

AMCoR

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

消化器心身医学 (1996.06) 3巻1号:24～29.

免疫神経内分泌学的側面からみた消化性潰瘍
—「免疫-脳-胃腸」軸から捉えた全身病としての消化性潰瘍—

上原 聡、久保田達也、釈 文雄、森谷 満

免疫神経内分泌学的側面からみた消化性潰瘍 —「免疫-脳-胃腸」軸から捉えた全身病としての消化性潰瘍—

上原 聡¹⁾ 久保田達也²⁾ 釈 文雄²⁾ 森谷 満²⁾

要 旨 消化管はストレスの影響を最も受けやすい臓器である。1930年代にストレス学説を提唱した Hans Selye は、ストレス生体反応として、消化性潰瘍の発生、胸腺の萎縮および副腎皮質の肥大の3徴候を指摘しているが、これらの生体反応は「免疫-神経-内分泌系のクロストーク」という観点から捉えることもできよう。我々はこの視点に立ち、消化性潰瘍の病因・病態に関する免疫神経内分泌学的研究を展開してきた。そして、インターロイキン-1 (IL-1) が抗潰瘍作用および胃酸分泌・胃運動抑制効果を発揮する事実を見出した。しかも、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胃粘膜傷害に対しても胃粘膜保護作用を発揮することがわかった。これらの成績は、免疫系が消化性潰瘍の病態に関与す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あり、潰瘍治療を考える上で興味深い知見である。本稿では、消化性潰瘍の成因と発症機序について免疫神経内分泌学的観点から考察しつつ、消化性潰瘍を「免疫-脳-胃腸」軸を含む全身病として捉えることの重要性を強調したい。

Key words : インターロイキン-1, ストレス, 免疫神経内分泌学

はじめに

古くから「胃腸は心の鏡」といわれるように、消化管は精神的ストレスの影響を最も受けやすい臓器である。ストレスが関与する消化管病変は多いが、そのなかでも消化性潰瘍は代表的疾患といえる。1930年代にストレス学説を提唱し

た Hans Selye は、ストレスによって生じる生体反応として、消化性潰瘍の発生、胸腺の萎縮および副腎皮質の肥大の3徴候を指摘しており¹⁾、当時からストレスと消化性潰瘍の密接な関連性が注目されている。

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あげられよう。即ち、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

¹⁾Akira Uehara 富良野協会病院 内科, ²⁾Tatsuya Kubota, Fumio Shaku, Mitsuru Moriya 旭川医科大学 第三内科
(受理日 1996年3月18日)

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。

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、遺伝子組み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様々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、消化器疾患におけるサイトカインの役割が解明されつつある。

1. インターロイキン-1の胃粘膜保護作用

1) 外因性インターロイキン-1の効果

我々はインターロイキン-1(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が強力な胃粘膜保護作用および胃分泌抑制効果を発揮する事実を見出した²⁾。これらは国内外の研究グループによって追試確認されるとともに、新しい知見が次から次へと報告されるようになった。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剤(NSAID)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的に抑制された。即ち、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。

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的に抑制された(図2)。この結果より、IL-1の抗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、他の因子(例えば、プロスタグランジンや一酸化窒素)の関与も考えられる。いずれにせよ、サイトカインのIL-1が強力な抗潰瘍作用を有するという事は、免疫系が消化性潰瘍の病態に関わっていることを示すものである。

IL-1の持つこれらの作用は、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

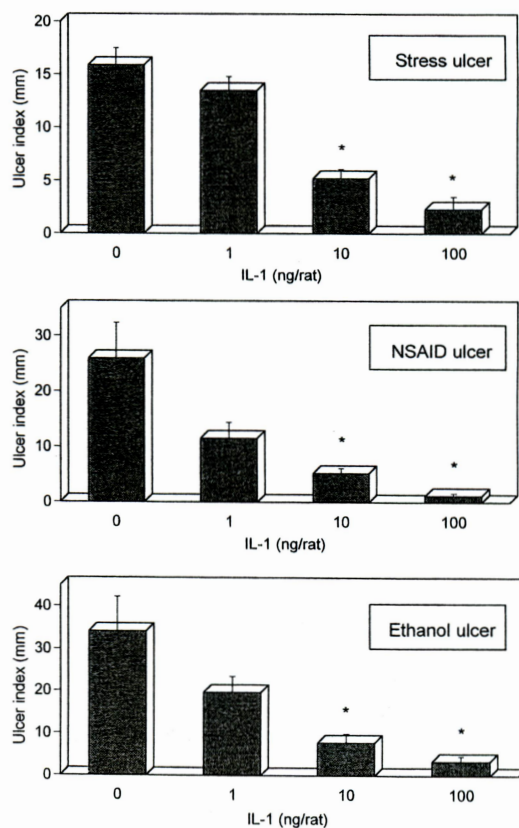


図1 実験潰瘍モデルにおけるIL-1の抗潰瘍作用 (* : $p < 0.01$, compared with control)

かし、中枢投与の場合は末梢投与と比較して約100分の1の用量で同等の生物活性が発現する。従って、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。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ものと考えられ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の役割を考える上では、内因性IL-1の作用について検討することが重要である。そこで次に、IL-1分泌・産生の強力な刺激剤であるリポポリサッカライド

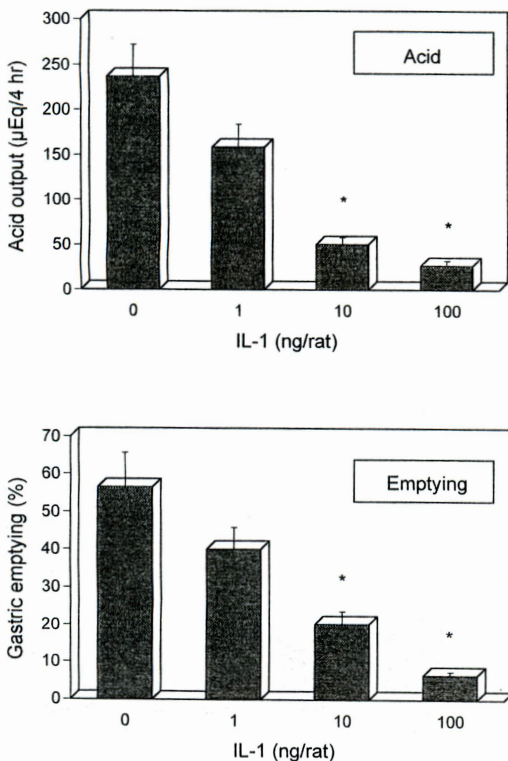


図2 IL-1の胃酸分泌と胃運動に及ぼす作用 (* : p<0.01, compared with control)

ド(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³⁾。

LPSの前投与(0.4~40µg/kg、腹腔内投与)により、ストレス潰瘍、NSAID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(図3)。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

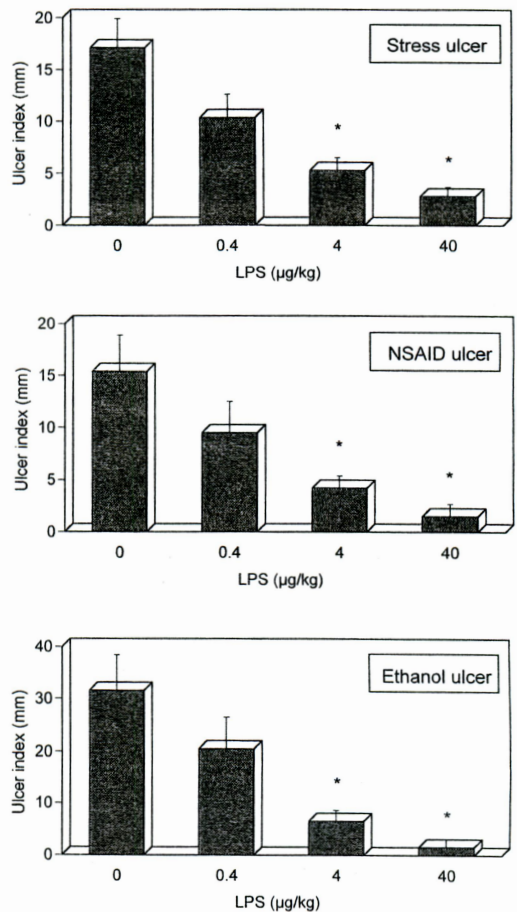


図3 実験潰瘍モデルにおけるLPSの抗潰瘍作用 (* : p<0.01, compared with control)

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。図 4 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 も抗潰瘍作用を持つことがわかった。

2. インターロイキン-1 の胃粘膜傷害作用

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 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

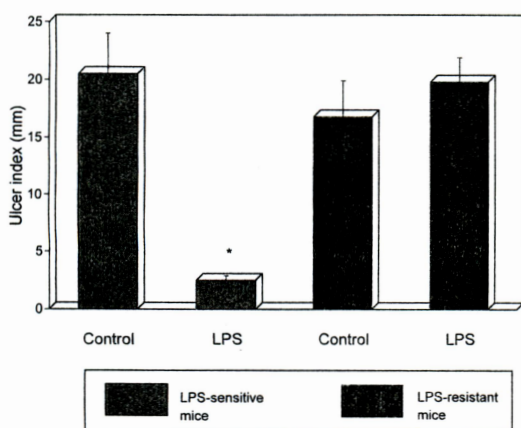


図 4 LPS 感受性および非感受性動物における LPS のエタノール潰瘍に対する抗潰瘍作用 (* : $p < 0.01$, compared with control)

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ウサギ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⁴⁾。

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 の持つ 2 面性が示唆される。この IL-1 の「ジキルとハイド」的な 2 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。そこで次に、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³⁾。

遺伝子組み換え型 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 の大量投与実験を行った。先の抗潰瘍実験で用いた LPS の最大量 ($40 \mu\text{g}/\text{kg}$) の 1000 倍量の LPS ($40 \text{ mg}/\text{kg}$) 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として知られているものに他ならない。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 (表 2)、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

表 1 LPS の胃粘膜病変惹起作用

Group	Ulcer index (mm)
Control	no lesion
LPS ($40 \mu\text{g}/\text{kg}$)	no lesion
LPS ($40 \text{ mg}/\text{kg}$)	25 ± 3.5

($n=10$, mean \pm SEM)

表2 LPS感受性および非感受性動物における
LPS (40mg/kg) の胃粘膜病変惹起作用

Group	Ulcer index (mm)
LPS-sensitive animals	20.7 ± 3.1
LPS-insensitive animals	1.2 ± 0.8 *

(n=10, mean ± SEM, * P < 0.01)

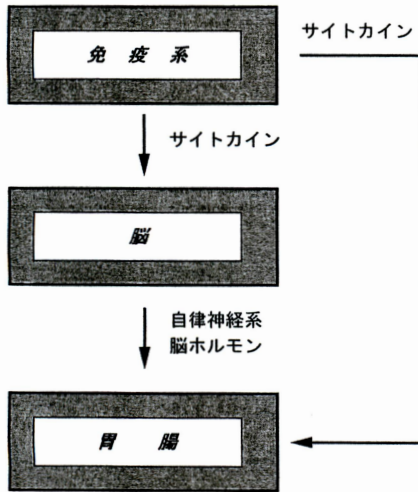


図5 「免疫-脳-胃腸」軸

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。サイトカインの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。

3. 「免疫-脳-胃腸」軸と消化性潰瘍

これらの結果に基づき、我々は「免疫-脳-胃腸」軸(図5)という新しい臓器相関軸の存在を提唱している。即ち、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⁵⁾。Hans Selyeの3大ストレス反応である消化性潰瘍、胸腺萎縮および副腎皮質肥大は、それぞれ消化管、免疫系および神経内分泌系の変化とも考えることができる。Hans Selyeの古典的なストレス学説を、近年誕生した免疫神経内分泌学という新しい観点から見直す時期が訪れたともいえよう。

おわりに

Helicobacter pylori (*H. pylori*) の発見によって、消化性潰瘍の研究は *H. pylori* 一色に染まった感のある昨今である。しかし、*H. pylori* による胃粘膜損傷の発症機序の1つとして、*H. pylori* 感染によって胃局所で産生されるサイトカインの関与が推定されている。また、ストレスナーには、大別して物理学的ストレスナー、化学的ストレスナー、生物学的ストレスナーおよび心理的ストレスナーのあることを考えると、*H. pylori* の持続感染は生物学的ストレスナーと解釈することもできよう。つまり、たとえ消化性潰瘍研究において *H. pylori* 学説万能時代が到来したとしても、消化性潰瘍を「胃局所はもとより中枢神経系、そして免疫系も含む全身病」として捉えることの重要性は少しも揺るがないものと信じる⁵⁾。基礎的にも臨床的にも、消化性潰瘍を心身医学的に幅広く把握することの有用性を改めて強調して本稿を締めくくりたい。

文献

- 1) Selye H.: A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*, 138: 32-33, 1936.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Uehara A., Namiki M. : Immunopathology of ulcer disease. *Ann. NY Acad. Sci.*, 697 : 260-268, 1993.

Immunoneuroendocrine Aspects of Peptic Ulcer —A General Disease Involving the Immune System as well as the Gut and the Brain—

Abstract Recent research has increasingly suggested that there is a bidirectional cross-talk between the immune system, the brain and the endocrine system, thereby generating a new interdisciplinary research field called immunoneuroendocrinology. Along these lines, we have examined the effects of interleukin-1 (IL-1) on the gastric function, and found that IL-1 protects the gastric mucosa against various ulcerogenic challenges including stress, and inhibits gastric acid secretion and delays gastric emptying. These results have indicated that cytokines such as IL-1 are closely involved in the pathophysiology of peptic ulcer, and also implied that the body produces anti-ulcer drugs in a sense. Based upon these findings, we have proposed the presence of an “immune-brain-gut” axis, in which cytokines from the immune system affect the gut directly or indirectly via the central nervous system. The 3 classical stress responses first described by Hans Selye, i.e., peptic ulcer, thymus involution and adrenal hypertrophy, are also considered as biological changes in the gastrointestinal tract, the immune system and the neuroendocrine system. In other words, the stress theory by Selye could be scientifically analyzed from a viewpoint of the immune-brain-gut axis. We emphasize here that peptic ulcer is not simply a local disease in the stomach, but a general disease involving the immune system as well as the brain.

Key words : Interleukin-1, Stress, Immunoneuroendocrinology