

AMCoR

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

Therapeutic Research (1992.07) 13巻7号:2501～2503.

ストレスと「免疫-脳-胃腸」軸

上原 聡、並木正義

10. ストレスと「免疫-脳-胃腸」軸

上原 聡 並木正義

はじめに

われわれはここ数年間、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⁾。特に、「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⁾。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、われわれの研究結果の一端を紹介する。

1 IL-1 の胃分泌・胃運動に及ぼす影響

最近の研究により、IL-1 が本来の免疫調節作用のほかに、さまざまな中枢神経作用を持つことが明らかにされてきた。また、IL-1 の免疫活性や IL-1 の受容体が脳内の視床下部を中心とする自律神経系の中枢部位に広く存在することも報告され、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いる。その一環としてわれわれは、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いる²⁻⁶⁾。まずはじめに、IL-1 の胃分泌・胃運動に及ぼす影響について述べる。

IL-1 (1 $\mu\text{g}/\text{rat}$) をラットの腹腔内へ投与したところ胃酸分泌量が著明に抑制された。しかも、その胃酸分泌抑制効果は投与 8 時間後まで観察された。また、この IL-1 作用の用量反応性をみると、IL-1 投与により用量依存性に胃酸分泌が抑制され、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。さらに、この IL-1 の作用が中枢神経系を介することを確かめるために、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

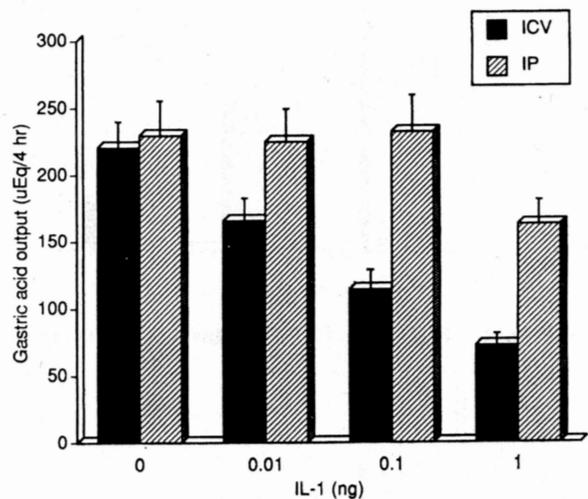


Fig. 1 Effects of ICV injected or IP injected IL-1 on gastric acid secretion

た。IL-1 の側脳室内投与 (icv) では腹腔内投与 (ip) の約 100 分の 1 の投与量で同等の生物活性を發揮した (Fig. 1)。

次に、IL-1 の胃排出に及ぼす影響を検討した。IL-1 の側脳室内投与により、胃排出も用量依存性に抑制されることが判明した (Fig. 2)。

以上の結果より、IL-1 が中枢神経系を介する強力な胃酸分泌・胃運動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は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 も加えうる可能性を示唆するものである。特に、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胃機能分泌調節作用に比肩するものであり、モル比

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

Akira Uehara ほか: 旭川医科大学第三内科

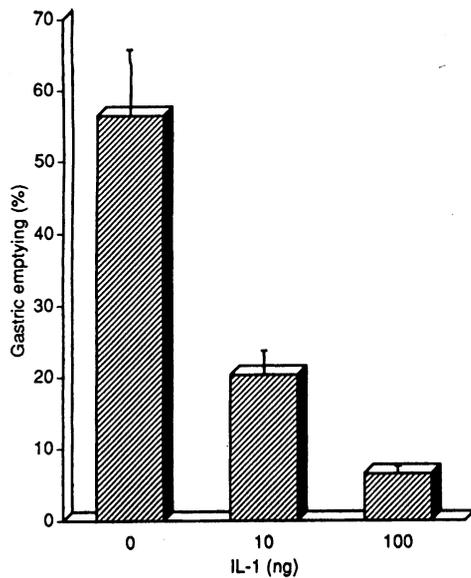


Fig. 2 Effects of IL-1 on gastric emptying

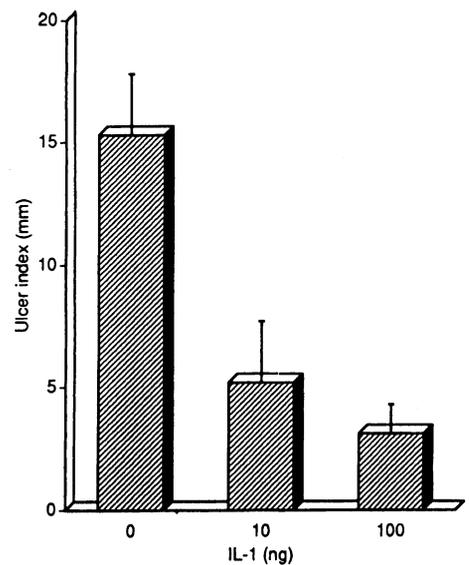


Fig. 4 Effects of IL-1 on gastric mucosal injury induced by indomethacin

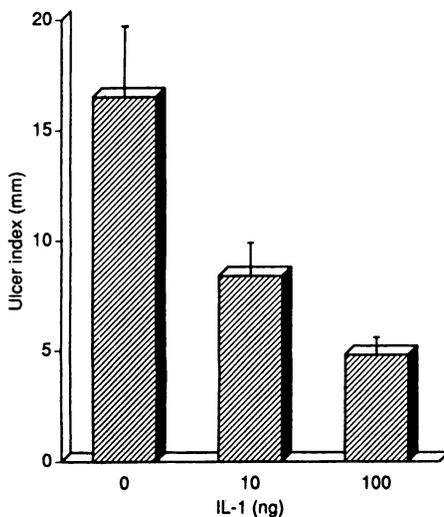


Fig. 3 Effects of IL-1 on stress ulcer formation induced by water-immersion restraint stress

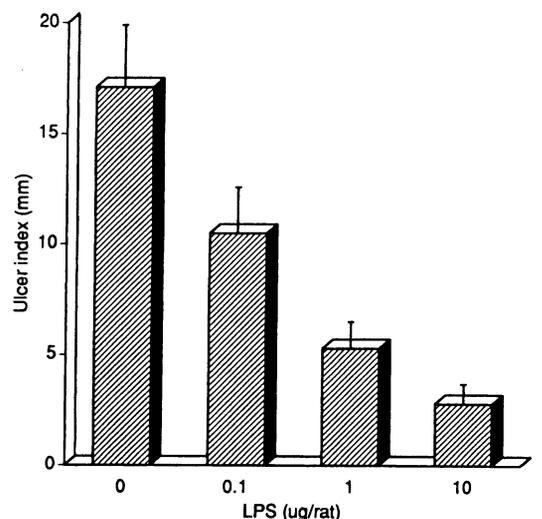


Fig. 5 Effects of LPS-induced activation of the immune system on stress ulcer formation

あたりの比較ではこれらの物質よりもはるかに強力だといえる。

2 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、実験潰瘍モデルにおける IL-1 の作用を検討した。

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ける IL-1 の効果を検

討した。ストレス開始30分前に各種濃度の IL-1 を側脳室内へ投与したところ、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 (Fig. 3)。さらに、非ステロイド系抗炎症剤のインドメサシンによる胃粘膜損傷に対する IL-1 の効果を検討した。IL-1 によりインドメサシン潰瘍の発生が用量反応性に抑えられた (Fig. 4)。これらの結果より、IL-1 には強力な胃粘膜防御作用のあることが明らかと

なった。

3 免疫賦活化の潰瘍形成に及ぼす影響

ストレスが免疫機能を抑制することは古くから知られているが、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知られていない。そこで、免疫賦活剤である lipopolysaccharide (LPS)⁷⁻⁹⁾ 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。Fig. 5 に示すように、免疫系を活性化するとストレス潰瘍の発生が有意に抑制されることが判明した。

以前より「胃腸は心の鏡」といわれるように、胃潰瘍の発生にはストレスが密接に関与していることが知られている。しかし本研究結果により、胃潰瘍の病因・病態には中枢神経系はもちろんのこと、免疫系までもが関与している可能性が示唆される。

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。われわれ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。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すぎない。今後この新しい観点からのアプローチにより、ストレス潰瘍をはじめとする各種消化器疾患の病態生理や発症機序が一層解明されるものと信じつつ、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。

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 *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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Uehara A *et al*: Lipopolysaccharide-induced inhibition of gastric acid and pepsin secretion in rat. *Eur J Pharmacol* **181**: 141-145, 1990
- 8) Tsuji K *et al*: The gastric antisecretory action of lipopolysaccharide is blocked by indomethacin. *Eur J Pharmacol* **210**: 213-215, 1992
- 9) Uehara A *et al*: Evidence that the gastric antisecretory action of lipopolysaccharide is not due to a toxic effect on gastric parietal cells. *Dig Dis Sci* (in press)