

[総説]

鍼灸刺激による免疫調節 ～現状と課題～

塚本 紀之^{1,2*}、花田 雄二²

【要 旨】

鍼灸は、主に金属製の鍼やよもぎの葉を精製したもぐさを燃焼させる灸を用いる皮膚刺激療法である。生体には様々な調節系があるが、神経系、内分泌系、免疫系はその中心となり生体の恒常性を維持する。鍼灸刺激は恒常性維持機構に働き、自然治癒力を高め治療効果をもたらすとされる。鍼灸による免疫調節の理論的根拠としては、現在のところ、免疫系の組織・器官に神経が投射していること、免疫系の細胞に神経伝達物質の受容体が発現していることがあげられる。神経系による免疫調節のメカニズムについてはようやく分子レベルで明らかになってきた。鍼灸による自然免疫系への効果としては、炎症性サイトカインの発現を誘導することや増強すること、NK細胞活性を高めることなどが示されている。他方、獲得免疫系への効果としては、末梢血中のリンパ球動態へ影響することや抗体産生を高めることなどが示されている。しかしながら、病的状態にある個体への効果についてはほとんど明らかになっていない。本総説では、鍼灸による免疫調節の現状と課題について紹介したい。

キーワード： 鍼、灸、自然免疫、獲得免疫、免疫調節

I. はじめに

約2000年前の中国で発祥した鍼灸は、朝鮮半島を経て6世紀の半ばには本邦に伝来し、日本独自の進化発展を遂げ、明治7年に医制が交付されるまで本邦の医学の一翼を担い続けた¹⁾。その後は、明治新政府の富国強兵政策の下で、医学教育を含めた衛生行政全般が西洋近代医学に基づき推進されることになった²⁾。加えて、第二次世界大戦の無条件降伏により、鍼術、灸術は、連合軍進駐軍GHQにより「不衛生で、科学的根拠がない野蛮な行為」とされ鍼灸禁止の要望が出されたことは、明治政府の漢方から西洋医学への大転換と同様、鍼灸と鍼灸師の生死を決める重大な事件であり、それこそ当時の業界人を震撼させた³⁾。また、視覚障害者の生業の仕事という位置づけがなされ、細々と鍼術、灸術の伝承のみがなされたという不遇の時代が長く続いた。一方、西洋近代医学は、実験研究を主として疫学的手法も交え、多くの核心的な発見や医療機器の改良が

なされ、不治の病とされた結核を含む感染症を制圧し、現在では腫瘍までも克服しつつある。その後、鍼灸については、1971年、アメリカのニューヨーク・タイムズ紙のレストン記者による北京での入院体験記が世界に向けて報道されたのを皮切りに、いわゆる「鍼麻醉」が大きくクローズアップされた⁴⁾。また、1987年に世界鍼灸連合が設立され、その治効根拠の解明を全世界的に推進することが始まった⁵⁾。現在、医学の世界は、感染症から生活習慣病の克服に向かう途上であり、特に予防医学を推奨する向きがあり、「未病治」という鍼灸を含めた東洋医学の理念が再びクローズアップされつつある。鍼灸は、神経・内分泌・免疫系を介して生体の恒常性を調節すると考えられており、歩みはおそいものの、その治効メカニズムが解明されつつある。そこで、ここでは、鍼灸治効の基礎となる免疫系に対して鍼灸刺激がどのような影響を示すのか、研究の現状と課題をまとめてみたい。

九州看護福祉大学 ¹大学院 看護福祉学研究科 健康支援科学専攻 ²看護福祉学部 鍼灸スポーツ学科

II. 鍼灸による免疫調節の解剖学的・生理学的根拠

鍼灸による免疫調節が可能なことを裏付ける理論的根拠は、少なくとも、第一に神経系と免疫系をつなぐ解剖学的経路が存在することである。免疫系の細胞は骨髄中に存在する多能性造血系幹細胞に由来する⁶⁾。この造血系幹細胞は一次リンパ器官である骨髄や胸腺において増殖と分化により成熟したリンパ球となり、血流を介して二次リンパ器官である脾臓やリンパ節に移住しそこで免疫反応に備える⁷⁾。リンパ系器官に自律神経が投射していることは、古くから気づかれていた⁸⁾がどのような意義があるかについては不明のままであった。その後、1980年代半ばになり、リンパ器官に自律神経が投射していることが形態学的研究より明らかにされた⁹⁾、¹⁰⁾。各リンパ器官の自律神経支配¹¹⁾についても、骨髄¹²⁾、胸腺¹³⁾、脾臓¹⁴⁾、¹⁵⁾、およびリンパ節¹⁶⁾それぞれについて形態学的な解析がなされている。一次リンパ器官、二次リンパ器官ともにアドレナリン作動性神経の投射が認められるが、コリン作動性神経は検出されない¹⁷⁾。したがって、自律神経による免疫細胞の調節は、交感神経によることが示唆されていた。しかしながら、その後解析が進み、副交感神経系による調節の分子メカニズムがあることが明らかになっている¹⁸⁾、¹⁹⁾。他方、交感神経系による調節の分子メカニズムについても、リンパ節からのT細胞の移出の制御に β 2アドレナリン受容体の活性化が必要であることが示されている²⁰⁾。

第二には、リンパ系器官に存在する免疫系細胞が、神経伝達物質に対する受容体を有することである。以前、我々は、マウスの胸腺、脾臓のリンパ球サブセットにおける神経ペプチドの受容体の発現について、神経ペプチドを蛍光標識して細胞表面受容体への結合と免疫系細胞のマーカー抗体を用いた二重蛍光抗体法（フローサイトメトリー）により解析を行った²¹⁾。その結果、エンケファリン、 β エンドルフィン、サブスタンスPが、胸腺、脾臓の免疫系細胞に発現していることを明らかにした。当時は、オピオイドレセプターに対するモノクローナル抗体さえも開発されていなかったが、実験技術の進歩とともに、遺伝子改変マウスが作成されるようになり、

gain of function、loss of function ともに可能となっており、現在では、オピオイド受容体の遺伝子欠損マウスが多種、利用できるようになっている²²⁾。 μ オピオイド受容体の遺伝子欠損マウスでは、正常状態の免疫系には異常が認められないが、このマウスにモルヒネ投与を続けるとリンパ系臓器萎縮を誘発し、胸腺におけるCD4⁺CD8⁺細胞（DP細胞）の比率を減少させることが明らかにされている²³⁾。また、マクロファージの食作用やTNF α の分泌に影響すること²⁴⁾が示されている。一方、 κ オピオイド受容体の遺伝子欠損マウスでは、DP細胞のわずかな増加と、胸腺細胞数およびCD4⁺細胞の割合の緩やかな減少、抗原キーホールリンパットヘモシアニン（KLH）で免疫した場合、野生型マウスと比較して、このマウスでは有意に高いレベルの抗原特異的総Ig、IgM、IgG1およびIgG2a抗体を産生したことが示されている²⁵⁾。 δ オピオイド受容体の遺伝子欠損マウスでは、胸腺でのT細胞の負の選択に関わることが示唆されている²⁶⁾。さらに、最近、 μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体の三重遺伝子欠損マウスが作成され、このマウスでは、胸腺や脾臓の免疫細胞の分布やT細胞の増殖能には影響がないものの、IL-2やIFN γ などの細胞性免疫を活性化するサイトカインの産生が低く、IL-4やIL-10などの体液性免疫にかかわるサイトカイン産生が高いことが示され、 μ 、 κ 、 δ オピオイド受容体の生理的機能として細胞性免疫にシフトさせる働きがあることが示唆されている²⁷⁾。

鍼灸刺激において、刺鍼部位や施灸部位には、紅斑（フレア）が出現する²⁸⁾ことがある。これは、侵害刺激による軸索反射によりサブスタンスPが神経末端より分泌され、皮膚の毛細血管に作用することにより起こる神経原性炎症である。我々は、以前、サブスタンスPを蛍光標識して、胸腺および脾臓細胞に対する結合実験を行ったところ、胸腺細胞では、ほとんどの細胞にサブスタンスPレセプター（SP-R）が発現しており、脾臓ではIgM⁺B細胞の78%、CD45R⁺B細胞の75%がSP-Rを発現することを明らかにした²¹⁾。その後、SP-Rは胸腺の皮質-髄質境界領域により強く発現していることが示されている²⁹⁾。SP-Rは、タキキニン受容体ファミリー（NK1、NK2、NK3）の一つNK1であり、SPはNK1に高い親和性を持っている³⁰⁾。機能的には、SP

は *in vitro* の実験でリンパ系細胞に対する活性化作用を有しており免疫細胞全般に対して促進的に働くことが示唆されている^{31), 32), 33), 34), 35)}。加えて、SP については、炎症の調節に関わる報告³⁶⁾が多く、自然免疫系の調節に深く関わるのが強く示唆される。サブスタンス P の受容体である NK1 の遺伝子欠損マウスも作成され³⁷⁾、2 型単純ヘルペスウイルスに対する感染抵抗性に寄与することが示唆されている。しかしながら、胸腺や脾臓などのリンパ器官でどのような影響があるかは報告が見られない。

Ⅲ. 鍼灸による免疫調節～自然免疫～

我々は、これまでに鍼灸による免疫調節を解析するにあたり、主として正常な免疫系への効果について検討してきた。鍼灸による刺激は、侵害刺激であり、鍼による微小な組織損傷、灸による熱刺激による非常に軽度な火傷と考えられる。病理学的には、炎症は、発赤、熱感、腫脹、疼痛、機能障害の 5 つの徴候と定義されている。しかしながら、鍼灸による刺激は、これらのいずれの徴候も生体にとってはマイルドなものであり、病理学でいう完全な炎症ではないと考えられる。ここに、鍼灸刺激の特殊性が存在すると思われる。

免疫系は、自然免疫系と獲得免疫系に大きく分類され、それぞれ、細胞性因子と体液性因子より構成されている。自然免疫系の体液性因子には、補体をはじめとして、急性期タンパクやディフェンシンなどの防御因子および炎症性サイトカインである IL-1 や IL-6、TNF- α などがある。我々は、鍼灸による急性反応として炎症性サイトカインの産生について検討したところ、鍼刺激によりヒト³⁸⁾、マウス³⁹⁾においてインターロイキン 6 (IL-6) の産生誘導や IFN γ の産生が起こることを示した。また、灸刺激により血管透過性の亢進⁴⁰⁾や血小板反応性の亢進⁴¹⁾が起こることが示されている。灸刺激の効果については我々もマウスを用いて、炎症性サイトカインの遺伝子発現について解析を行った⁴²⁾。その結果、皮膚において IL-1、IL-6、TNF α 、IFN α の発現が増強、脾臓においては加えて IL-15 の発現増強が認められた。これらの結果は灸刺激によりヘルパー T 細胞ではなく、マクロファージや樹状細胞など自然免疫系の細胞を介してサイトカイン産生が

起こることを示している。

一方、ウイルス感染の早期に対応することで知られる自然免疫系の細胞因子である NK 細胞に対する鍼刺激の効果については、ヒト⁴³⁾およびマウス⁴⁴⁾において解析が行われており、いずれも刺激後 NK 活性が増強する結果が示されている。東洋医学では、「未病治」という概念があるが、生体防御という観点からすると、病原微生物などの異物侵入に対して警告信号の引き金となる炎症性サイトカインを鍼灸刺激が誘導し、ウイルス感染の早期防御に関わる NK 細胞活性を増強できるということは、正常状態であっても、鍼灸刺激により異物排除の予防的状态を誘導できるかもしれないという点で非常に興味深い。

最近、我々は、マウスの I 型単純ヘルペスウイルス (HSV-1) 感染の系を用いて灸刺激の感染予防効果を検討したところ、IFN γ や IL-12p40 といった NK 細胞の活性化因子を介して HSV-1 感染抵抗が誘導される⁴²⁾ということを示している。

Ⅳ. 鍼灸による免疫調節～獲得免疫～

獲得免疫系は細胞性因子として胸腺で産生される T 細胞、骨髄で産生される B 細胞などのリンパ球があり、液性因子としては B 細胞より産生される抗体がある。鍼刺激によるヒト末梢血中でのリンパ球動態の検討については、黒野⁴⁵⁾や渡邊⁴⁶⁾らが鍼刺激前後の変化について解析をしているが、条件も異なるためか、一定の見解が得られていない。我々も、刺激強度を一定にした条件で検討するために鍼通電刺激を用いて検討を行ったが、末梢血のリンパ球サブセットに対して同様の影響を与えるのではなく、細胞の種類によって割合の増加するものもあれば、減少するものもあった⁴⁷⁾。リンパ球の機能に対しては、マイトジェン (非特異的活性化因子) に対する反応が増大すること^{48), 49), 50)}や抗体産生の増強^{51), 52)}や抑制⁵³⁾、遅延型過敏症反応の増強⁵⁴⁾や抑制⁵⁵⁾などの報告がある。鍼灸刺激後の個体より調製したリンパ球を使用して解析しているために、何らかのバイアスがかかった可能性もあり、慎重な評価が必要である。

鍼刺激や灸刺激の刺激局所においては、前述のように知覚神経終末より軸索反射により SP やカルシ

トニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が放出され⁵⁶⁾、フレアとよばれる紅斑が出現する。皮膚においては抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞やケラチノサイト、 $\gamma\delta$ 型 T 細胞、肥満細胞などが分布し、外来抗原の侵入に常に備えている^{57), 58)}。CGRP は血管拡張作用を有する神経ペプチドであり、ランゲルハンス細胞の抗原提示能を抑制することが示されている⁵⁹⁾。最近、CGRP の受容体を構成するタンパクである RAMP1 の遺伝子を欠損したマウスが作成され⁶⁰⁾、CGRP がランゲルハンス細胞の遊走を調節すること、ヘルパー T 細胞の IFN γ の産生を調節することにより接触性過敏反応を調節することが示されている⁶¹⁾。したがって、CGRP は細胞性免疫においてヘルパー T 細胞のバランスを I 型から II 型にシフトさせる役割があるということになり、アレルギーを増悪する因子であるということになってしまふ。この結果を鍼灸刺激により CGRP が放出されるということに結びつけるとすれば、鍼灸刺激によりアレルギーが増悪されるという仮説が成立することになる。以前、篠原らは患者の病態によって同じ治療をしても免疫反応が異なることや高齢者の活動の違いによっても鍼灸の免疫系への効果が異なること⁶²⁾を指摘している。したがって、正常状態のヒトやマウスへの鍼灸刺激の効果が必ずしも病的状態のヒトに同じ効果をもたらさない可能性があり、臨床研究において実際に患者に対して鍼灸の免疫系への効果があるかどうかの症例集積が今後重要となる。

V. おわりに

鍼灸の免疫系への効果についての研究は、免疫学の基礎研究をベースとして行われてきた。免疫学は初期には生化学的実験手法、続いて遺伝子工学的技術を中心とした分子生物学的実験手法を用い、さらに、生きた試験管とも呼ばれる遺伝子改変マウスを利用することを取り入れ、常に最先端の実験技術を導入し発展してきた。神経系による免疫の調節に関しても、最近10年間の進歩は目覚ましいものがあるものの、鍼灸研究に関してはそれらをまだまだ取り入れて発展していないという現状がある。感染症などの単一の原因により発症する疾病については、遺伝子改変技術のような手法でも対応できたが、今や生活習慣病という多因子が複雑に絡み合っ

てる疾病が蔓延する世の中になり、これまでの手法では対応できなくなりつつある。したがって、病気に対しては予防医学が重要視されてきている。鍼灸の刺激は、個体の状態によってあるときは促進的にあるときは抑制的に効果を示すということが経験的に知られている。それは、現代科学の視点からすれば、非常にミステリアスな反応である。Evidenced based Medicine (EBM) の観点からも鍼灸による免疫調節を理解するためには、今後ますます臨床研究の側面からの展開が非常に重要になると思われる。最近、約30年ぶりに世界保健機関 (WHO) が国際疾病分類の第11回改訂版 (ICD-11) を公表した⁶³⁾。その中で、新たに「伝統医学の病態 - モジュール I」が追加されたことは、2006年に公表された経穴部位の国際標準化⁶⁴⁾とともに、鍼灸による免疫調節の解明のみならず、鍼灸の治効メカニズム解明の推進に大きく寄与することになるだろう。

【文献】

- 1) 形井秀一. 日本鍼灸の歴史. 全日本鍼灸学会雑誌. 2012 ; 62 : 12-28.
- 2) 厚生省医務局編. 「医制百年史 記述編」ぎょうせい. 1976 ; 14.
- 3) 日本鍼灸師会編. 日鍼会50周年記念誌 日本鍼灸師会50年の歩み. 2000 ; 35-39.
- 4) John H. Ferguson. NIH Concensus Conference and Beyond. 全日本鍼灸学会雑誌. 1999 ; 49 : 369-374.
- 5) Yi Zhuang. Et al. History of Acupuncture research. Int. Rev. of Neurobiol. 2013 ; 111 : 1-23.
- 6) Yu VW, Scadden DT. : Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche. Curr Top Dev Biol. 2016 ; 118 : 21-44.
- 7) Gordon MacPherson G. and Austyn Jon. : Exploring Immunology : Concepts and Evidence. 2012 ; 9-11. Wiley-Blackwell.
- 8) Calvo W. The innervation of the bone marrow in laboratory animals. Am J Anat. 1968 ; 123 : 315-328.
- 9) Felten, D.L., et al. : Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue. J Immunol. 1985 ; 135 : 755s-765s.

- 10) Felten DL, Felten SY, Bellinger DL et al. : Noradrenergic sympathetic Neural interactions with the immune system : Structure and function. *Immunol Rev.* 1987 ; 100 : 225-260.
- 11) Mignini F, Streccioni V, Amenta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2003 ; 23 : 1-25.
- 12) Bulloch K. : Neuroanatomy of lymphoid tissue : A review. *Neural Modulation of Immunity.* Raven Press. 1985 ; 111-141.
- 13) Bulloch K., Pomerantz W. : Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wildtype and nude mice. *J. Comp. Neurol.* 1984 ; 228 : 57-58.
- 14) Besedovsky HO, del Rey A, Sorkin E et al. : Immunoregulation mediated by the sympathetic Nervous system. *Cell Immuno.* 1979 ; 148 : 346-355.
- 15) Hall NR, McClure JE, Hu SK, Tare NS, Seals CM, Goldstein AL. : Effects of 6-hydroxydopamine upon primary and secondary thymus dependent immune responses. *Immunopharmacology.* 1982 ; 5 : 39-48.
- 16) Felten SY, Felten DL, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowka JA, Livnat S. : Noradrenergic sympathetic innervation of lymphoid organs. *Prog Allergy.* 1988 ; 43 : 14-36
- 17) Nance, D.M., et al. : Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun.* 2007 ; 21 : 736-745.
- 18) Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol.* 2012 ; 30 : 313-335.
- 19) Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009 ; 9 : 418-428.
- 20) Nakai A, Hayano Y, Furuta F, Noda M, Suzuki K. Control of lymphocyte egress from lymph nodes through β 2-adrenergic receptors. *J Exp Med.* 2014 ; 211 : 2583-2598.
- 21) 雨貝 孝, 近藤裕一, 酒井ゆうこ, 塚本紀之, 村山祐一郎, 熊本賢三, 松浦忠夫. : 神経系及び神経ペプチドの免疫系への関与. *明治鍼灸医学.* 1990 ; 6 : 11-21.
- 22) Charbogne P, Kieffer BL, Befort K. 15 years of genetic approaches in vivo for addiction research : Opioid receptor and peptide gene knockout in mouse models of drug abuse. *Neuropharmacology.* 2014 ; 76 Pt B : 204-217.
- 23) Gavériaux-Ruff C1, Matthes HW, Peluso J, Kieffer BL. : Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 ; 95 : 6326-6330.
- 24) Roy S, Barke RA, Loh HH. MU-opioid receptor-knockout mice : role of mu-opioid receptor in morphine mediated immune functions. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998 ; 61 : 190-194.
- 25) Gavériaux-Ruff C1, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL. Enhanced humoral response in kappa-opioid receptor knockout mice. *J Neuroimmunol.* 2003 ; 134 : 72-81.
- 26) McCarthy LE, Nitsche JF, Pintar JE, Rogers TJ. The delta-opioid receptor participates in T-cell development by promoting negative selection. *J Neuroimmunol.* 2004 ; 153 : 91-98.
- 27) Karaji AG, Reiss D, Matifas A, Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Influence of endogenous opioid systems on T lymphocytes as assessed by the knockout of mu, delta and kappa opioid receptors. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2011 ; 6 : 608-616.
- 28) 熊澤 孝朗. 生体の防御機構と鍼灸医学～生体の警告信号・防御系としてのポリモーダル受容器の働き～. *全日本鍼灸学会雑誌.* 1992 ; 42 : 220-227.
- 29) Jurjus AR, More N, Walsh RJ. Distribution of substance P positive cells and nerve fibers in the rat thymus. *J Neuroimmunol.* 1998 ; 90 : 143-148.
- 30) Nakanishi S. Mammalian tachykinin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1991 ; 14 : 123-136.
- 31) Payan DG, Brewster DR, Goetzl EJ. Specific stimulation of human T lymphocytes by substance P. *J Immunol.* 1983 ; 131 : 1613-

- 1615.
- 32) Staniszc AM, Befus D, Bienenstock J. Differential effects of vasoactive intestinal peptide, substance P, and somatostatin on immunoglobulin synthesis and proliferations by lymphocytes from Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, and spleen. *J Immunol.* 1986 ; 136 : 152-156.
- 33) Ansel JC, Brown JR, Payan DG, Brown MA. Substance P selectively activates TNF-alpha gene expression in murine mast cells. *J Immunol.*1993 ; 150 : 4478-4485.
- 34) Raap M, Rüdrieh U, Ständer S, Gehring M, Kapp A, Raap U. Substance P activates human eosinophils. *Exp Dermatol.* 2015 ; 24 : 557-559.
- 35) Sun J, Ramnath RD, Bhatia M. Neuropeptide substance P upregulates chemokine and chemokine receptor expression in primary mouse neutrophils. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 ; 293 : C696-704.
- 36) Suvas S. : Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol.* 2017 ; 199 : 1543-1552.
- 37) Svensson A, Kaim J, Mallard C, Olsson A, Brodin E, Hökfelt T, Eriksson K. Neurokinin 1 receptor signaling affects the local innate immune defense against genital herpes virus infection. *J Immunol.* 2005 ; 175 : 6802-6811.
- 38) 水沼国男, 渡邊勝之, 林田一志, 北小路博司, 塚本紀之, 糸井マナミ, 雨貝孝. ヒトでの鍼刺激によるインターロイキン6の産生. *明治鍼灸医学.* 1996 ; 19 : 57-61.
- 39) 塚本紀之, 林田一志, 糸井マナミ, 雨貝孝. マウスへの鍼灸刺激およびストレス刺激によるインターロイキン6の産生誘導. *明治鍼灸医学.* 1996 ; 19 : 63-74.
- 40) Okazaki M, Sakamoto H, Suzuki M, Oguchi K. Effects of single and multiple moxibustions on activity of platelet function, blood coagulation and fibrinolysis in mice. *Am J Chin Med.* 1990 ; 18 : 77-85.
- 41) Okazaki M, Aizawa S, Yamauchi M, Oguchi K. Effects of single moxibustion on cutaneous blood vessel and microvascular permeability in mice. *Am J Chin Med.* 1990 ; 18 : 121-130.
- 42) Takayama Y, Itoi M, Hamahashi T, Tsukamoto N, Mori K, Morishita D, Wada K, Amagai T. Moxibustion activates host defense against herpes simplex virus type I through augmentation of cytokine production. *Microbiol Immunol.* 2010 ; 54 : 551-557.
- 43) 渡邊勝之, 篠原昭二, 水沼国男, 林田一志, 糸井マナミ, 近藤裕一, 雨貝孝. 鍼刺激がヒト末梢血NK活性及びNK細胞サブセットに及ぼす影響. *明治鍼灸医学.* 1994 ; 14 : 37-43.
- 44) Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J, Guo S, Sahara M, Hisamitsu T. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol.* 1998 ; 90 : 176-186.
- 45) 黒野保三, 石神龍代, 堀 茂, 渡 仲三, 松本美富士. 鍼刺激のヒト免疫反応系に与える影響 (V) 特に単クローン性抗体を用いた Laser Flow Cytometry による解析. *全日本鍼灸学会雑誌.* 1986 ; 36 : 95-101.
- 46) 渡邊勝之, 甲田久士, 岩昌弘ら. 鍼刺激が及ぼす生体免疫学的パラメータについて. *明治鍼灸医学.* 1990 ; 6 : 97-102.
- 47) 塚本紀之, 浅井福太郎, 中井さち子. 鍼通電刺激によるヒト末梢血中免疫細胞動態への影響. *日本衛生学会雑誌.* 2015 ; 70 : S228.
- 48) Zhao JC, Liu WG. Relationship between acupuncture-induced immunity and the regulation of central neurotransmitters in th rabbit : I. Effect of central catecholaminergic neurons in regulating acupuncture-induced immune function. *Acupunct Electrother Res.* 1988 ; 13 : 79-85.
- 49) Zhao JC, Liu WQ. Relationship between acupuncture-induced immunity and the regulation of central neurotransmitter system in rabbits--II. Effect of the endogenous opioid peptides on the regulation of acupuncture-induced immune reaction. *Acupunct Electrother Res.* 1989 ; 14 : 1-7.
- 50) Hau DM, Wu JC, Chang YH, Hwang JT. Effects

- of moxibustion on cellular immunocompetence of gamma-irradiated mice. *Am J Chin Med.* 1989 ; 17 : 157-163.
- 51) Fujiwara R, Tong ZG, Matsuoka H, Shibata H, Iwamoto M, Yokoyama MM. Effects of acupuncture on immune response in mice. *Int J Neurosci.* 1991 ; 57 : 141-150.
- 52) Hideaki W, Tatsuya H, Shogo M, Naruto Y, Hideaki T, Yoichi M, Yoshihiro O, Kazuo U, Hidenori T. Effect of 100 Hz electroacupuncture on salivary immunoglobulin A and the autonomic nervous system. *Acupunct Med.* 2015 ; 33 : 451-456.
- 53) Sakic B, Kojic L, Jankovic BD, Skokljec A. Electro-acupuncture modifies humoral immune response in the rat. *Acupunct Electrother Res.* 1989 ; 14 : 115-120.
- 54) 黒野保三, 石神龍代, 渡 仲三, 松本美富士. 鍼刺激のヒト免疫反応系に与える影響 (IV) 特に *in vivo* の細胞性免疫能の検討. 全日本鍼灸学会雑誌. 1984 ; 34 : 23-27.
- 55) Tohya K, Mastrogiovanni F, Sugata R, Ohnishi M, Kuroiwa K, Toda S, Kimura M, Kawamata J. Suppression of the DTH reaction in mice by means of moxibustion at electro-permeable points. *Am J Chin Med.* 1989 ; 17 : 139-144.
- 56) Kashiba H, Ueda Y. Acupuncture to the skin induces release of substance P and calcitonin gene-related peptide from peripheral terminals of primary sensory neurons in the rat. *Am J Chin Med.* 1991 ; 19 : 189-197.
- 57) Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system : progress in cutaneous biology. *Immunol Today.* 1993 ; 14 : 75-78.
- 58) Abdallah F, Mijouin L, Pichon C. Skin Immune Landscape : Inside and Outside the Organism. *Mediators Inflamm.* 2017 ; 2017 : 5095293. doi : 10.1155/2017/5095293.
- 59) Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, Asahina A, Granstein RD. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature.* 1993 ; 363 : 159-163.
- 60) Yoshikawa R, Mikami N, Otani I, Kishimoto T, Nishioka S, Hashimoto N, Miyagi Y, Takuma Y, Sueda K, Fukada S, Yamamoto H, Tsujikawa K. Suppression of ovalbumin-induced allergic diarrhea by diminished intestinal peristalsis in RAMP1-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 ; 410 : 389-393.
- 61) Mikami N, Matsushita H, Kato T, Kawasaki R, Sawazaki T, Kishimoto T, Ogitani Y, Watanabe K, Miyagi Y, Sueda K, Fukada S, Yamamoto H, Tsujikawa K. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity : effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol.* 2011 ; 186 : 6886-6893.
- 62) 篠原昭二, 田口辰樹, 咲田雅一. 臨床に即した鍼灸免疫研究の必要性 - 生体の感受性, 病態, 刺激の種類によって反応性は異なる - 全日本鍼灸学会雑誌. 2002 ; 52 : 19-23.
- 63) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11) (<https://www.who.int/health-topics/international-classification-of-diseases>) 2019年8月8日 アクセス
- 64) 形井秀一, 篠原昭二, 坂口俊二, 浦山久嗣, 河原保裕, 香取俊光, 小林健二. WHO 経穴部位国際標準化の経緯と今後. 全日本鍼灸学会雑誌. 2007 ; 57 : 576-586.

[Review]

Immune regulation by acupuncture stimulation – Current topics and future –

Noriyuki Tsukamoto^{1,2}, Yuji Hanada²

¹Department of Health Science, Graduate School of Nursing and Social Welfare

*²Department of Acupuncture, Moxibustion and Exercises, Faculty of Nursing and Social Welfare
Kyushu University of Nursing and Social welfare*

[Abstract]

Acupuncture is a treatment that gives noxious stimuli such as pain and heat to the skin and adjusts physical conditions through nerves. The nervous, endocrine, and immune systems are the central regulatory systems that maintain homeostasis in the living body. Acupuncture stimulation works on the homeostatic maintenance and is believed to increase natural healing power and create a therapeutic effect. The rationale of immunomodulation by acupuncture is that nerves project to tissues and organs in the immune system and receptors for neurotransmitters are expressed on the cell surface of the immune system. Recently, the mechanism of immune regulation by the nervous system has been gradually clarified at the molecular level. Acupuncture has been reported to affect the innate immune system by inducing or enhancing the expression of inflammatory cytokines and enhancing natural killer cell activity. Moreover, acupuncture has been shown to affect the acquired immunity by affecting the lymphocyte dynamics in peripheral blood and enhancing antibody production. However, little is known about the effects it has on patients. This review will introduce the current status and issues of research on immune regulation by acupuncture.

Keywords: *acupuncture, moxibustion, innate immunity, acquired immunity, immunoregulation*