

AMCoR

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

G.I.Research (1994.10) 2巻5号:510~516.

炎症性サイトカインとその周辺
消化性潰瘍とインターロイキン-1

上原 聡

消化性潰瘍とインターロイキン-1

上原 聡*

近年の遺伝子工学の進歩により、サイトカインが消化性潰瘍の病因・病態に関与することがわかってきた。歴史的にみると、この分野の研究は、1989年にインターロイキン(IL)-1の胃酸分泌抑制作用と抗潰瘍作用が報告されたことにはじまる。その後、ヒスタミン、ガストリン、アセチルコリンのレセプターが壁細胞ではなく胃粘膜内免疫細胞にあるというセンセーショナルな論文が発表されたこともあり、現在最もホットな研究領域の1つとなっている。レセプター論争の真偽はともかく、サイトカインが消化性潰瘍に深くかかわっていることは紛れもない事実であり、今後「免疫-脳-胃腸」軸という新しい臓器相関の観点からのアプローチが、消化性潰瘍学の進歩に大きな貢献をするものと確信する。

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た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さまざまな非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することがわかってきた。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

【キーワード】

インターロイキン (IL) -1

「免疫-脳-胃腸」軸

サイトカイン

ストレス

免疫神経内分泌学

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 (IL) -1をとり上げて、消化性潰瘍の発症機序および病態生理におけるIL-1の役割について、最新の知見を概説する。

1. インターロイキン-1の中樞作用

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)とのあいだに存在する相互機構の発見があげられよう。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」とよばれる学際的な新しい学問領域を拓き、「病は気から」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。

筆者が免疫神経内分泌学の研究領域に踏み入るきっかけとなったのは、1987年にIL-1がストレ

* Akira UEHARA/旭川医科大学第三内科

ス反応の中軸をなす「視床下部-下垂体-副腎皮質系」を賦活化することを発見したことによる¹⁾²⁾。すなわち、IL-1は脳内の視床下部に存在する副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 放出因子 (corticotropin releasing factor : CRF) ニューロンを刺激してCRF分泌を高め、つぎに下垂体からの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わかった。さらに、副腎皮質ホルモンのコルチゾルが免疫細胞からのIL-1産生を抑制することを見出し、IL-1と「視床下部-下垂体-副腎皮質系」とのあいだに負のフィードバック調節機構の存在する可能性を提唱した³⁾。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1つであるが、この系が免疫系の過剰反応を抑えるはたら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⁴⁾。

2. インターロイキン-1の抗潰瘍作用

1) 外因性インターロイキン-1の効果

われわれはIL-1に関する免疫神経内分泌学的研究を展開するなかで、IL-1が強力な抗潰瘍作用および胃分泌抑制効果を発揮する事実を見出した^{5)~10)}。これは、サイトカインが消化性潰瘍の病態に関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、潰瘍の病因・病態および治療を考えるうえで非常に興味深い知見といえよう。以下、これら研究結果の一端を示す。

図1は潰瘍発症機序の異なる3種類のラット実験潰瘍モデルにおけるIL-1の効果を示している。潰瘍惹起刺激負荷の1時間前にIL-1を側脳室内投与すると、ストレス潰瘍ばかりでなく、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) やエタノールによる薬剤性胃粘膜傷害の発生が用量依存性に抑

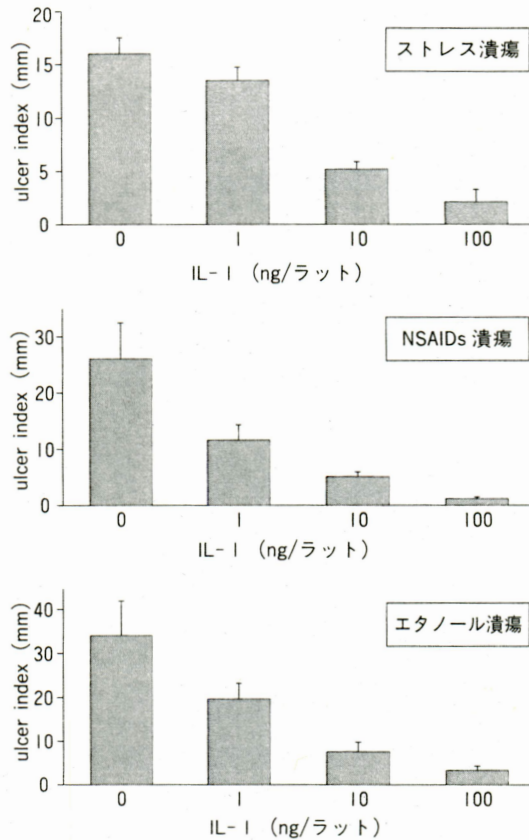


図1. 実験潰瘍モデルにおけるIL-1の抗潰瘍作用

制された。すなわち、中枢性IL-1が強力な胃粘膜保護作用を発揮することが明らかとなった。

つぎに、IL-1の抗潰瘍作用のメカニズムを検討するために、潰瘍発生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。IL-1の側脳室内投与により胃酸分泌と胃運動が用量依存性に抑制された(図2)。この結果より、IL-1の潰瘍作用の発現メカニズムには、IL-1のもつ攻撃因子(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る。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、IL-1の胃内プロスタグランジン産生などに及ぼす影響についても検討する必要がある。いずれにせよ、サ

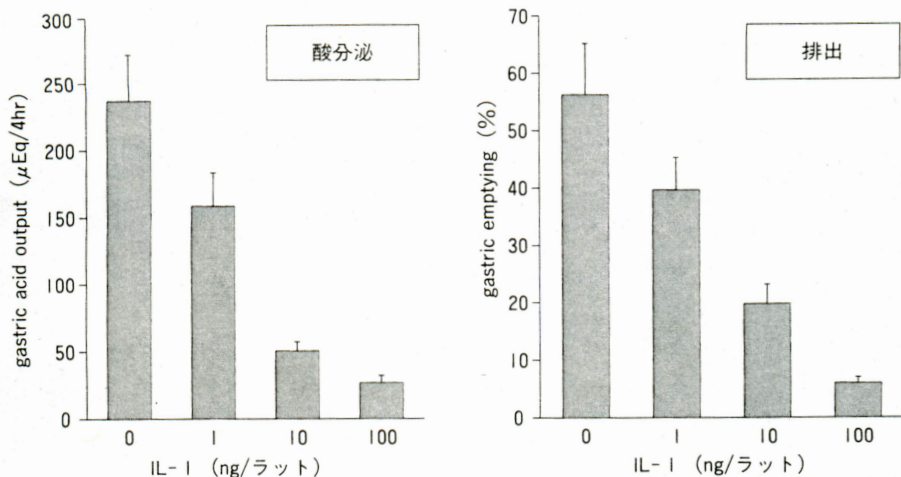


図2. IL-1の胃酸分泌と胃排出に及ぼす作用

イトカインのIL-1が強力な抗潰瘍作用を有するという事は、いままで顧みられることのなかった免疫系が消化性潰瘍の病態に関与していることを示すものである。

IL-1のもつこれらの作用は、IL-1を脳内へ投与しても、末梢へ投与しても観察される。しかし、中枢投与の場合は末梢投与と比較して約1/100の用量で同等の生物活性が発現する。したがって、IL-1の作用は中枢神経系を介するものと考えられるが、末梢組織にもIL-1の作用部位が存在する可能性は否定できない。いずれにせよ、IL-1の作用部位と作用機序の解明には今後の研究が必要であるが、現時点では、脳内だけでなく、末梢臓器にもIL-1の作用部位が存在すると思えるのが妥当であろう。

2) 内因性インターロイキン-1の効果

上述したIL-1の抗潰瘍作用は、いずれも外因性に投与されたIL-1の効果である。消化性潰瘍の病因・病態におけるIL-1の役割を考えるうえでは、内因性IL-1の作用について検討することが重要である。そこでつぎに、IL-1分泌・産生の強力な刺激剤であるリポ多糖類(LPS)を用いて、内因性に産生されるIL-1が、外因性に投

与されたIL-1と同じような効果を発揮するか否かを検討した¹¹⁾。

LPSの前投与(0.4~40 μg/kg, 腹腔内投与)により、ストレス潰瘍、インドメタシン潰瘍およびエタノール潰瘍の発生が用量依存性に抑制されることがわかった。さらに、この作用がLPSの直接作用ではなく、LPS刺激によって産生された内因性IL-1の効果であることを確かめるために、LPS非感受性動物(C3H/HeJマウス)とその対照動物(C3H/OuJマウス)におけるLPSの作用を比較検討した。C3H/HeJマウスはマクロファージの遺伝的欠陥により、LPS刺激を受けてもIL-1を産生できない実験動物として知られている¹²⁾。図3に示すように、このLPS非感受性動物ではLPSの抗潰瘍作用が観察されず、LPSの作用はLPSの直接作用ではなく、LPS投与によって産生された内因性IL-1を介する作用であることが確認された。これらの実験結果より、外因性に投与されたIL-1ばかりでなく、内因性に産生されたIL-1も、抗潰瘍作用をもつことがわかった。

3. インターロイキン-1の潰瘍惹起作用

一方、IL-1は炎症の重要なメディエーターと

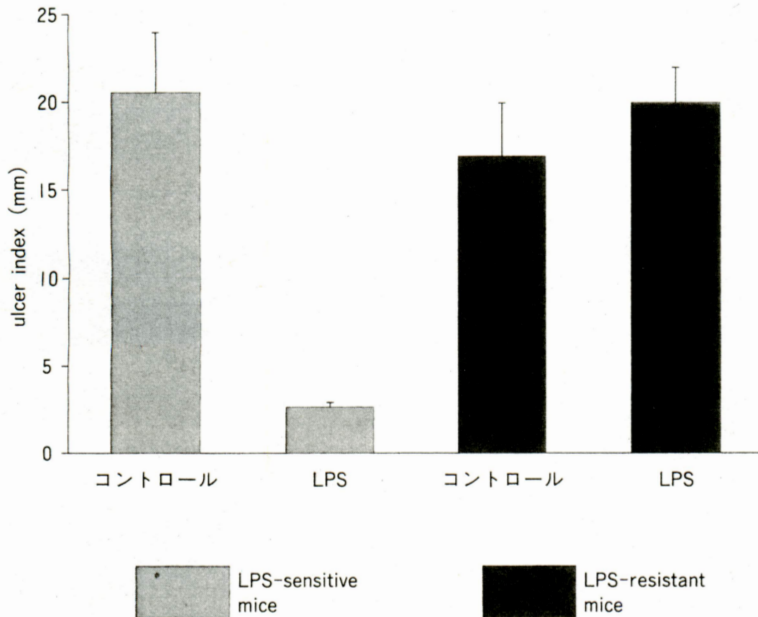


図3. LPS感受性および非感受性動物におけるLPSのエタノール潰瘍に対する胃粘膜保護作用

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IL-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受容体拮抗薬の投与により、ウサギの免疫腸炎の発症や進展を抑えることが明らかにされ、IL-1受容体拮抗薬の炎症性腸疾患治療薬としての臨床応用が期待されている¹³⁾。

前述したように、IL-1は上部消化管に対しては強力な胃粘膜保護作用を発揮する。この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、IL-1のもつ二面性が示唆される。このIL-1の「ジキルとハイド」的な二面性は、上部消化管と下部消化管という臓器特異性によるものなのか、IL-1の全身効果と局所効果の差異を反映しているのか、あるいはIL-1の投与量・産生量による違いなのか

は興味深い問題である。そこでつぎに、IL-1が上部消化管においても潰瘍惹起作用を発揮するか否かを検討した。

遺伝子組換え型IL-1の大量投与は経済的制約のため不可能なので、代わりにLPSの大量投与実験をおこなった。先の抗潰瘍実験で用いたLPSの最大量(40 μ g/kg)の1千倍量のLPS(40mg/kg)を腹腔内投与したところ、投与4時間後には胃内に出血性の多発性粘膜病変が観察された(表1)。この大量のLPSによって生じる胃粘膜病変は、昔からエンドトキシン潰瘍モデル¹⁴⁾¹⁵⁾として知られているものにほかならない。さらに、このLPSの潰瘍惹起効果はLPS非感受性マウスではみられないことより、エンドトキシン潰瘍モデルにおける潰瘍発生機序にIL-1が深く関与していることが推測される。

以上の結果より、IL-1は、多量では潰瘍惹起作用、少量では抗潰瘍作用という、相反する影響を生体に及ぼすことが示唆される(図4)。サイ

表 1. LPS の胃粘膜病変惹起作用

group	ulcer index (mm)
コントロール	no lesion
LPS (40 μ g/kg)	no lesion
LPS (40 mg/kg)	25 \pm 3.5

(n = 10, mean \pm SEM)

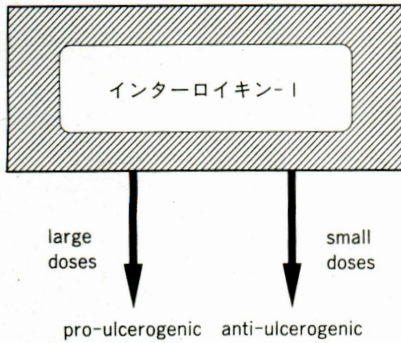


図 4. 消化性潰瘍における IL-1 作用の二面性：「ジキルとハイド」的作用

トカインの IL-1 は、生体のホメオスタシスを維持するために機能している複雑でかつ巧妙な生体調節機構に関与する 1 つの生体内物質として、病態に応じた役割を果たしているものと思われる。つまり、IL-1 が適量（少量）産生される病態では、生体にとって有益な作用を及ぼし、産生が過剰（多量）になると生体にとってむしろ不利な反応を引き起こすと考えられる。生体内物質の有するこのような二面性は IL-1 に特異的なものではなく、PG でも同様に観察され、その共通性に興味もたれる。

4. 「免疫-脳-胃腸」軸と消化性潰瘍

これらの結果にもとづき、われわれは「免疫-脳-潰瘍」軸（図 5）という新しい臓器相関軸の存在を提唱している⁹⁾¹⁰⁾。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

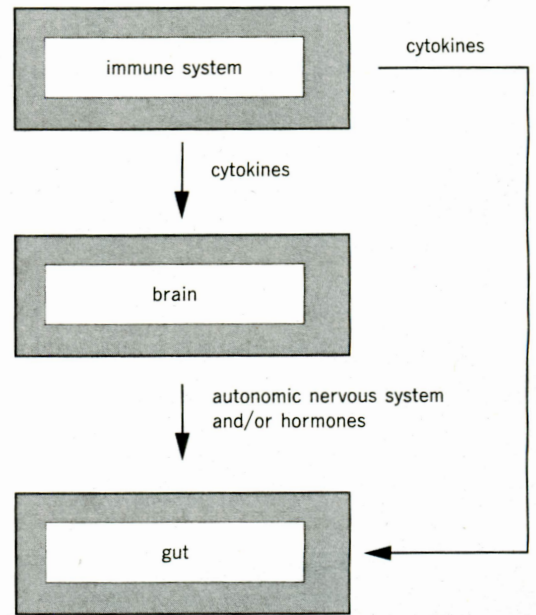


図 5. 「免疫-脳-胃腸」軸

用するルートを想定している。

この「免疫-脳-胃腸」軸に関連して、最近大きな論争的となっている論文を紹介する。それは 1992 年 12 月 4 日号の *Science* に掲載された論文¹⁶⁾で、*in situ* ハイブリダイゼーションのテクニックを用いてガストリン、ヒスタミンおよびアセチルコリンのレセプターの存在を検討したものである。この論文では、現在の胃酸分泌生理学の常識に反して、壁細胞上にはガストリン、ヒスタミン、アセチルコリンのレセプターは一切存在せず、胃粘膜に存在する細胞のなかでこれらのレセプターを有しているものは粘膜固有層に点在するマクロファージを中心とする免疫細胞であると述

べている。もとより、実験手法の感度の問題もあり、この実験結果を直ちに受け入れることは到底できない。事実、最近になり同じ *Science* 誌上に反論¹⁷⁾が掲載され、激しい論争がつづいている。1994年5月にニューオリンズで開催された米国消化器病学会において、この問題について生理学的立場から検討した示説発表が2題あり、興味もたれた。われわれもヒト培養単球からのIL-1分泌に及ぼす胃酸分泌刺激薬の効果を検討しているが、ヒスタミンがIL-1分泌を調節しうること、およびこのヒスタミンの効果がH₂プロックのラニチジンでブロックされることを見出している(未発表データ)。したがって、現時点では、胃壁細胞に加えて、胃粘膜内免疫細胞にもガストリン、ヒスタミン、アセチルコリンのレセプターが存在している可能性がある、という理解が最も妥当なところと思われる。いずれにせよ、胃粘膜内の免疫細胞が胃潰瘍の病態へ関与しているという事実は、現在の消化性潰瘍の病因学、病態学および治療学に対して非常に強いインパクトを与える成績であることには違いない。

おわりに

消化性潰瘍の病因・病態生理におけるサイトカインのIL-1の果たす役割について、われわれの実験結果を中心しながら、最新のデータも交えて概説した。種々の実験データから、免疫細胞、そしてIL-1などのサイトカインが胃機能や胃粘膜防御機構に深く関与していることが推測される。下部消化管の潰瘍性疾患である潰瘍性大腸炎やクローン病が免疫疾患として認識されている今日、「上部消化管の潰瘍疾患(すなわち、消化性潰瘍)も免疫疾患である」と提唱する¹⁰⁾のは、あまりに荒唐無稽であろうか。現時点では確かに否定的であろうが、近い将来には消化性潰瘍と炎症性腸疾患が同じ土俵で語られる日がくるかもしれないと夢想している。

文 献

- 1) Uehara, A., Gottschall, P. E., Dahl, R. R. 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., Gottschall, P. E., Dahl, R. R. 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
- 3) Uehara, A., Kohada, H., Sekiya, C. et al. : Inhibition of interleukin-1 beta release from cultured human peripheral blood mononuclear cells by prednisolone. *Experientia* **45** : 166-167, 1989
- 4) Kroemer, G., Brezinschek, H.-P., Faessler, R. et al. : Physiology and pathology of an immunoneuroendocrine feedback loop. *Immunol. Today* **9** : 163-165, 1988
- 5) Uehara, A., Okumura, T., Sekiya, C. et al. : Interleukin-1 inhibits the secretion of gastric acid in rats : possible involvement of prostaglandin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **162** : 1578-1584, 1989
- 6) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S. et al. : Interleukin-1 : a cytokine that has potent gastric antisecretory and anti-ulcer actions via the central nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **173** : 585-590, 1990
- 7) Okumura, T., Uehara, A., Okamura, K. et al. : Inhibition of gastric pepsin secretion by peripherally or centrally injected interleukin-1 in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **167** : 956-961, 1990
- 8) Okumura, T., Uehara, A., Kitamori, S. et al. : Prevention by interleukin-1 of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced gastric mucosal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* **125** : 31-33, 1991
- 9) Uehara, A., Okumura, T., Kitamori, S. et al. : 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
- 10) Uehara, A. and Namiki, M. : Immunopathology

- of ulcer disease. *Ann. NY. Acad. Sci.* **697** : 260-268, 1993
- 11) Tsuji, K., Uehara, A., Santos, S. B. et al. : Endotoxin protects the gastric mucosa against ulcerogenic stimuli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **197** : 1326-1333, 1993
 - 12) Sultzter, B. M. : Genetic control of leucocyte responses to endotoxin. *Nature* **219** : 1253-1254, 1968
 - 13) Cominell, F., Nast, C. C., Duchini, A. et al. : Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. *Gastroenterology* **103** : 65-71, 1992
 - 14) Richardson, R. S., Norton, L. W., Sales, J. E. L. et al. : Gastric blood flow in endotoxin-induced stress ulcer. *Arch. Surg.* **106** : 191-195, 1973
 - 15) Cheung, L. Y., Reese, R. and Moody, F. G. : Direct effect of endotoxin on the gastric mucosal microcirculation and electrical gradient. *Surgery* **79** : 564-568, 1976
 - 16) Mezey, É. and Palkovits, M. : Localization of targets for anti-ulcer drugs in cells of the immune system. *Science* **258** : 1662-1665, 1992
 - 17) Scott, D. R., Hersey, S. J., Prinz, C. et al. : Actions of antiulcer drugs. *Science* **262** : 1453-1454, 1993