト細胞を活性化させると、マスト細胞から、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）や副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が分泌されるだけでなく、メラトニンも分泌される[13]。CRHやACTHは、マスト細胞による炎症反応が過剰にならないように、ブレーキをかける役割を持っていると考えられる。

抑制系神経伝達物質のガンマアミノ酪酸（GABA）は、いわば「体内安定剤」として働いており、興奮時にも、少なくとも中枢神経組織において分泌され、過剰な興奮による毒性を軽減している[14]。GABAやベンゾジアゼピン剤は、中枢神経系においては、GABA受容体を介して作用している[15]。マスト細胞にもGABA受容体が存在する。マスト細胞に対しても、GABAやベンゾジアゼピン剤は、GABA受容体を介してマスト細胞の活性化を抑制している[16]。

夜間には、交感神経活動が鎮まり、副交感神経の活動性が増し、マスト細胞が活性化されて、昼間のストレス持続-虚血によってできた傷を修復にかかる（図参照）。その際に、マスト細胞から分泌されたメラトニンや副腎皮質ホルモン系ホルモン、さらには、体内安定剤としてのGABAも加わりマスト細胞の過剰な活性化にブレーキを掛ける役割を持っているのではないか。これは、現時点での、浜個人の仮説である。

したがって、体外から、ラメルテオンのようなメラトニン受容体作動剤が入ると、生理的に必要な量を超えて免疫が抑制されるために、免疫抑制に伴う感染症の増加や、がんの増殖を招くと考えられ、ラメルテオンの臨床試験で報告された用量依存性の害反応が、よく説明できる。

元の参考文献

- 4)メラトニン研究の歴史 飯郷雅之 時間生物学 Vol 17 No1
<http://chronobiology.jp/journal/JSC2011-1-023.pdf>
- 6) Carrillo-Vico A, et al [Melatonin:buffering the immune system](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609496). Int J Mol Sci. 2013;14(4):8638-83.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609496>
- 7) Jockers R, et al. [Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27314810). Br J Pharmacol. 2016 Sep;173(18):2702-25 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27314810>
- 8) Markus RP, et al. [Immune-Pineal Axis - Acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105727). Br J Pharmacol. 2017 Nov 4 (e-pub)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105727>

- 9) Jung FJ et al. [Melatonin in vivo prolongs cardiac allograft survival in rats](#). J Pineal Res. 2004;37(1):36-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230866>

Web 資料追加参考文献

- 11) 浜六郎、宵越しの傷をもつな！、薬のチェックは命のチェック No56 特集「リウマチとそのくすり」2015 : 15 (56) : 21-37. <http://www.npojip.org/contents/book/mag056.html>
 12) Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. [Neuroimmunology of stress: skin takes center stage](#). J Invest Dermatol. 2006;126(8):1697-704. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16845409>
 13) Theoharides TC. [Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies](#). Exp Dermatol. 2017 Sep;26(9):751-759 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28094875>
 14) 浜六郎、スポレキサントがカタブレキシーを起こす機序、薬のチェック TIP2017, 17(74):124
 15) Brunton LB et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill, 2011
 16) Haenisch B, Huber M, Wilhelm T, Steffens M, Molderings GJ. [Investigation into mechanisms mediating the inhibitory effect of 1,4-benzodiazepines on mast cells by gene expression profiling](#). Life Sci. 2013 Mar 14;92(6-7):345-51. Epub 2013 Jan 24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352970>

図 ストレス・虚血で「宵越しの傷」ができ、病気になる仕組みと、マスト細胞の役割 (文献 11、薬のチェックは命のチェック No56 特集「リウマチとそのくすり」より)

特集

コラム② マスト細胞とは？

白血球の一種で、肥満細胞ともいう。喘息やアナフィラキシーなどアレルギーが強く関係している病気の発症の原因としてよく登場するので、アレルギーに関してだけ重要と思われがち。

しかし、打ち身、捻挫、切り傷など物理的な傷や、感染症によって起きた傷の修復に真っ先に活性化されて活動を開始し、その後の複雑な炎症反応・免疫反応の出発点となる重要な細胞である。

中にヒスタミンをはじめさまざまな化学物質を含む顆粒が豊富で、活性化するとその顆粒を細胞外に放出して炎症を起こさせる。これを脱顆粒という。放出された化学物質から、炎症・免疫反応に必要なプロスタグランジンやロイコトリエンなど、さまざまな化学伝達物質（ケミカル・メディエータという）が作られる。交感神経＝アドレナリン（ β 2）で活動が抑制され、副交感神経＝アセチルコリンの働きで活性化する。

だから、精神・身体が活発に働いているときやストレスがかかったときにはマスト細胞の活動は抑えられていて、仕事が終わり、夜眠りについたり、休息すると、活性化して傷を修復する。