

特 集

## ストレスと免疫系

獨協医科大学 免疫学講座

小嶋 英史

### はじめに

“病は気から”と言う慣用表現があるが、これは日本語に限ったことではなく、英語でも“Worry is often the cause of illness.”, “Fancy may kill or cure.”等の慣用表現がある。このことは気持ち（精神状態・精神的ストレス負荷）が健康に影響を及ぼすのは、人種や分化によらず広く人間に共通なことであることが伺える。この精神的ストレスが健康、特に免疫系に与える影響と、そのメカニズムは1970年代半ばから始まった精神神経免疫学（psychoneuroimmunology : PNI）の発展に連れて、次第に明らかになってきた。本稿ではストレスが免疫系に及ぼす影響を、いくつかの視点でまとめた。

### 「ストレス」という言葉と免疫系

もともと物理学用語だった“ストレス”という言葉が、医学・生物学用語として使われたのは、カナダの生理学者、Selyeが1936年に「Nature」誌に発表した「ストレス学説」<sup>1)</sup>が最初だと言われている。それによればストレスとは“外界から生体に加わる有害因子・侵襲に対する生体の適応メカニズム”と定義され、それら有害因子・侵襲を総じてストレッサーと称している。日本でも、ストレスは1988年に厚生省が実施した「保健福祉調査」で、「身体的、精神的、社会的な刺激に対応して生体に生ずる反応状態」と定義されている。従って、本来のこのような定義からすれば、病原微生物から身を守り、生体の恒常性に寄与する免疫応答は、まさにストレスそのものである。しかしながら、現代の日本語では「ストレス」という言葉は本来のストレスという意味ではなくストレスを誘導する原因であるストレッサーの意味として、「リサイクル」や「ボランティア」といった言葉を押さえ、“日本語の一部として定着して、その意味がよく理解されているカタカナ語”の堂々トップとなっている（「国語に関する世論調査」文化庁2002年）。従って、本稿では「ストレス」という単語はSelyeによって定義された意味ではなく、現代日本語で広く受け入れられている“ストレッサー”を示す言葉として用いる。

ストレスには 怪我、温度といった物理的なもの、低酸素状況、環境汚染物質といった化学的なもの、不安や怒りといった対人関係や仕事などから生じる社会的なもの、また細菌・ウイルス感染などの生物学的なものなどがあり、我々が日常生活で受けるストレスは多様である、といよりも、むしろストレスに囲まれて生活していると言っても過言ではない。免疫系は、これらのストレスの中でも生物学的なストレスに対抗する最も主要なシステムであることは言うまでもない。

### ストレスはどのように免疫系に影響を及ぼすか？

生体が社会的、或いは物理的（騒音など）要因により、精神的なストレスに曝されたときには1) 視床下部—下垂体—副腎皮質（HPA）系、2) 自律神経系の2つの系によりその影響が免疫系に及ぶことが示されている。

HPA系では、ストレスにより視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（corticotropin-releasing hormone : CRH）が放出される。CRHは下垂体前葉に働きかけ、更に副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone : ACTH）が分泌される。ACTHは副腎皮質に作用してグルココルチコイドの合成・分泌を促進する。本来グルココルチコイドの持つ生理学的な意義、すなわち糖新生の亢進、蛋白異化の促進によるアミノ酸生成の促進、血管に対するカテコールアミンの反応性の増強、抗炎症作用等を鑑みると、HPA系活性化によるグルココルチコイドの分泌は生体がストレスに対抗するための重要な手だての一つとして考えられる。急性（一過性）ストレスの場合、グルココルチコイドのネガティブフィードバック機構によりACTH、CRHの分泌が調節される。その結果、グルココルチコイドの分泌も制御され、ストレスに対して過剰反応が起きないように制御されている。しかしながら、慢性ストレスの場合、ネガティブフィードバック機構が低下し、結果としてグルココルチコイドの血中濃度が高くなる。

グルココルチコイドは炎症性疾患や自己免疫疾患の治療薬として頻繁に用いられていることから容易に理解できるように、免疫応答を強く抑制する。グルココルチ

コイドは、特に免疫応答の中心を司るT細胞の胸腺内での成熟過程に於いて、未熟T細胞に細胞死 (apoptosis) を誘導し、結果として胸腺の萎縮を引き起こす。また、グルココルチコイドの値が高くなっているうつ病で、免疫細胞の機能 (NK細胞活性及びリンパ球幼弱反応) 低下が観察されている<sup>2~6)</sup>。

一方、免疫系組織 (骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節) は自律神経による調節を受けていることも知られている。自律神経は血管を介して免疫系の微小循環を制御するだけでなく、その神経繊維の一部はリンパ球が多く存在する各組織の実質まで届き、直接リンパ球に作用している。ストレスにより交感神経が活性化すると脾臓の交感神経末端よりノルアドレナリンが放出される<sup>7)</sup>。また、T細胞やB細胞といった免疫担当細胞はアドレナリン受容体 (特に $\beta$ 受容体) を発現していることが知られている。さらに、アセチルコリンやサブスタンスP等の神経伝達物質の受容体が免疫担当細胞に発現されており<sup>8, 9)</sup>、これらの神経伝達物質が、それぞれの受容体を介して免疫担当細胞の機能に影響を及ぼすと考えられている。

### ストレスとNK細胞

免疫担当細胞の中でも特にストレスとの関連について研究されているのがNK細胞であろう。NK細胞はT細胞やB細胞 (抗体) と比較すると、その抗原認識機構については未だ不明な点が多いが、抗腫瘍作用や抗ウイルス作用があり、免疫応答、特に自然免疫においては中心的な役割を演じている。

ストレスにより、NK細胞の活性が抑制され、癌の転移が促進される可能性を示した報告もある<sup>10, 11)</sup>。

NK細胞の重要な細胞傷害エフェクター分子の一つであるグランザイムの発現がグルココルチコイドによって抑制され<sup>12)</sup>、またサルを用いた実験では標的細胞との接着に必要なCD2分子の発現低下がストレスによって誘導されることが示された<sup>13)</sup>。

ストレス時には血液中のNK細胞数が増加、即ち末梢組織でのエフェクター細胞としてのNK細胞数の減少が観察される。この機構は自律神経系の関与によると指摘する報告もある。すなわち、カテコールアミンの濃度上昇によりNK細胞上の接着分子 (CD44, CD18) の発現が低下し<sup>14)</sup>、末梢血中を巡るNK細胞数が増加する<sup>15)</sup>。更に、 $\beta$ -アドレナリン受容体からの刺激によりNK細胞と血管内皮細胞の接着が抑制される<sup>16)</sup>。また、 $\beta$ -アドレナリン受容体からの刺激はNK細胞の活性化を抑制するとの報告もなされている<sup>17)</sup>。実際にラットに拘束ストレスをかけたところ、脾臓内のノルアドレナリン濃度は著しく上昇し、その一方で脾臓内のNK細胞活性は顕

著に低下した。脾臓交感神経をストレス負荷する前に切断することでノルアドレナリン濃度の上昇及びNK細胞活性低下の抑制が見られた<sup>18)</sup>。

最近、ストレスにより誘導されるHPA系及び自律神経系を介したNK細胞の機能抑制に、脳内サイトカインであるIL-1 $\beta$ やIFN- $\alpha$ が関与している可能性が示された。ラット脳室内にIL-1 $\beta$ を投与すると脾臓及び末梢血中のNK細胞活性及び細胞免疫機能が抑制され、この抑制は副腎の摘出、自律神経節遮断剤でいずれも一部が解除された<sup>19)</sup>。更に、抗IL-1 $\beta$ 中和抗体の側脳室内への投与は、マウスの拘束ストレスによるNK活性抑制を阻害した<sup>20)</sup>。一方、IFN- $\alpha$ を脳室内に投与すると、IL-1 $\beta$ 投与と同様に脾臓のNK細胞活性が抑制されたが<sup>21)</sup>、この抑制は脾臓交感神経切断で完全に解除された<sup>18)</sup>。実際にマウス、ラットに拘束ストレスをかけることで脳内のIL-1 $\beta$ 、IFN- $\alpha$ の発現増強が観察されることから<sup>20, 22)</sup>、ストレス時にこれらのサイトカインがHPA系及び自律神経系を刺激して、NK細胞機能及び細胞免疫機能の抑制に関与していることが予想される。

### ストレスとNKT細胞

NKT細胞はNK受容体とT細胞抗原受容体の両方を併せ持つ、新たに見いだされた免疫担当細胞であり、免疫応答調節機能があると考えられている。NKT細胞は系統進化の観点からNK細胞とT細胞の中間の細胞とも、またそれらの細胞とは全く別のリンパ球系列であるとも考えられている。

NKT細胞にはNK細胞と同様に細胞表面にアドレナリン受容体とアセチルコリン受容体を発現し、自律神経の支配を受けていることが知られている<sup>23)</sup>。面白いことに、マウスを用いた実験からNKT細胞の、ストレスの感受性は週齢によって異なることが示されている。即ち、マウスではストレスにより血中グルココルチコイドの値が上昇すると、肝内NKT細胞数が減ることはなく、むしろ増えていることが観察され、この細胞数の増加は若年マウスの方が老年マウスよりも顕著だった<sup>24)</sup>。このような現象はNK細胞とはまるで逆である。実際に、NK細胞の細胞傷害活性はストレス負荷により低下する一方で、NKT細胞の細胞傷害活性はストレス負荷をかけた場合、コントロールに比べ上がっていた<sup>25)</sup>。NKT細胞とNK細胞のストレスの感受性の違いが生物学的にどのような意味を持つのか現在まで明らかになっていないが、このポイントの解明はNKT細胞の持つ生物学的な役割の理解を助けるだろう。

## ストレスとT細胞

T細胞は骨髄で発生し、胸腺で分化・成熟して末梢へ出て行く。グルココルチコイドは非ストレス状態でも日内変動を持って分泌され、グルココルチコイドの正常(適度な)量は胸腺でのT細胞の分化、特にpositive selectionと呼ばれる過程に重要な役割を果たし、末梢への成熟T細胞の供給に関与する可能性も示唆されている<sup>26)</sup>。ところが、ストレスにより誘導された高濃度のグルココルチコイドはT細胞成熟の場である胸腺に働きかけ、胸腺の萎縮を引き起こす。これは、胸腺細胞(未熟T細胞)がグルココルチコイドに対して感受性が強く、細胞死(apoptosis)が誘導されるためである<sup>27)</sup>。一方、グルココルチコイドは既に成熟したT細胞にも抑制的に働くことが知られている。T細胞は機能的に2つの亜集団に大別される。ウイルス感染細胞など標的細胞を抗原特異的に認識し、破壊・除去する細胞傷害性T細胞(cytotoxic T lymphocyte: CTL)と、もう一つは液性因子であるサイトカインの産生、或いは細胞接触により他の免疫応答細胞を賦活化するヘルパーT細胞(Th)である。Thはそのサイトカイン産生パターンにより主に細胞性免疫に寄与するTh1(IL-2,  $\gamma$ -IFN等を産生)と液性免疫に関与するTh2(IL-4, IL-10等を産生)に分類される。

CTLはNK細胞と同様に腫瘍細胞の除去にも寄与している。実際に、ストレスを荷した動物で観察される腫瘍増殖促進にはCTLの機能低下が関与していることが示されている<sup>28, 29)</sup>。これは、合成副腎皮質ホルモンのデキサメタゾンがCTLの細胞傷害エフェクター分子Fas ligand<sup>55)</sup>やgranzymeの発現を抑制することから<sup>12)</sup>、ストレスによる高濃度のグルココルチコイドがエフェクター相でのCTLの傷害活性を抑制している可能性が考えられる。

CTLが細胞傷害活性等の機能を発現するためには機能的成熟過程が必要である。グルココルチコイドをCTLの機能的成熟過程の始め、即ち抗原のpriming時に添加することにより、誘導されるCTL活性の低下が見られたことから、グルココルチコイドはCTLの機能的成熟の初期に作用し、CTLの機能的成熟を抑制しうることも示された<sup>30)</sup>。

CTLはMHC class I 抗原提示分子上の抗原を認識し、機能を発現する。Truckenmillerらによりウイルス感染前に抗原提示細胞の一つである樹状細胞(dendritic cell: DC)にグルココルチコイド処理をすることにより、ウイルス抗原のclass I 分子上への提示が抑制され、その結果、そのウイルス抗原に対するT細胞応答が抑制される事が示された<sup>31)</sup>。DCからの抗原提示はCTLの機能

的成熟に重要なことが示されており<sup>32)</sup>、グルココルチコイドによるCTLの機能的成熟抑制の機構の一つとしてDCの抗原提示機能の低下が考えられる。さらに、グルココルチコイドやノルアドレナリンはTh1サイトカイン産生を抑制し、Th1/Th2のバランスをTh2優位にシフトすることが示されている<sup>33-35)</sup>。Th1が産生するIL-2はCTLの機能的成熟およびNK細胞に重要なサイトカインであり、Th1の機能の低下がCTL, NK細胞の機能の抑制に関与していることは否定できない。

## ストレスとB細胞

B細胞は骨髄で発生、分化し、抗体を産生することにより液性免疫の中心を担っている。

骨髄中の未熟B細胞は胸腺での未熟T細胞と同様にグルココルチコイドに感受性が強く、その機能が抑制されることが示された<sup>36)</sup>。このことは、グルココルチコイドの血中濃度が平時よりストレス負荷と同等レベルであるCRH遺伝子導入マウス(CRHが脳で構成的に発現される)では、リンパ球、特にB細胞数が減少していることから確認された。また、このマウスではIgG応答が対照マウスと比較して著しく抑制されているが、IgM応答は若干の減少を見ただけであった。面白いことに、このマウスでは好中球の数は増加しており、肺炎球菌の感作に対する抵抗性は対照マウスと同等、或いはそれよりも高いことが示された<sup>37)</sup>。一方でストレス負荷後の脾臓で観察される抗体産生細胞数の減少に副腎摘出が影響しないとの報告もあり<sup>38)</sup>、ストレス負荷によるB細胞の機能抑制がグルココルチコイド以外の因子による可能性も示されている。

## ストレスの解消とその免疫系への影響

上述のように、ストレス負荷により様々なリンパ球がHPA系、或いは自律神経系の作用により、その機能が直接・間接的に抑制される。逆にストレスを解消するような作業が、ストレスによる免疫応答抑制を減弱するかどうかを探ることは興味深い。ストレスの解消法というのも個人や状況、負荷されているストレスの量や種類によって様々ではあるが、適度な運動で汗を流してすっきりしたり、悩みを他人に聞いてもらったり、嫌なことを忘れて笑ったりする事で、多少なりともストレスが解消されるという経験は誰にでも有るだろう。ここでは、i) 運動、ii) 吐露・自己開示、iii) 笑い、の3種の“ストレス解消法”の免疫機能への影響をまとめる。

### i) 運動

マウスを用いた実験では、自発的(wheel running)

であろうと、強制的 (treadmill exercise) であろうと、運動が出来る条件で飼育を続けた群では対照群と比べてNK細胞の活性が増強されていることが判った<sup>39)</sup>。この、運動によるストレスの解消はストレス負荷 (フットショック) によるNK細胞活性の低下を抑制する事もラットを用いた実験で明らかにされている<sup>40,41)</sup>。

## ii) 吐露・自己開示 (self-disclosure)

筆記での自己開示を健常人に行い、心的外傷経験を筆記した群と対照群で免疫系の変化を比較したところ、心的外傷経験を筆記した群では対照群に比べてT細胞数の増加<sup>42)</sup>、NK細胞活性の増強<sup>43)</sup>が観察された。また、興味深いことには気管支喘息及び慢性関節リウマチ (RA) 患者に同様の筆記による自己開示を行ったところ、いずれも対照群と比較して症状が改善されていた<sup>44)</sup>。即ち、自己開示を筆記で行うという作業は、免疫系を強化するだけではなく、免疫系の過剰な応答を抑制するような“免疫応答能調節作用”があるようだ。

## iii) 笑 い

笑うことが健康に良いというのは、最近、マスコミでも良く取り上げられる。実際に「寄席」を開催する病院もある。笑いは呼吸器系、筋骨格系等、体に非常に良い影響を与えることが知られている。中でも免疫系には好影響を及ぼしT細胞・NK細胞・B細胞の機能を増強することが報告されている<sup>45~47)</sup>。RA患者群と対照群で落語を聞かせ、その前後の血中のグルココルチコイド、NK細胞活性等を測定し、笑いの影響を調べたところ、RA、対照群共にNK細胞数の割合が減ったにもかかわらず、その活性は有意に増強されていた。また、両群共に血中グルココルチコイド濃度も落語の後に下がっていた。面白いことに、炎症性サイトカインの一つIL-6 (健常対照群と比べてRA患者群では高い値を示している) の血中濃度が、RA患者群では落語の後では有意に下がっていた<sup>48,49)</sup>。この結果は笑いがストレスを解消して免疫応答能を高めるだけではなく、過剰な免疫応答を抑制し得ることを示唆するものである。

以上から、RA等の病気の治療に“笑い”や“筆記による自己開示”が単に精神のリラックス=quality of life (QOL) の向上というだけではなく、免疫系の調節機能という点からも有意義であることが考えられる。

## ストレスが免疫応答を増強する可能性

ストレス負荷により惹起されるHPA系の活性化、グルココルチコイドの過剰産生、及び自律神経の活性化は、免疫系に抑制的に働きかけ、またストレスの解消により

免疫抑制の解除、或いは免疫機能の調節が誘導される。

しかしながら、ストレス負荷が免疫応答を増強すると報告も少なからずなされている (reviewed in 50)。

拘束ストレスを負荷したラットでは遅延型過敏症反応が、対照群と比べて増強していることから、T細胞を中心とした細胞免疫応答がストレス負荷により増強された可能性を示す報告<sup>51)</sup>や、CRHがグルココルチコイド非依存的にB細胞増殖を促進<sup>52)</sup>、T細胞のIL-2受容体の発現と細胞増殖を亢進<sup>53)</sup>、或いは単球のIL-1、IL-2の産生を増強<sup>54)</sup>するとの結果が示され、ストレス負荷が免疫応答を増強する可能性も示唆されている。

## おわりに

ストレス負荷により、免疫系の機能が抑制、或いは亢進されることが明らかとなってきた。また、筆記による自己開示や笑いといったストレスを解消するような作業が、免疫系の機能亢進だけでなく免疫調節作用もあることが示されてきた。今後、ヒトの免疫系とストレスの影響とその機構がより明確になれば、それを基にした人為的免疫抑制システムや免疫賦活剤・効果的ワクチンの開発等、臨床への応用も期待される。

## 参考文献

- 1) Selye, H.: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, **138**: 32, 1936.
- 2) Irwin M and Gillin JC.: Impaired natural killer cell activity among depressed patients. *Psychiatry Res*, **20**: 181-182, 1987.
- 3) Urch A, Muller C, Aschauer H, et al.: Lytic effector cell function in schizophrenia and depression. *J Neuroimmunol*, **18**: 291-301, 1988.
- 4) Nerozzi D, Santoni A, Bersani G, et al.: Reduced natural killer cell activity in major depression: neuroendocrine implications. *Psychoneuroendocrinology*, **4**: 295-301, 1989.
- 5) Schleifer S, Keller SE, Meyerson AT, et al.: Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiat*, **41**: 484-486, 1984.
- 6) Cosyns P, Maes M, Vandewoude M, et al.: Impaired mitogen-induced lymphocyte response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressive disorders. *J Affect Disord*, **16**: 41-48, 1989.
- 7) Williams JM, Peterson RG, Shea PA, et al.: Sympathetic innervation of murine thymus and spleen: evidence for a functional link between the nervous and immune systems. *Brain Res Bull*, **6**: 83-94, 1981.

- 8) Weigent DA and Blalock JE : Interactions between the neuroendocrine and immune systems : common hormones and receptors. *Immunol Rev*, **100** : 79-108, 1987.
- 9) Kohm AP and Samders VM : Norepinephrine and  $\beta 2$ -adrenergic receptor stimulation regulate CD4<sup>+</sup> T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacological Rev*, **53** : 487-525, 2001.
- 10) Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, et al : Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int. J. Cancer*, **80** : 880-888, 1999.
- 11) Wu WJ, and Pruett SB : Ethanol decreases host resistance to pulmonary metastases in a mouse model : role of natural killer cells and the ethanol-induced stress response. *Int J Cancer*, **82** : 886-892, 1999.
- 12) Wargnier A, Lafaurie C, Legros-Maida S, et al : Down-regulation of human granzyme B expression by glucocorticoids. Dexamethasone inhibits binding to the Ikaros and AP-1 regulatory elements of the granzyme B promoter. *J Biol Chem*, **273** : 35326-35331, 1998.
- 13) Rogers CJ, Brissette-Storkus CS, Chambers WH, et al : Acute stress impairs NK cell adhesion and cytotoxicity through CD2, but not LFA-1. *J Neuroimmunol*, **99** : 230-241, 1999.
- 14) Nagao F, Suzui M, Takeda K, et al : Mobilization of NK cells by exercise : downmodulation of adhesion molecules on NK cells by catecholamines. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **279** : R1251-1256, 2000.
- 15) Benschop RJ, Nijkamp FP, Ballieux RE, et al : The effects of beta-adrenoceptor stimulation on adhesion of human natural killer cells to cultured endothelium. *Br J Pharmacol*, **113** : 1311-1316, 1994.
- 16) Schedlowski M, Falk A, Rohne A, et al : Catecholamines induce alterations of distribution and activity of human natural killer (NK) cells. *J Clin Immunol*, **13** : 344-351, 1993.
- 17) Katafuchi T, Take S, Hori T : Roles of sympathetic nervous system in the suppression of cytotoxicity of splenic natural killer cells in the rat. *J Physiol*, **465** : 343-357, 1993
- 18) Shimizu N, Kaizuka Y, Hori T, et al : Immobilization increases norepinephrine release and reduces NK cytotoxicity in spleen of conscious rat. *Am J Physiol*, **271** : R537-544, 1996.
- 19) Sundar SK, Cierpial MA, Kilts C, et al : Brain IL-1-induced immunosuppression occurs through activation of both pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci*, **10** : 3701-3706, 1990.
- 20) Katafuchi T, Shi Z, Take S, et al : Hypothalamo-sympathetic control of cellular immunity. in "Catecholamine research from molecular insights to clinical medicine. Advances in behavioral biology vol. 53". ed by Natatsu T, Nabeshima T, McCarty R, et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp 277-280, 2002.
- 21) Take S, Mori T, Katafuchi T, et al : Central interferon- $\alpha$  inhibits the natural killer cytotoxicity through sympathetic innervation. *Am J Physiol*, **265** : R 453-459, 1993
- 22) Shintani F, Nakaki T, Kanba S, et al : Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat. *J Neurosci*, **15** : 1961-1970, 1995.
- 23) Suzuki S, Toyabe S, moroda T, et al : Circadian rhythm of leucocytes and lymphocytes subsets and its possible correlation with the function of the automatic nervous system. *Clin Exp Immunol*, **110** : 500-508, 1997.
- 24) Sagiyama K, Tsuchida M, Kawamura H, et al : Age-related bias in function of natural killer T cells and granulocytes after stress : reciprocal association of steroid hormones and sympathetic nerves. *Clin Exp Immunol*, **135** : 56-63, 2004.
- 25) Oya, H, Kawamura T, Shimizu T, et al : The differential effect of stress on natural killer T (NKT) and NK cell function. *Clin Exp Immunol*, **121** : 384-390, 2000.
- 26) Iwata M, Hanaoka S, and Sato K : Rescue of thymocytes and T cell hybridomas from glucocorticoid-induced apoptosis by stimulation via the T cell receptor/CD3 complex : a possible in vitro model for positive selection of the T cell repertoire. *Eur J Immunol*, **21** : 643-648, 1991.
- 27) Cohen JJ : Glucocorticoid-induced apoptosis in the thymus. *Semin Immunol*, **4** : 363-369, 1992.
- 28) Zorzet S, Perissin L, Rapozzi V, et al : Restraint stress reduces the antitumor efficacy of cyclophosphamide in tumor-bearing mice. *Brain Behav Immunol*, **12** : 23-

- 33, 1998.
- 29) Kandil O, and Borysenko M. : Stress-induced decline in immune responsiveness in C3H/HeJ mice : relation to endocrine alterations and tumor growth. *Brain Behav Immunol*, **2** : 32-49, 1988.
- 30) DeKrey GK, and Kerkvliet NI. : Effects of exogenous corticosterone treatment on alloantigen-specific cytotoxic T lymphocyte activity in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, **273** : 823-829, 1995.
- 31) Truckenmiller ME, Princiotta MF, Norbury CC, et al : Corticosterone impairs MHC class I antigen presentation by dendritic cells via reduction of peptide generation. *J Neuroimmunol*, **160** : 48-60, 2005.
- 32) Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. : A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4 + T-helper and a T-killer cell. *Nature*, **393** : 474-478, 1998.
- 33) Miyaura H and Iwata M. : Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol*, **168** : 1087-1094, 2002.
- 34) Ramer-Quinn DS, Baker RA, and Sanders VM. : Activated T helper 1 and T helper 2 cells differentially express the beta-2-adrenergic receptor : a mechanism for selective modulation of T helper 1 cell cytokine production. *J Immunol*, **159** : 4857-4867, 1997.
- 35) Moynihan JA, Callahan TA, Kelley SP, et al : Adrenal hormone modulation of type 1 and type 2 cytokine production by spleen cells : dexamethasone and dehydroepiandrosterone suppress interleukin-2, interleukin-4, and interferon-gamma production in vitro. *Cell Immunol*, **184** : 58-64, 1998.
- 36) Garvy BA, and Fraker PJ. : Suppression of the antigenic response of murine bone marrow B cells by physiological concentrations of glucocorticoids. *Immunology*, **74** : 519-523, 1991.
- 37) Murray SE, Lallman HR, Heard AD, et al : A genetic model of stress displays decreased lymphocytes and impaired antibody responses without altered susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol*, **167** : 691-698, 2001.
- 38) Esterling B, and Rabin BS. : Stress-induced alteration of T-lymphocyte subsets and humoral immunity in mice. *Behav Neurosci*, **101** : 115-119, 1987.
- 39) MacNeil B, and Hoffman-Goetz L. : Chronic exercise enhances in vivo and in vitro cytotoxic mechanisms of natural immunity in mice. *J Appl Physiol*, **74** : 388-395, 1993.
- 40) Dishman RK, Warren JM, Youngstedt SD, et al : Activity-wheel running attenuates suppression of natural killer cell activity after footshock. *J Appl Physiol*, **78** : 1547-1554, 1995.
- 41) Dishman RK, Warren JM, Hong S, et al : Treadmill exercise training blunts suppression of splenic natural killer cell cytotoxicity after footshock. *J Appl Physiol*, **88** : 2176-2182, 2000.
- 42) Pennebaker JW, Kiecolt-Glaser JK, and Glaser R. : Disclosure of traumas and immune function : health implications for psychotherapy. *J Consult Clin Psychol*, **56** : 239-245, 1988.
- 43) Christensen AJ, Edwards DL, Wiebe JS, et al : Effect of verbal self-disclosure on natural killer cell activity : moderating influence of cynical hostility. *Psychosom Med*, **58** : 150-155, 1996.
- 44) Smyth JM, Stone AA, Hurewitz A, et al : Effects of writing about stressful experiences on symptom reduction in patients with asthma or rheumatoid arthritis : a randomized trial. *JAMA*, **281** : 1304-1309, 1999.
- 45) Dillon KM, Minchoff B, and Baker KH. : Positive emotional states and enhancement of the immune system. *Int J Psychiatry Med*, **15** : 13-18, 1985-86.
- 46) Ziegler J. : Immune System May Benefit From the Ability to Laugh. *J Natl Cancer Inst*, **87** : 342-343, 1995.
- 47) 伊丹仁朗, 昇 幹夫, 手嶋秀毅 : 笑いと免疫能. *心身医学*, **34** : 566-570, 1994.
- 48) 吉野 慎一, 小山泰朗 : 楽しい笑いと慢性関節リウマチ患者. *リウマチ*, **40** : 651-658, 2000.
- 49) 吉野 慎一, 倉井年幸 : 笑いと免疫. *医学のあゆみ*, **197** : 916-917, 2001.
- 50) Dhabhar FS. : Stress-induced enhancement of cell-mediated immunity. *Ann N Y Acad Sci*, **840** : 359-372, 1998.
- 51) Dhabhar FS, McEwen BS. : Stress-induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol*, **156** : 2608-2615, 1996.
- 52) McGillis JP, Park A, Park A, Rubin-Fletcher P, et al : Stimulation of rat B-lymphocyte proliferation by corticotropin-releasing factor. *J Neurosci Res*, **23** : 346-352, 1989.
- 53) Singh VK. : Stimulatory effect of corticotropin-releasing neurohormone on human lymphocyte proliferation

- and interleukin-2 receptor expression. *J Neuroimmunol*, **23** : 257-262, 1989.
- 54) Singh VK, and Leu SJ. : Enhancing effect of corticotropin-releasing neurohormone on the production of interleukin-1 and interleukin-2. *Neurosci Lett*, **120** : 151-154, 1990.
- 55) Yang Y, Mercep M, Ware CF, et al : Fas and activation-induced Fas ligand mediate apoptosis of T cell hybridomas : inhibition of Fas ligand expression by retinoic acid and glucocorticoids. *J Exp Med*, **181** : 1673-1682, 1995.