

AMCoR

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

クリニシアン (1992.12) 39巻11～12号:1053～1058.

ストレスと胃病変 ストレスが関与する病態生理
ストレスと免疫

上原 聡、並木正義

ストレスが関与する病態生理

ストレスと免疫

上原 聡
並木 正義*

はじめに

近年の研究により、免疫系と中枢神経系との間に、サイトカインや自律神経系・脳ホルモンを介した相互連絡機構の存在することが明らかになってきた。この一環として、筆者らはここ数年来、ストレス研究における新しい方向性を見出すことを目指して、いわゆる免疫神経内分泌学的研究を精力的に展開してきた¹⁾。とくに、「免疫—脳—胃腸」軸の存在を提唱し、ストレスが消化器系に及ぼす影響について、免疫系を含めた臓器相関の観点から追究している²⁾³⁾。

ここでは、サイトカインのインターロイキン—

1 (IL-1) の作用を中心に、ストレス潰瘍の病態・病因と免疫系との関連について述べる。

IL-1の胃酸分泌・胃運動に及ぼす影響

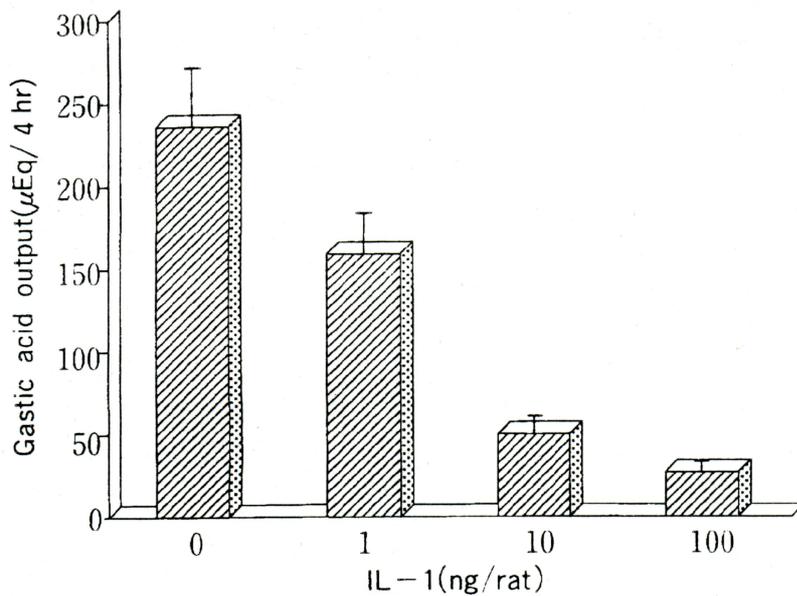
サイトカインは抗原刺激を受けた免疫担当細胞から放出される液性因子を指し、主として免疫系の調節因子として研究されてきた。しかし、近年における遺伝子工学の進歩により、遺伝子組換え技術で量産されるサイトカインを用いての研究が可能になるにつれ、サイトカインが免疫系以外の種々の細胞でも産生されること、また様々な免疫学的生物活性を有することが明らかとなってきた。

た。

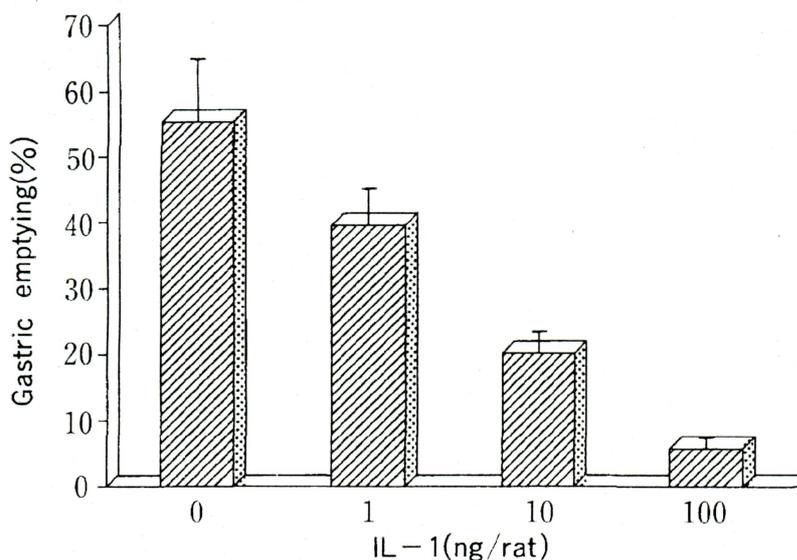
IL-1も本来の免疫調節作用の他に、種々の中枢神経作用を持つことが分かってきている。とくに筆者らは、IL-1の消化器機能に及ぼす作用について多角的に検討してきた²⁾⁵⁾。

まず初めに、IL-1の胃酸分泌および胃運動

① IL-1の胃酸分泌へ及ぼす影響

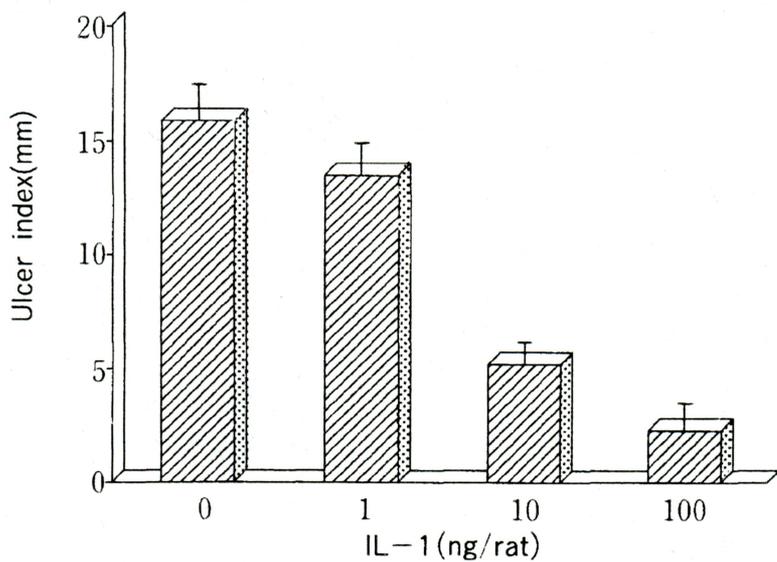


② IL-1の胃排出へ及ぼす影響



に及ぼす影響について述べる。図①は種々の濃度のIL-1をラットの側脳室内へ投与したときの胃酸分泌量を示している。IL-1の投与によって、胃酸分泌は用量依存性に抑制された。しかも、 1 ng/rat という微量のIL-1により、有意の胃酸分泌抑制がみられた。同様に、IL-1は胃排出

③ IL-1のストレス潰瘍に及ぼす影響



に対する抑制効果を持つことも判明した(図②)。すなわち、IL-1は中枢神経系を介する強力な胃酸分泌・胃運動の抑制作用を有することが明らかとなった。胃機能の中枢神経性調節に種々の神経ペプチドホルモンが関わっていることが知られているが、以上の結果は、胃機能の中枢調節に

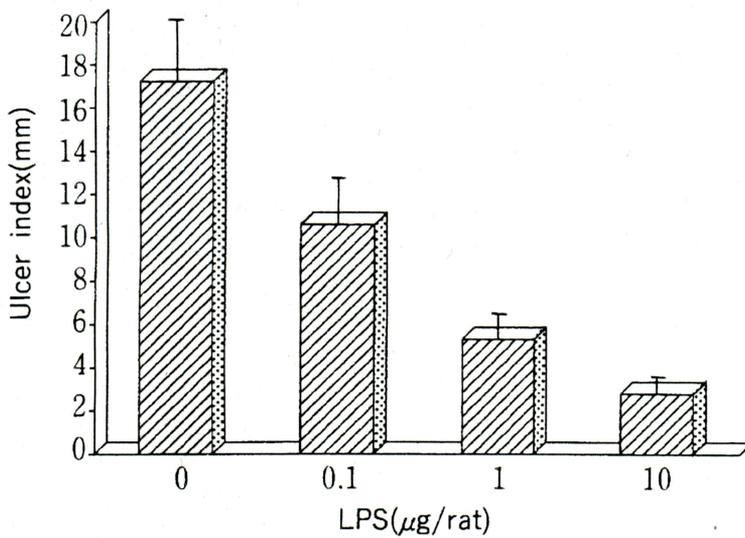
関与する調節因子のリストに、神経ホルモンばかりではなく、免疫調節因子のIL-1も加え得る可能性を示唆するものである。とくに、IL-1による胃酸分泌・胃運動抑制効果は、今まで報告されている神経ペプチドの調節作用に比肩するものであり、モル比当たりの比較では、これらの物質よりもはるかに強力でさえあるといえる。

IL-1の潰瘍形成に及ぼす影響

胃潰瘍の形成に、胃酸が代表的な攻撃因子として深く関与していることは周知の事実である。さらに、胃運動の亢進も、胃潰瘍発生の機序に関わっていることが明らかにされつつある。そこで次に、IL-1が抗潰瘍作用を有しているかもしれないと推測して、実験潰瘍モデルにおけるIL-1の効果を検討した。

まず、代表的なストレス潰瘍モデルである水浸拘束ストレス潰瘍において検討した。ストレス開始六〇分前に各種濃度のIL-1を側脳室内へ投

④ LPSのストレス潰瘍に及ぼす影響



与したところ、IL-1の前投与により、ストレス潰瘍の発生が用量依存性に抑制された(図③)。さらに、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、胃粘膜保護作用の

あることが分かった。

免疫系の賦活化が潰瘍形成に及ぼす影響

ストレス学説の提唱者であるハンス・セリエは、ストレスによって生じる臓器変化として、胃潰瘍の発生と副腎の肥大に加えて、胸腺の萎縮を指摘している。このように、ストレスが免疫機能を抑制することが古くから知られているものの、免疫系自体の胃腸機能に及ぼす作用についてはほとんど検討されていない。そこで、免疫賦活化剤である lipopolysaccharide (LPS)⁶⁾⁷⁾を用いて、免疫系が賦活化された状態でのストレス潰瘍形成を検討した。図④に示すように、LPSで免疫系をあらかじめ活性化しておく、ストレス潰瘍の発生が有意に抑制されることが分かった。

おわりに

以上、筆者らの免疫神経内分泌学的研究の一端を供覧した。サイトカインのIL-1が胃機能抑

制作用や抗潰瘍効果を有しているという事実や、免疫系を賦活化することによってストレス潰瘍の発生が予防されるという成績は、「ストレス潰瘍は胃局所の病気ではなく、中枢神経系はもちろんのこと、免疫系までを含む全身病である」という捉え方の重要性を示すものと考えたい。

筆者らはこれらの知見に基づき、「免疫—脳—胃腸」軸の存在を提唱している。すなわち、「サイトカインが中枢神経系に作用し、それに対応した脳ホルモンや自律神経系の変化を介して胃腸機能が調節されると考えている。しかし、これら免疫神経内分泌学的研究は、まだ誕生したばかりであり、研究成果も断片的なものに過ぎない。今後この新しい観点からのアプローチにより、ストレス潰瘍の病態生理や発症機序が一層解明されるものと信じて、この臓器相関メカニズムの詳細について、さらに研究を重ねていきたいと思う。

(旭川医科大学 内科学)

* (旭川医科大学 教授 内科学)

文献

- 1) 上原 聡、並木正義：ストレス研究への免疫神経内分泌学的アプローチ。Ther. Res. 12 : 2735~2742, 1991
- 2) Uehara, A., Namiki, M.: Immunopathology of ulcer disease. Ann. NY. Acad. Sci. (in press).
- 3) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S., Shibata, Y., Harada, K., Okamura, K., Takasugi, Y., Namiki, M.: Gastric antisecretory and anti-ulcer actions of interleukin-1 : evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis. J. Clin. Gastroenterol. 14 : S149~S155, 1992
- 4) Uehara, A., Okumura, T., Sekiya, C., Okamura, K., Takasugi, Y., 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) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S., Takasugi, Y., Namiki, M.: Interleukin-1 : a cytokine that has potent antisecretory and anti-ulcer actions via the central nervous system. Biochem. Biophys. Res. Commun. 173 : 585~590, 1990

⊕ Uehara, A., Okumura, T., Okamura, K., Takasugi, Y., Namiki, M.: Lipopolysaccharide-induced inhibition of gastric acid and pepsin secretion in rats. Eur. J. Pharmacol. 181 : 141~145, 1990

⊖ Uehara, A., Okumura, T., Tsuji, K., Taniguchi, Y.,

Kitamori, S., Takasugi, Y., Namiki, M.: Evidence that the gastric antisecretory action of lipopolysaccharide is not due to a toxic effect on gastric parietal cells. Dig. Dis. Sci. 37 : 1039~1044, 1992