

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

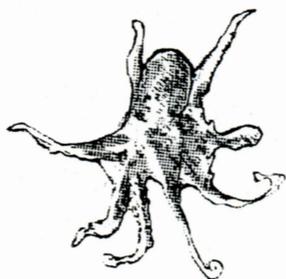
クリニシャン (1994.06) 41巻6号:570～575.

サイトカインと臓器相関

上原 聡

サイトカインと臓器相関

種々の疾病の病因や病態への関与が分かってきたサイトカイン
IL-1をめぐって新概念「免疫-脳-胃腸」軸からのアプローチ



上原 聡

はじめに

サイトカインは抗原刺激を受けた免疫担当細胞から放出される液性因子を指し、主として免疫調節因子として研究されてきた。しかし、近年の遺伝子工学の進歩により、遺伝子組換え技術で量産されるサイトカインを用いての研究が可能になるにつれ、サイトカインが免疫系以外の細胞でも産生されること、および多臓器に対して様々な免疫学的作用を発揮することが明らかになってきた。そして、サイトカインが種々の疾病の病因や病態生理に深く関与していることが分かってきた。それは消化器の領域でも例外ではなく、サイトカインの消化器疾患に及ぼす影響が解明されつつある。ここでは、この種の研究がとくに進んでいるサイトカインのインターロイキン-1 (IL-1) を取り上げて、消化器を中心とした臓器相関の観点からIL-1の作用について述べる。

インターロイキン-1とストレス反応

ストレス学における近年の大きな進歩として、神経内分泌系（脳）と免疫系（生体防御系）との間に存在する相互機構の発見が挙げられよう。すなわち、神経内分泌系で産生される脳ホルモンが免疫機能を調節すること、逆に免疫系で産生されるサイトカインが中枢神経系に影響を及ぼすことが明らかにされたことである。これらの研究成果は「免疫神経内分泌学」や「精神神経免疫学」と呼ばれる学際的な新しい学問領域を拓き、「病は氣から」という諺を科学的に解き明かすための糸口を与えたといえる。

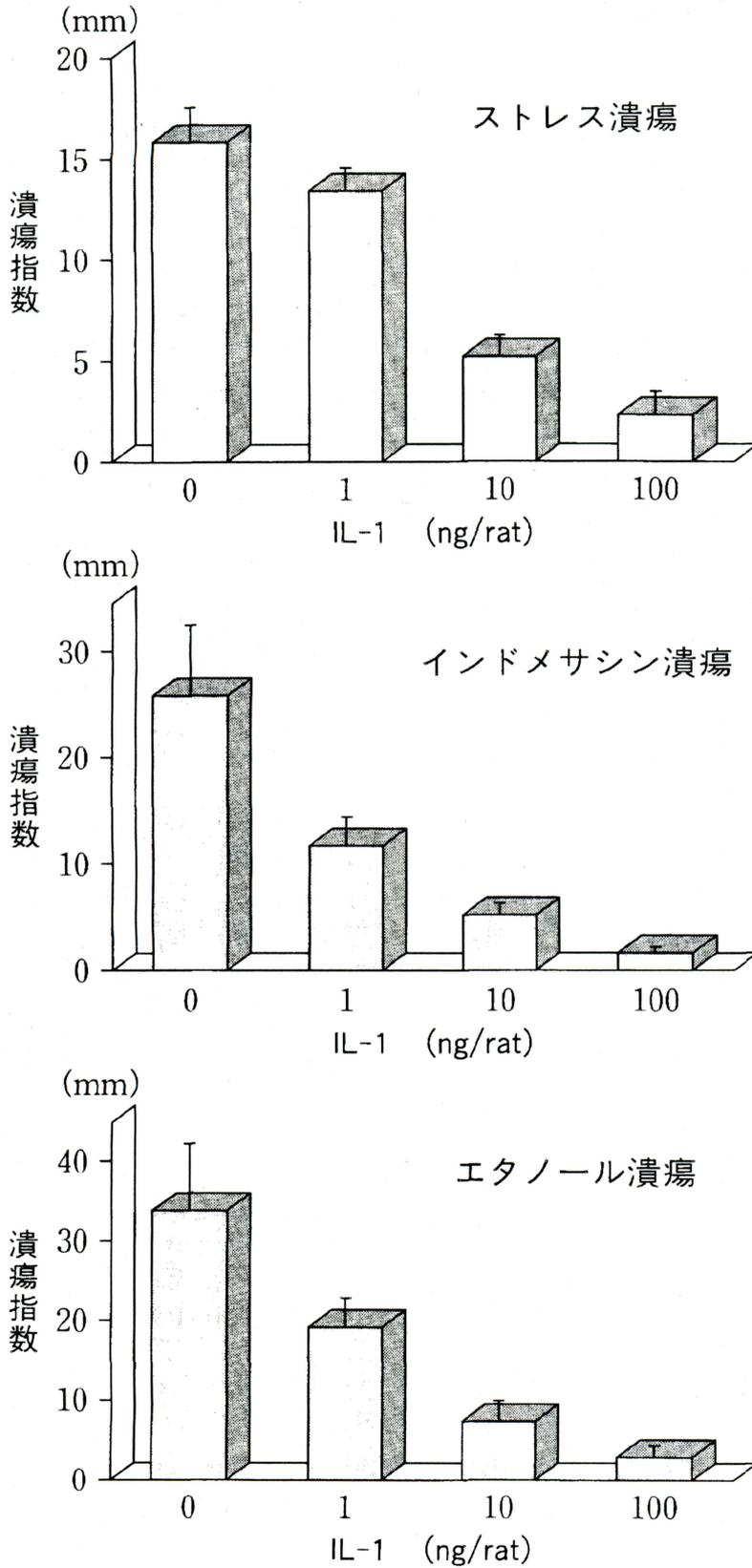
さて、一九八七年にIL-1がストレス反応の中軸を成す「視床下部-下垂体-副腎皮質系」を賦活化することが報告され、サイトカインとストレス反応との相互作用が明らかにされた¹⁾。すなわち、IL-1は脳内の視床下部に存在するACTH放出因子（CRF）ニューロンを刺激してCRF分泌を高め、次に下垂体からのACTH分泌を

亢進させ、最終的には副腎からのコルチゾルの分泌を増やすことが分かった。さらに、副腎皮質ホルモンが免疫細胞におけるIL-1産生を抑制することが見出され、IL-1と「視床下部-下垂体-副腎皮質系」との間には負のフィードバック調節機構の存在する可能性が提唱されている²⁾。この連絡機構の病態生理学的意義の解明は今後の興味深い研究課題の一つであるが、この系が免疫系の過剰反応を抑える働きをしている可能性が推測される。事実、慢性甲状腺炎の動物モデルでは、IL-1と「視床下部-下垂体-副腎皮質系」との連絡機構に異常が存在し、これが自己免疫機序の発現に深く関与していると報告されている。

インターロイキン-1と胃潰瘍

筆者はIL-1の免疫神経内分泌学的研究を進める中で、IL-1が強力な抗潰瘍作用および胃分泌・胃運動抑制効果を発揮することを見出した³⁾⁴⁾。これは、サイトカインが消化性潰瘍の病態に関与

① IL-1 の抗潰瘍作用 (中枢投与)



していることを示すと同時に、生体内で抗潰瘍薬が産生されることを意味するわけで、潰瘍治療を考える上で興味深い知見といえよう。以下、データの一端を提示する。

図①は実験潰瘍モデルにおけるIL-1の効果を示している。IL-1は、ストレス潰瘍ばかり

でなく、非ステロイド系抗炎症剤やエタノールと
いった薬剤性の胃粘膜傷害に対しても、強力な胃
粘膜保護作用を発揮することが分かった。次に、
IL-1の抗潰瘍作用のメカニズムを検討するた
めに、潰瘍発症における代表的な攻撃因子である
胃酸分泌と胃運動に及ぼすIL-1の効果を検討
した。その結果、IL-1の潰瘍作用の発現メカ
ニズムにはIL-1の持つ攻撃因子（胃酸分泌と
胃運動）に対する抑制作用が大きな役割を果たし
ていると考えられた。しかし、エタノール潰瘍モ
デルにおけるIL-1のサイトプロテクション作
用は、胃酸分泌や胃運動だけでは説明できず、I
L-1の胃内プロスタグランジンの産生などに及
ぼす影響についても検討する必要がある。
いずれにしても、IL-1が強力な抗潰瘍作用
を有するということは、今まで顧みられることの
なかった免疫系も、胃・十二指腸潰瘍の病態に関
与することを示唆している。

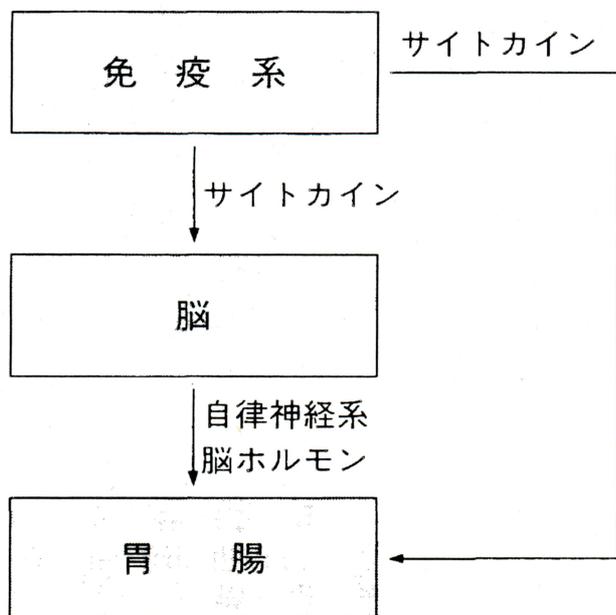
インターロイキン-1と炎症性腸疾患

一方、IL-1は炎症の重要なメディエーター
としても知られている。最近、炎症性腸疾患の動
物モデルや実際の患者において、腸粘膜局所のI
L-1産生の増加していることが報告され、潰瘍
性大腸炎やクローン病の発症・増悪にIL-1の
関与している可能性が指摘されている。さらに、
IL-1受容体拮抗剤の投与により、兔の免疫腸
炎の発症や進展が抑え得ることが明らかにされ、
IL-1受容体拮抗剤の炎症性腸疾患治療薬とし
ての臨床応用が示唆されている⁵⁾。

「免疫-脳-胃腸」軸

IL-1の抗潰瘍作用は、IL-1を脳内へ投
与しても、末梢へ投与しても観察されるが、中枢
投与の場合は末梢投与と比較して、約一〇〇分の
一の用量で同等の生物活性が発現する。したがっ
て、IL-1の作用部位としては、中枢神経系と
末梢組織（胃）の両方が考えられる。これらの結

② 「免疫-脳-胃腸」軸



果に基づき、筆者は「免疫-脳-胃腸」軸(図②)という新しい臓器相関軸の存在を提唱している。⁶⁾すなわち、免疫系で産生されるサイトカインが中枢神経系へ作用し、脳ホルモンや自律神経系を介して胃機能を調節するルートと、サイトカインが

直接的に消化器系へ作用するルートを想定している。

おわりに

以上、IL-1の消化器を中心とした他臓器作用について概説した。つまり、IL-1が免疫系ばかりでなく、中枢神経系、そして消化管に対して種々の作用を持つことを示した。とりわけ、IL-1の消化管疾患(胃潰瘍と炎症性腸疾患)に及ぼす効果の違いに注目される。すなわち、IL-1の抗潰瘍作用は生体にとって明らかに有利な作用であるのに対して、炎症性腸疾患ではIL-1がむしろ有害因子として作用するわけで、これはIL-1の持つ二面性を示すものである。つまり、消化管に対するIL-1の作用は「ジキル」と「ハイド」といえよう。このIL-1の二面性は、上部消化管と下部消化管という違いによるものなのか、あるいはIL-1の全身効果と局所効果の差異を反映しているのかは興味深い問題であ

り、今後の研究に期待したい。

いずれにしても、消化管疾患の発症機序や病態生理を解明していくうえで、「免疫-脳-胃腸」軸という臓器相関軸からのアプローチが新たなインパクトをもたらすものと確信する。

(旭川医科大学 内科学)

文献

- ① Uehara, A., Gottschall, P. E., Dahl, R. R. and Arimura, A.: Interleukin - 1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin-releasing factor. *Endocrinology*, 121, 1580~1582(1987)
- ② Uehara, A., Kohda, H., Sekiya, C., Takasugi, Y. and Namiki, M.: Inhibition of interleukin-1 beta release from cultured human peripheral blood mononuclear cells by prednisolone. *Experientia*, 45, 166~167(1989)
- ③ Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S., Takasugi, Y. and Namiki, M.: Interleukin-1 : a cytokine that has potent gastric antisecretory and antiulcer

actions via the central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 585~590(1990)

- ④ Uehara, A., Okumura, T., Sekiya, C., Okamura, K., Takasugi, Y. and Namiki, M.: Interleukin - 1 inhibits the secretion of gastric acid in rats : possible involvement of prostaglandin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 162, 1578~1584(1989)
- ⑤ Cominell, F., Nast, C. C., Duchini, A. and Lee, M.: Recombinant interleukin - 1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology*, 103, 65~71(1992)
- ⑥ Uehara, A. and Namiki, M.: Immunopathology of ulcer disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 697, 260~268 (1993)

