

# AMCoR

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

臨床病理 (1992.03) 40巻3号:241～246.

ストレス病への対応  
消化器病の立場から  
免疫神経内分泌学的アプローチ

上原 聡、並木正義

▷ストレス病への対応(4)◁

消化器病の立場から：  
免疫神経内分泌学的アプローチ

上原 聡\*<sup>1</sup> 並木 正義\*<sup>2</sup>

**Stress and Gastroenterology : An Immunoneuroendocrinological Approach**

*Akira UEHARA, MD\*<sup>1</sup> and Masayoshi NAMIKI, MD\*<sup>2</sup>*

The numerous interactions between the immune and neuroendocrine systems are being studied in a rapidly expanding interdisciplinary field called “immunoneuroendocrinology” or “psychoneuroimmunology”. We have recently reported that interleukin-1 (IL-1), a cytokine mainly produced by activated monocytes and macrophages, has various central nervous system (CNS) actions besides its immunological activities. Among these activities, for example, IL-1 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, a main hormonal response to stress, by stimulating the release of corticotropin-releasing factor from the hypothalamus. IL-1 also acts centrally in the brain to decrease food intake in a dose-related manner, suggesting that anorexia, a typical clinical manifestation frequently observed in acute infectious diseases, may be caused by IL-1, a cytokine that is released under such conditions as acute infection. Furthermore, we have very recently found that IL-1 has potent antisecretory and anti-ulcer actions mediated by the CNS. Based upon these results, we have proposed that there may be an “immune-brain-gut” axis, in which IL-1 acts as an afferent signal and gastric functions as efferent one. At this symposium, by presenting some of our data on the CNS effects of IL-1, we report the potential of these immunoneuroendocrinological studies for a better understanding of the pathophysiology of stress-induced gastrointestinal disorders.

[Jpn J Clin Pathol 40:241~246, 1992]

\*<sup>1</sup> Department of Internal Medicine (III), Asahikawa Medical College, Asahikawa, 078

**[Key Words]** interleukin-1 (インターロイキン-1), immunoneuroendocrinology (免疫神経内分泌学), stress ulcer (ストレス潰瘍), “immune-brain-gut” axis (「免疫-脳-胃腸」軸), hypothalamic-pituitary-adrenal axis (視床下部-下垂体-副腎皮質系)

古くから「病は気から」という諺があるように、精神と身体の密接な関係が知られているが、その病態生理学的メカニズムに関しては不明の部分が多く残されている。しかし最近の研究により、神経内分泌系(中枢神経系)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(生体防御系)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つつある。そして、これらの研究

成果は、いわゆる「免疫神経内分泌学 (immunoneuroendocrinology)」や「精神神経免疫学 (psychoneuroimmunology)」と呼ばれる学際的な新しい学問領域を拓き始めている。

われわれも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、ここ数年にわたり免疫神経内分泌学的研究を精力的に展開してきている。特に、interleukin-1 (IL-1) の中枢神経系に及ぼす作用

\*<sup>1,2</sup> 旭川医科大学第三内科学教室 (〒078 旭川市西神楽4線5号3-11)

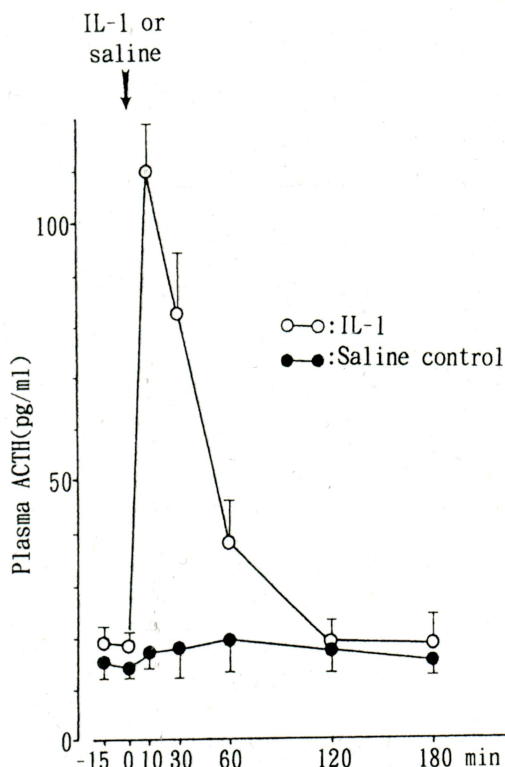
について多角的に検討してきたので、以下にその研究結果を紹介しつつ、ストレス病の病態生理に関して免疫神経内分泌学的観点より考えてみたい。

### I. IL-1 と視床下部—下垂体—副腎皮質系： 免疫神経内分泌学的側面からみたストレス

われわれが免疫神経内分泌学の研究領域に踏み入るきっかけになったのは、1987年に免疫調節因子の IL-1 がストレス反応の中軸をなす視床下部—下垂体—副腎皮質系を賦活化する事実を世界に先駆けて発見したことによる<sup>1)~3)</sup>。そこでまず始めにこれらの成績を示す。

**Fig. 1** は IL-1 (1  $\mu$ g/rat) を無麻酔・無拘束ラットに静脈内投与したときにみられた血中 ACTH レベルの経時的变化を表わしている。IL-1 の投与により血中 ACTH 値は有意に上昇し、ピーク値は 10 分後に観察された。しかも、IL-1 に対する ACTH 反応は用量依存性であることも判明した。一方、生食投与では投与 3 時間後まで ACTH レベルに変動がみられなかった。

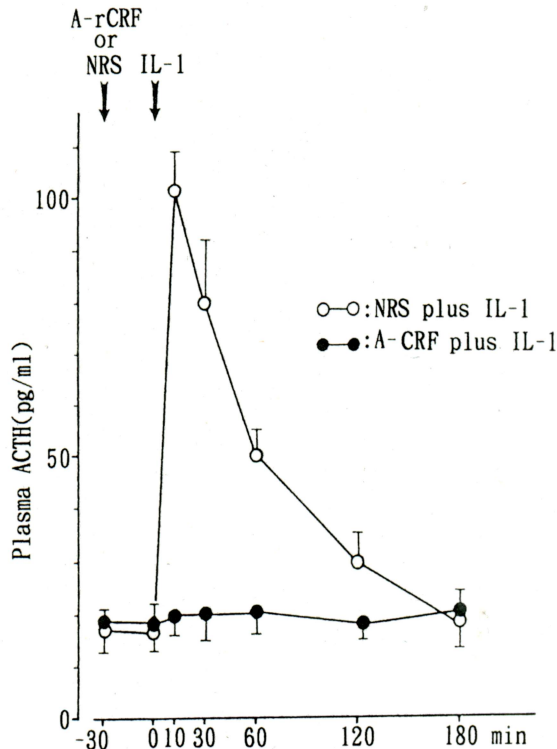
そこで次に、この IL-1 の ACTH 分泌刺激作用



**Figure 1** Time-course effects of intravenously injected IL-1 (1  $\mu$ g/rat) on plasma ACTH levels in rats.

が下垂体に対する直接作用なのか、あるいは視床下部の ACTH 放出因子 (CRF) を介する効果なのかを明らかにする目的で、下垂体の培養細胞を用いた実験を行った。アッセイ系の内部標準として用いた CRF は下垂体培養細胞からの ACTH 分泌を用量依存性に刺激したが、IL-1 は 10 nM の濃度でも ACTH 分泌には影響をまったく与えなかった。したがって、IL-1 による ACTH 分泌刺激は下垂体に対する直接作用ではなく、視床下部の CRF の分泌亢進を介するものであることが示唆された。

これを確かめるために、CRF 抗体を用いた免疫中和実験を行った。すなわち、CRF 抗体を前投与して内因性の CRF の作用を消失させたラットにおける ACTH 反応を検討した。正常家兎血清 (NRS) を前投与された対照群では、**Fig. 1** のデータと同様に、IL-1 の投与によって血中 ACTH レベルの有意の上昇が観察されたが、CRF 抗体により前処置された群では IL-1 に対する ACTH 反応がまったくみられなかった (**Fig. 2**)。以上の結果より、IL-1 は視床下部の CRF ニューロンを賦活化することによ



**Figure 2** Effects of immunoneutralization of central corticotropin-releasing factor on the IL-1-induced elevation of plasma ACTH levels in rats.

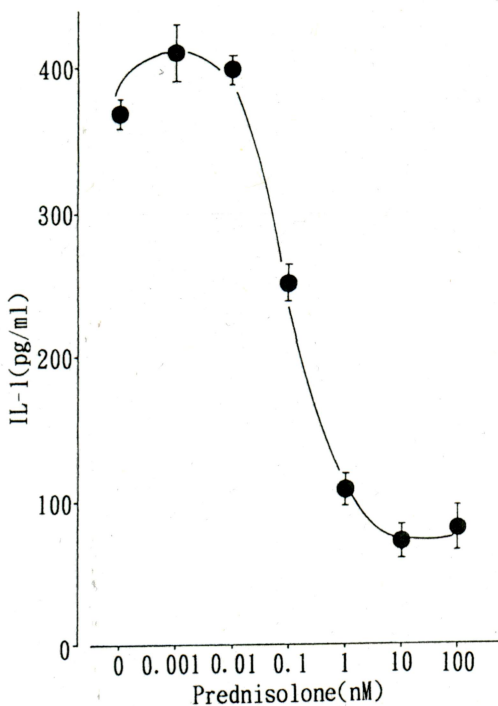


り視床下部-下垂体-副腎皮質系を活性化することが明らかとなった。

一方、この内分泌軸の最終産物である副腎皮質ステロイドホルモンは種々の免疫抑制作用を有している。そこで次に、IL-1分泌に対する副腎皮質ホルモンの効果を検討した<sup>4)</sup>。

**Fig. 3** はヒト培養末梢血単核球からの IL-1 分泌に対するプレドニソロンの影響を示しているが、プレドニソロンは用量依存性に IL-1 分泌を抑制することが判明した。

以上により、IL-1 と視床下部-下垂体-副腎皮質系との間に負のフィードバック調節機構が存在している可能性が推測される。この「免疫系と神経内分泌系との相互連絡機構」の持つ病態生理学的意義を解明することが今後の興味深い研究課題のひとつと考えられる。例えば、この連絡機構を介して神経内分泌系(すなわち、視床下部-下垂体-副腎皮質系)が免疫系の過剰反応の発生に対する抑制系として作用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として知られている obese strain of chickens では、IL-1 と視床下部-下垂体-副腎皮質系との連絡異常が存在し、これが自己免疫機序の発現に深く関与していることが報告されて



**Figure 3** Dose-related effects of prednisolone on IL-1 production in cultured human mononuclear cells.

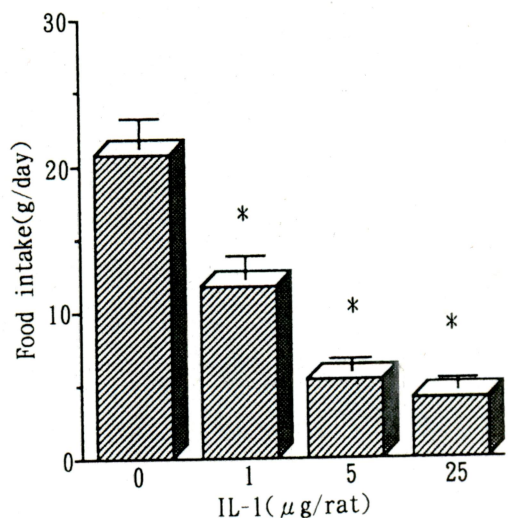
いる<sup>5)</sup>。

## II. IL-1 と摂食行動:免疫神経内分泌学的側面からみた食欲不振の発症機序

CRFは1981年に Vale らグループによって脳の視床下部より単離・同定された脳ペプチドホルモンで、その名の示す通り、下垂体からの ACTH 分泌の刺激因子である<sup>6)</sup>。しかし、その後の研究により、CRF は種々の中枢作用を有することが明らかにされており、そのひとつとして摂食抑制作用が知られている<sup>7)</sup>。

一方、急性感染症などの免疫系が活性化される病態では随伴症状としてしばしば食欲不振が現われる。免疫系が活性化されると IL-1 などのサイトカインが産生されること、および先の一連の実験より明らかにされたように IL-1 が脳内の CRF の分泌を亢進させることを考え合わせると、急性感染症などで生じる食欲不振に IL-1 が関与しているかもしれないと推測された。この仮説を検証するために、以下の検討を行った<sup>8)9)</sup>。

Wistar 系雄性ラットに種々の濃度の IL-1 を腹腔内投与し、その後 24 時間の摂食量を検討した(**Fig. 4**)。IL-1 の投与によって 24 時間摂食量が用量依存性に抑制されることが判明した。しかも生食を投与された対照群と比較すると、1  $\mu$ g/rat の IL-1 により有意の摂食抑制作用がみられた。さらに、この IL-1 の作用が脳内の CRF の作用を介していること



**Figure 4** Dose-related effects of intraperitoneally injected IL-1 on 24-hr food intake in rats.



を確かめるために、CRF 抗体を用いた免疫中和実験を行った。CRF 抗体を側脳室内へ前投与した群では IL-1 による摂食抑制反応が観察されなかった (Table 1)。一方、正常家兎血清で前処置された対照群では IL-1 の投与により摂食量が有意に抑えられた。なお、CRF 抗体そのものは摂食行動に影響を与えなかった。

以上の結果より、感染症などの病態でみられる食欲不振の発症メカニズムに、サイトカインの IL-1 と脳内ホルモンの CRF という免疫神経内分泌軸が密接に関与していることが強く示唆された。

### III. IL-1 とストレス潰瘍： 「免疫—脳—胃腸」軸の存在

上述したように、IL-1 が本来の免疫調節作用の他に、様々な中枢神経作用をもつことが明らかにされつつある。さらには、IL-1 の免疫活性や IL-1 の受容体が、免疫担当細胞の他に、脳内の視床下部や様々な自律神経系の中枢部位に広く存在することも報告されており<sup>10)11)</sup>、IL-1 の種々の中枢作用の存在が形態学的な観点からも支持されてきている。そこでわれわれは、サイトカインの IL-1 が胃酸分泌と

**Table 1** Effect of icv injection of normal rabbit serum (NRS) or rabbit anti-serum against CRF on IL-1-induced suppression of food intake

	Food intake(g)
Saline plus NRS	19.68±1.80
IL-1 plus NRS	10.38±1.18*
IL-1 plus anti-CRF	18.47±2.01**
Saline plus anti-CRF	20.02±1.53

\* p<0.01, compared with control

\*\* p<0.01, compared with IL-1 plus NRS

**Table 2** Time-course effects of IL-1 (1 µg/rat) on gastric acid secretion

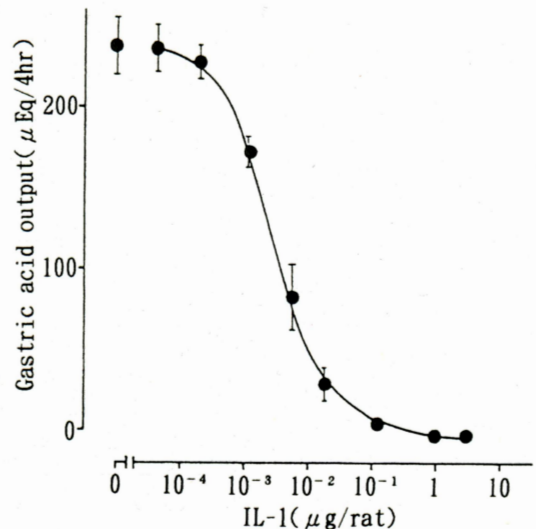
Time (hr)	n	Total gastric acid output (µEq)	
		Control	IL-1
2	6	108.1±18.7	5.2±2.9*
4	7	223.7±21.5	2.1±0.6*
8	6	421.6±33.9	7.2±1.7*

\* p<0.01, compared with control

胃粘膜防御系の中枢神経性調節機構に関与しているかもしれないとの仮説を立てて、さらに検討を加えた<sup>12)~17)</sup>。

Table 2 に示すように、IL-1 (1 µg/rat) の腹腔内投与により胃酸分泌は著明に抑制された。しかも、投与 8 時間後までこの胃酸分泌抑制が持続して観察され、IL-1 のこの生物活性は長時間持続性であることが示唆された。さらに、この反応は用量依存性であることが確認され、1 ng/rat という微量の IL-1 にて有意の胃酸分泌抑制が観察された (Fig. 5)。

さらに、この IL-1 の作用が中枢神経系を介するものか否かを確かめるために、IL-1 の胃酸分泌に及ぼす効果を中枢投与と末梢投与とで比較検討した。IL-1 の中枢投与 (側脳室内投与: icv) でも末梢投与と同様な用量依存性の胃酸分泌抑制が確認され、しかも、末梢投与 (腹腔内投与; ip) と比較すると、中枢投与では約 100 分の 1 の投与量で同等の生物活性を発揮することが判明した (Fig. 6)。これ



**Figure 5** Dose-related effects of intraperitoneally injected IL-1 on gastric acid secretion in rats.

らの結果より、IL-1による胃酸分泌抑制作用は中枢神経系を介するものであることが強く示唆された。

胃酸分泌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、本研究結果は、胃酸分泌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と考えられる。特に、IL-1による胃酸分泌抑制反応の用量曲線を検討すると、このIL-1の効果は、今まで報告されている神経ペプチドの胃酸分泌調節作用に比肩するものであり、モル比当りの比較ではこれらの物質よりもはるかに強力できえあるといえる。

胃潰瘍の形成に胃酸分泌が代表的な攻撃因子として大きく関与していることは周知の事実である。そこで、強力な胃酸分泌抑制作用をもつIL-1の前投与により、ストレス潰瘍の発生が抑えられるかもしれないと推測して、水浸拘束潰瘍モデルを用いて検討した<sup>14)</sup>。予想した通り、IL-1を側脳室内へ前投与すると、水浸拘束ストレスによる胃粘膜病変の発生が有意に抑制された(Fig. 7)。しかも、このIL-1の抗潰瘍作用は用量反応性であった。さらに、他の実験潰瘍モデルにおいてもIL-1が同様な抗潰瘍作用を発揮することを確認している<sup>15)</sup>。これらの結果より、生体が「免疫学的ストレス」に曝されたときには、IL-1がストレス関連病変である胃潰瘍の発生を予防する方向に作用していると推測される。すなわち、IL-1の抗潰瘍作用は免疫系が賦活化され

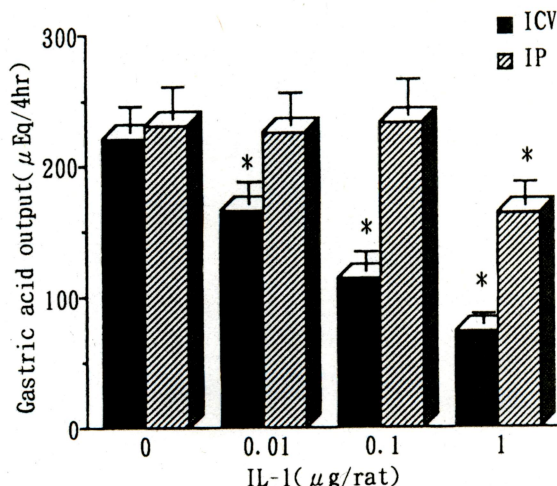


Figure 6 Comparison of effects of peripherally and centrally injected IL-1 on gastric acid secretion in rats.

た病態において生体のホメオスタシスを維持するために機能する巧妙な生体調節機構のひとつと考えることができるかもしれない。

以前より「胃腸は心の鏡」といわれるように、脳機能と消化管機能の密接な関係が知られている。本研究により、免疫系で産生されるIL-1が中枢神経系を介した胃酸分泌抑制作用や抗潰瘍効果をもつこ

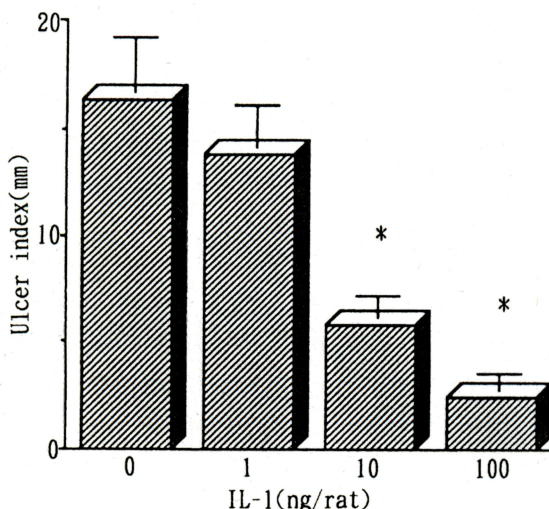


Figure 7 Dose-related effects of pretreatment with centrally injected IL-1 on the development of gastric ulcers induced by water-immersion restraint stress in rats.

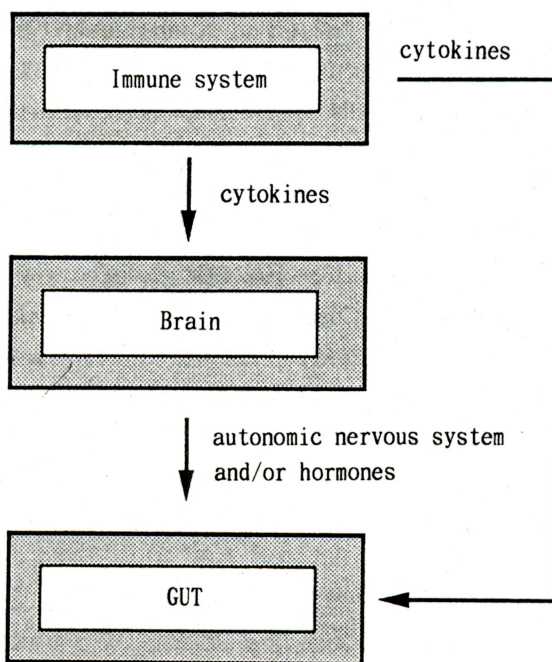


Figure 8 A hypothetical model of an "immune-brain-gut" axis.



とが判明した。これらの知見に基づき、われわれは免疫系と中枢神経系との連絡機構に消化器系を加えた、いわゆる「免疫—脳—胃腸」軸の存在(Fig. 8)を提唱している<sup>16)17)</sup>。

#### IV. おわりに

以上、われわれの最近の免疫神経内分泌学的研究の一端を供覧した。もとより本研究領域はまだ誕生したばかりであり、研究成果も断片的なものが多い状況である。しかし、今後この新しい観点からのアプローチにより、ストレス関連疾患の病態生理や発症機序が一層解明されるものと期待される。

#### 文 献

- 1) Uehara A, et al: Interleukin-1 stimulates ACTH release by an indirect action which requires endogenous corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 121: 1580~1582, 1987
- 2) Uehara A, et al: Effects of interleukin-1 on hormone release from normal rat pituitary cells in primary culture. *Neuroendocrinology* 45: 343~347, 1987
- 3) Uehara A, et al: Stimulation of ACTH release by human interleukin-1 beta, but not by interleukin-1 alpha, in conscious, freely-moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* 146: 1286~1290, 1987
- 4) Uehara A, et al: Inhibition of interleukin-1 beta release from cultured human peripheral blood mononuclear cells by prednisolone. *Experientia* 45: 166~167, 1989
- 5) Kroemer G, et al: Physiology and pathology of an immunoneuroendocrine feedback loop. *Immunol Today* 9: 163~165, 1988
- 6) Vale W, et al: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and  $\beta$ -endorphin. *Science* 213: 1394~1397, 1981
- 7) Morley JE, Levine AS: Corticotropin releasing factor, grooming and ingestive behavior. *Life Sci* 31: 1459~1464, 1982
- 8) Uehara A, et al: Anorexia induced by interleukin-1: involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* 257: R613~R617, 1989
- 9) Uehara A, et al: Indomethacin blocks the anorexic action of interleukin-1. *Eur J Pharmacol* 170: 257~260, 1989
- 10) Breder CD, et al: Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* 240: 321~324, 1988
- 11) Katsuura G, et al: Identification of a high-affinity receptor for interleukin-1 beta in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 156: 61~67, 1988
- 12) Uehara A, et al: Interleukin-1 inhibits the secretion of gastric acid in rats: possible involvement of prostaglandin. *Biochem Biophys Res Commun* 162: 1578~1584, 1989
- 13) Okumura T, et al: Inhibition of gastric pepsin secretion by peripherally or centrally injected interleukin-1 in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 167: 956~961, 1990
- 14) Uehara A, et al: 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
- 15) Okumura T, et al: Prevention by interleukin-1 of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced gastric mucosal lesions in rats. *Neurosci Lett* 125: 31~33, 1991
- 16) Uehara A, et al: Gastric antisecretory and anti-ulcer actions of interleukin-1: evidence for the presence of an "immune-brain-gut" axis. *J Clin Gastroenterol* (in press).
- 17) Uehara A, et al: Inhibition by interleukin-1 of gastric acid secretion and stress-induced ulcer formation via the central nervous system. *Cyto-protect Cytobiol* (in press)

× × ×  
× ×