

バイオミディア

「笑い」は笑いごとではない

大西 淳之

「笑い」に関する学術的研究は、1976年にアメリカのジャーナリストであるノーマン・カズンズが自らの難病（強直性脊椎炎）を「笑い」によって克服した体験記を論文として報告したことに始まる¹⁾。その後1989年に、パークらによって「笑い」が免疫系に作用することが初めて示された²⁾。彼らは、笑いが腫瘍免疫に重要なNK細胞の活性を上昇させること、さらにACTH (adrenocorticotrophic hormone)、コルチゾール、 β -エンドルフィンなどのストレス関連ホルモンの生体濃度を適正化することを明らかにした。笑いによる同様な効果は、わが国においても実証されており、「笑い」は統合医療分野において心身相関を利用したユーモア療法として取り上げられている³⁾。

糖尿病患者では、日々の療養生活に対するイライラや不安、恐怖といったネガティブな精神的ストレスが高血糖状態を増長し、それが糖尿病を悪化させる要因となっている。村上らのグループは、逆にポジティブなストレスは糖尿病患者の血糖値を改善できるのではないかと仮説を立て、2型糖尿病患者を対象に「笑い」の効果を検証することを試みた。その結果、「笑い」を体験した糖尿病患者では食後の血糖値上昇が有意に抑制され、その抑制効果はインスリンの作用に依存しないことを明らかにした³⁾。これは糖尿病患者における「笑い」の介入効果を科学的に実証した初めての報告である。

「笑い」には、糖尿病患者の血中プロレニン（レニン前駆体）濃度や末梢血白血球のプロレニン受容体遺伝子の発現量を改善する効果もあることがわかってきた³⁾。血圧を調節する主要なレニン-アンジオテンシン系（RA系）は糖尿病と関連することが知られており、血中のプロレニン濃度は糖尿病患者の腎症、網膜症、神経障害発症の血管病変の有効な指標でもある。一方でプロレニン受容体は、糖尿病合併症における新たな分子標的として近年注目されている。現在、プロレニン受容体には二つの主要な機能が知られている。一つは、プロレニン受容体と結合したプロレニンは酵素活性を発揮すること。二つ目は、プロレニンが結合したプロレニン受容体は独自の細胞内伝達経路を活性させることである。最近の報告

では、このプロレニン受容体を介した経路が腎症や網膜症の発症に関与し⁴⁾、また、直接的レニン阻害薬（Aliskiren）が高血圧を伴った2型糖尿病性腎症患者の腎保護作用を示すことや、種々のRA系阻害薬が腎症や網膜症などの糖尿病合併症に治療効果があることが報じられた⁵⁾。2型糖尿病患者を腎症の有無によってグループ分けし、血中のプロレニン濃度を比較した研究では、腎症を併発している糖尿病群は健常者と比べ異常なプロレニン濃度の高値を示し、腎症を併発していない糖尿病群でも健常者と比べプロレニン濃度は有意に増加していた³⁾。両糖尿病群において「笑い」はプロレニン濃度を正常値にまで有意に低下させたことから、「笑い」が糖尿病合併症の進展抑制に有効であることが示唆された。さらに糖尿病患者の末梢血白血球ではプロレニン受容体遺伝子の発現量が減少していることが見いだされ、「笑い」はこの発現量を正常範囲内に増加させる効果があることが示された。こうした結果から、白血球細胞上のプロレニン受容体の新たな機能として血中のプロレニン濃度を適正に調節することに関与しているかもしれないという仮説が提唱されている³⁾。

今回紹介した研究では漫才の鑑賞により「笑い」を誘導したが、これは数十分という非常に短い時間の一過性の効果をみたものである。漫才による「笑い」は、一時的に交感神経活動を亢進し、「笑い」の後の交感神経活動の抑制（副交感神経活動の亢進）でリラクセス効果を示すことが知られている³⁾。今後は糖尿病患者の健康面に対して長期的な「笑い」が示す効果を検討することが求められており、加えて「笑い」が思考や行動の変容について及ぼす作用とその分子メカニズムの解析にも期待が寄せられる。

- 1) Cousins, N.: *N. Engl. J. Med.*, **295**, 1458 (1976).
- 2) Berk, L. S. et al.: *Am. J. Med. Sci.*, **298**, 390 (1989).
- 3) Takimoto-Ohnishi, E. et al.: *Person. Med. Univ.*, **1**, 2 (2012).
- 4) Satofuka, S. et al.: *Diabetes*, **58**, 1625 (2009).
- 5) Parving, H. H. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **358**, 2433 (2008).