

AMCoR

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

Therapeutic Research (1991.09) 12巻9号:2735～2740.

ストレス研究への免疫神経内分泌学的アプローチ

上原 聡、並木正義

6. ストレス研究への免疫神経内分泌学的アプローチ

旭川医科大学第三内科 上原 聡 並木正義

はじめに

本日は全国に名高いこのシンポジウムでの発表の機会を与えていただきまして大変光栄に存じております。川井教授を始め、教室の事務局の先生方に心より御礼申し上げます。

私たちはここ数年間ストレス研究における新しい方向性を見いだすことを目指して、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ました。本日はこれまでの研究結果の一端をご紹介します。皆様の忌憚のないご批判・批評を賜われましたら幸いです。

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おりますが、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おります。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）で産生される免疫調節因子が中枢神経系に影響を及ぼすことが明らかになってきました。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)」とか「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おります。私たちがこの一環として主にインターロイキン-1 (IL-1) の中枢神経系に及ぼす作用について検討してきましたので、以下その実験結果をご供覧します。

1 インターロイキン-1 と視床下部-下垂体-副腎皮質系

私たちが免疫神経内分泌学の領域に踏み入れるきっかけになりましたのは、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でした¹⁻³⁾。そこで、まず始めに、これらの成績をお示しします。

Fig. 1 は IL-1 (1 $\mu\text{g}/\text{rat}$) 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しております。ご覧いただけますように、IL-1 の投与により血中 ACTH 値が有意に上昇し、ピーク値は10分後に観察されました。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ました。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ませんでした。

そこで次に、この IL-1 の ACTH 分泌刺激作用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いました。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ましたが、IL-1 は 10 nM の濃度でも ACTH 分泌には影響を全く与えませんでした (**Fig. 2**)。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ました。

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いました。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 反応を検討しました。正常家兎血清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

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

されましたが, CRF 抗体により前処置された群では IL-1 に対する ACTH 反応が全くみられませんでした (Fig. 3)。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りました。

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もっておりますので, 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ました⁴⁾。

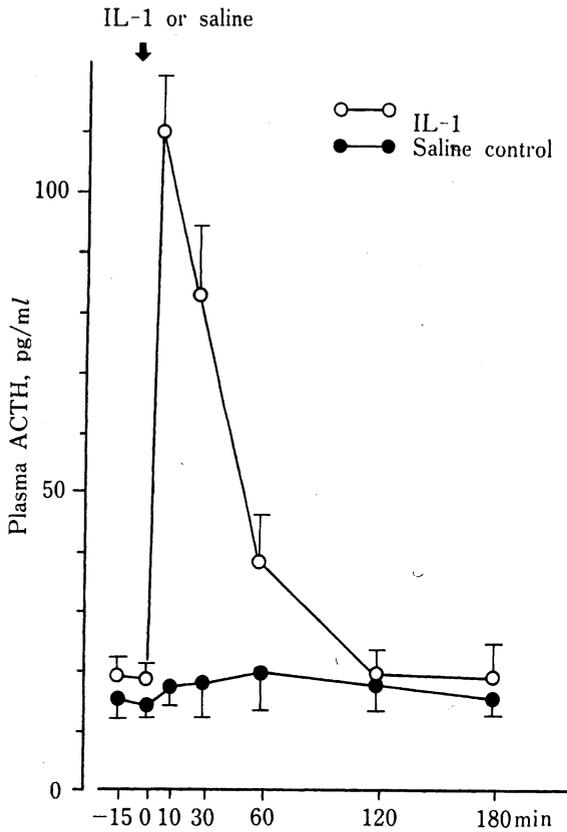


Fig. 1 Time-course effects IL-1 on plasma ACTH levels

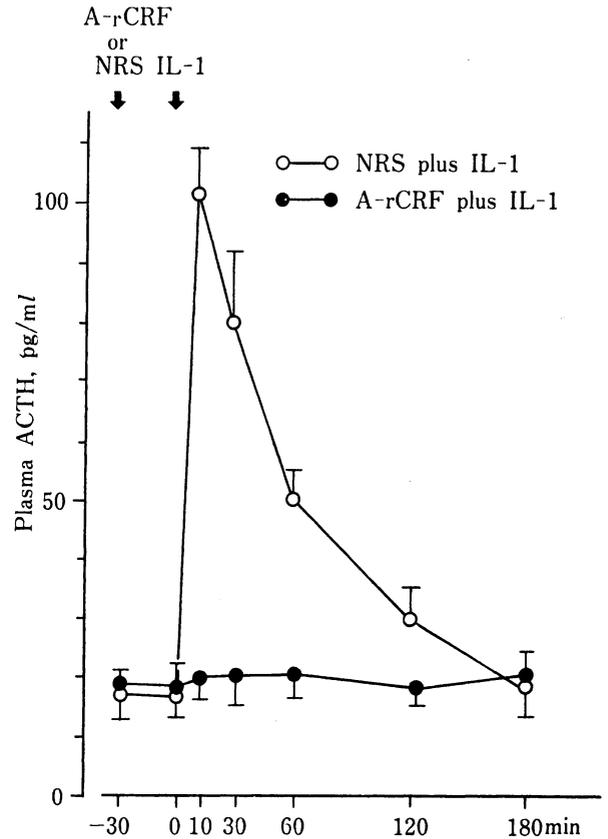


Fig. 3 Effects of preinjection of normal rabbit serum (NRS) or rabbit antiserum against rat CRF on IL-1-induced elevation of plasma ACTH levels

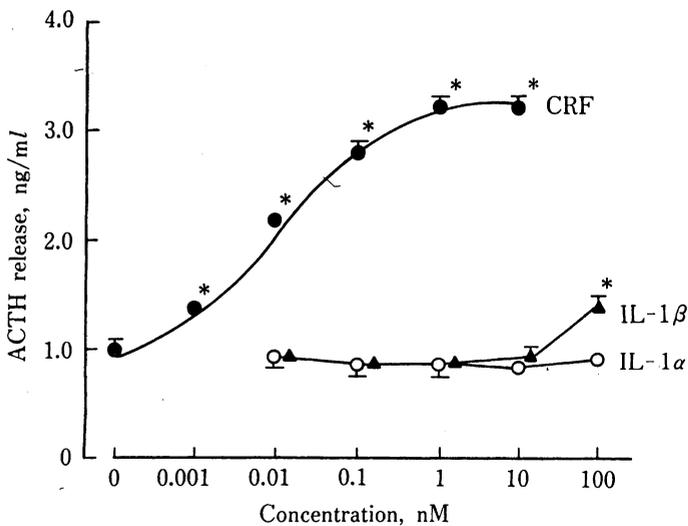


Fig. 2 Dose-response effects of hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) and interleukin-1 (IL-1) on ACTH release in vitro

Fig. 4 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おります。ご覧いただけますように、プレドニソロンは用量依存性に IL-1 分泌を抑制しました。これらの結果より、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ます。この「免疫系と神経内分泌系との相互連絡機構」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一つと考えております。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 chicken では、IL-1 と視床下部-下垂体-副腎皮質系との連絡異常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おります⁵⁾。

2 IL-1 と摂食行動

皆様ご存じのように、CRF は1981年に Vale ら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、その名の示すとおり、下垂体からの ACTH 分泌の刺激因子です⁶⁾。

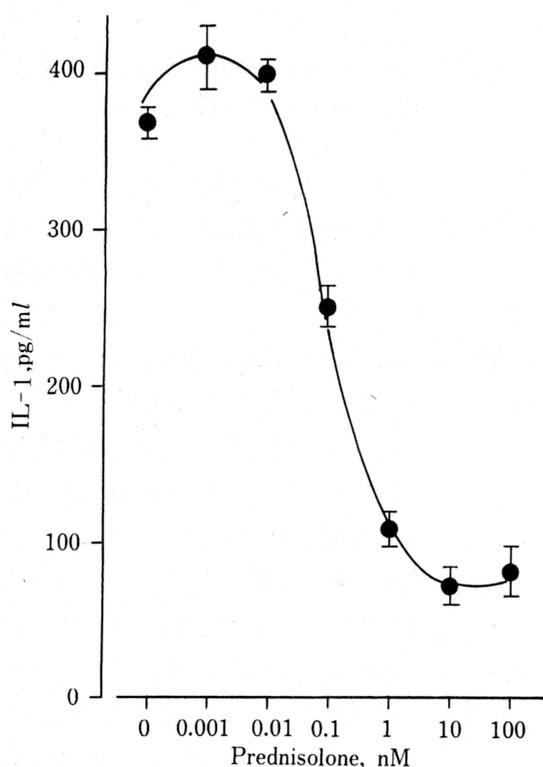


Fig. 4 Dose-related effects of prednisolone on the release of IL-1

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、その一つとして摂食抑制作用が知られております⁷⁾。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れます。先の一連の実験より IL-1 が脳内の CRF の分泌を亢進させることが判明しましたので、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考えて、以下の検討を行いました^{8,9)}。

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ました (**Fig. 5**)。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、しかも対照群と比較すると、1 $\mu\text{g}/\text{rat}$ の IL-1 により有意の摂食抑制作用がみられました。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を確かめるために、CRF 抗体を用いた免疫中和実験を行いました。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ませんでした (**Table 1**)。一方、正常家兔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ました。なお、CRF 抗体そのものは摂食行動に影響を与えませんでした。

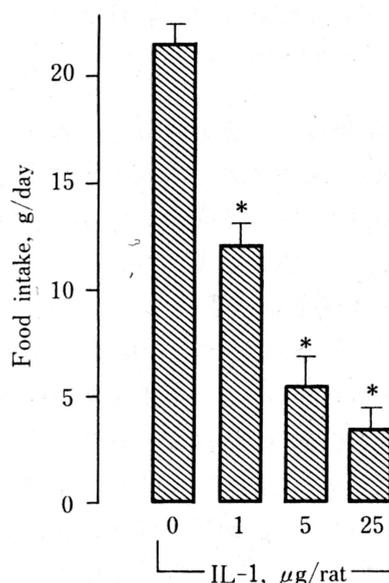


Fig. 5 Dose-related effects of IL-1 on food intake

Table 1 Effect of i.c.v. 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

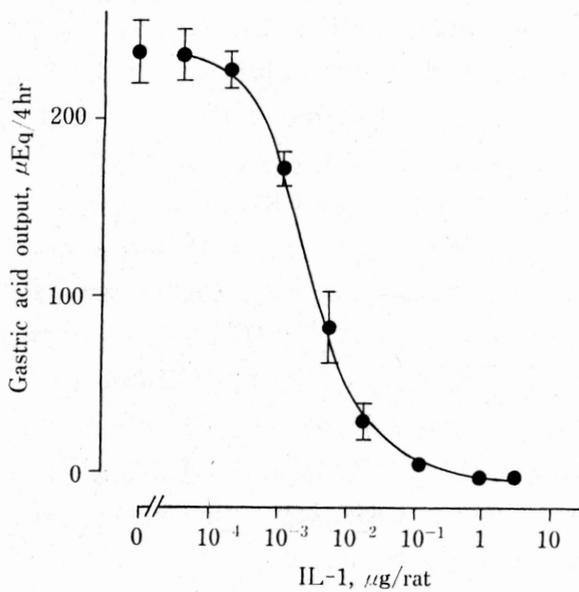


Fig. 6 Dose-related effects of IL-1 on gastric acid secretion

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、IL-1 と CRF の免疫神経内分泌連絡機構が密接に関与していることが強く示唆されました。

3 IL-1 とストレス潰瘍

これまで示したように、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もつことが明らかにされつつあります。さらには、IL-1 の免疫活性や IL-1 の受容体が、免疫担当細胞のほかに、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ており^{10,11)}、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お

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

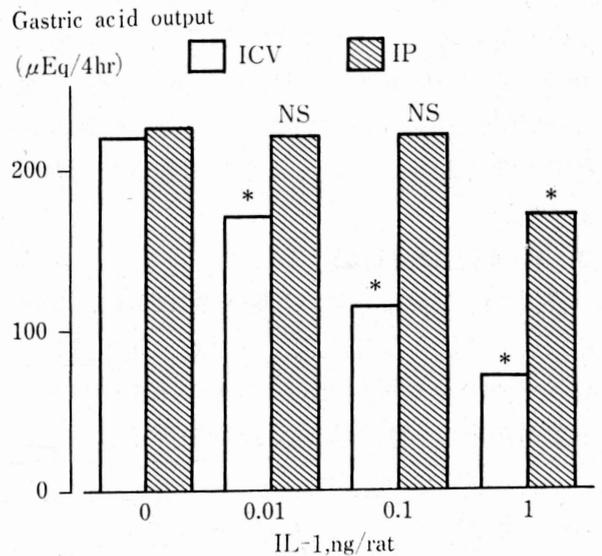


Fig. 7 Dose-related effects of ICV or IP IL-1 on gastric acid secretion

ります。そこで私たちは、サイトカインの IL-1 が胃酸分泌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、さらに検討を加えました^{12~14)}。

Table 2 のように、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ました。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ました。**Fig. 6** は IL-1 による胃酸分泌抑制反応の用量依存性をみたものですが、1 μg/rat の IL-1 で最大抑制効果が得られ、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ました。

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ました。**Fig. 7** に示しましたよう

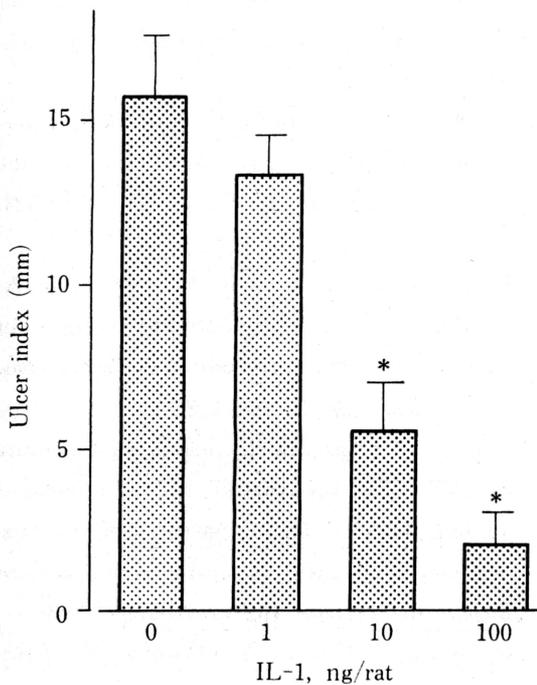


Fig. 8 Effects of IL-1 pre-treatment on stress-induced ulceration

に、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ました。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ました。これらの結果より、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ました。

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おりますが、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ます。特に、IL-1による胃酸分泌抑制反応の用量曲線を検討しますと、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ましょう。

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

す。そこで次に、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ました¹⁴⁾。予想したとおり、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ました（Fig. 8）。しかも、このIL-1の抗潰瘍作用は用量反応性でした。さらに、他の実験潰瘍モデルにおいてもIL-1が抗潰瘍作用を発揮することを確認しております¹⁵⁾。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ます。すなわち、IL-1の抗潰瘍作用は免疫系が賦活化され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一つと考えることができるかもしれません。

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おります。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とが判明しました。これらの知見に基づき、私達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」軸の存在を提唱しております¹⁶⁾。

おわりに

以上、私達の最近の免疫神経内分泌学的研究の一端をご供覧しました。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ります。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ます。微力ですがこれからも本研究テーマを追求していきたいと考えております。

文 献

- 1) Uehara A, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A: Interleukin-1 stimulates ACTH

- release by an indirect action which requires endogenous corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* **121**: 1580-1582, 1987
- 2) Uehara A, Gillis S, Arimura A: Effects of interleukin-1 on hormone release from normal rat pituitary cells in primary culture. *Neuroendocrinology* **45**: 343-347, 1987
 - 3) Uehara A, Gottschall PE, Dahl RR, Arimura A: 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, Kohda H, Sekiya C, Takasugi Y, Namiki M: Inhibition of interleukin-1 beta release from cultured human peripheral blood mononuclear cells by prednisolone. *Experientia* **45**: 166-167, 1989
 - 5) Kroemer G, Brezinschek H-P, Faessler R, Schauenstein K, Wick G: Physiology and pathology of an immunoneuroendocrine feedback loop. *Immunol Today* **9**: 163-165, 1988
 - 6) Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J: Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -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, Sekiya C, Takasugi Y, Namiki M, Arimura A: Anorexia induced by interleukin-1: involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* **257**: R613-R617, 1989
 - 9) Uehara A, Ishikawa Y, Okumura T, Okamura K, Sekiya C, Takasugi Y, Namiki M: Indomethacin blocks the anorexic action of interleukin-1. *Eur J Pharmacol* **170**: 257-260, 1989
 - 10) Breder CD, Dinarello CA, Saper CB: Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* **240**: 321-324, 1988
 - 11) Katsuura G, Gottschall PE, Arimura A: Identification of a high-affinity receptor for interleukin-1 beta in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* **156**: 61-67, 1988
 - 12) 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
 - 13) Okumura T, Uehara A, Okamura Y, Takasugi Y, Namiki M: 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, 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
 - 15) Okumura T, Uehara A, Kitamori S, Okamura K, Takasugi Y, Namiki M: Prevention by interleukin-1 of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-induced gastric mucosal lesions in rats. *Neurosci Lett* **125**: 31-33, 1991
 - 16) 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* (in press).