

AMCoR

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

Therapeutic Research (1990.04) 11巻4号:1143~1147.

「免疫学ストレス」と食欲抑制
—インターロイキン-1 (IL-1)の関与—

上原 聡、奥村利勝、柴田 好、岡村毅興志、関谷千尋、
高杉佑一、並木正義

● パネルディスカッション：ストレスと胃粘膜障害 10

「免疫学ストレス」と食欲抑制

—インターロイキン-1の関与—

上原 聡 奥村利勝 柴田 好 岡村毅與志
 関谷千尋 高杉佑一 並木正義

はじめに

日本には古来「病は気から」という諺があるように、精神（脳の機能）と身体（生体防御機能）の密接な関連が知られているが、その病態生理学的機序はいまだ解明されていない。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神経内分泌系に影響を及ぼすことが明らかにされつつある。この一環としてわれわれは、免疫調節因子のインターロイキン-1 (IL-1) が、脳内の ACTH 放出因子 (CRF) の分泌を亢進させることによって、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発見した¹⁻³⁾。さらに、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が IL-1 の分泌を抑制することも報告し、免疫系と神経内分泌系との間に負のフィードバック機構の存在する可能性を提唱している⁴⁾。

一方、細菌感染症など免疫系が賦活化される病態で食欲不振やうつ気分といった精神・神経症状がみられることは日常臨床の場ではしばしば経験される。しかしながら、その病態の詳細なメカニズムはいまだ不明である。CRF は、その名前の示すとおり、下垂体からの ACTH 分泌の刺激因子として単離・同定されたが、そ

の後の研究で種々の中枢作用を有することが明らかにされつつある。その作用の一つとして食欲抑制効果が報告されている⁵⁾。そこで本研究では、IL-1 が脳内の CRF を介して食欲を抑制するかもしれないとの仮説を立て、Wistar 系雄ラットを用いて検討を行った。

1 材料と方法

1) 試薬

内因性 IL-1 の産生刺激剤として lipopolysaccharide (LPS) を用いた。IL-1 製剤としては、大塚製薬の平井博士より提供していただいた遺伝子組換え型ヒト IL-1 β を使用した。副腎皮質ステロイドホルモンとしては、prednisolone sodium succinate (水溶性プレドニン) を使用した。いずれも 0.5 ml の生理食塩水に溶解して腹腔内へ投与した。また、内因性 CRF の免疫中和実験には当研究室で作成した家兎抗 CRF 血清⁶⁾ を、その対照には正常家兎血清 (NRS) を、それぞれ用いた。

2) 実験動物と飼育条件

体重約 200 g の Wistar 系雄ラットを被験動物として用いた。実験開始 1 週間前に個別ケージに移し、以後実験終了までそこで飼育した。標準ラット飼料 MF (オリエンタル酵母) と水道水を自由摂取させ、25 \pm 2 $^{\circ}$ C の室温と 12 時間明暗サイクル (07:00~19:00 明) 下で飼育し

Key words: Anorexia, Interleukin-1, Immunological stress, Corticotropin-releasing factor

旭川医科大学第三内科

Table 1 Changes in 24-hr food intake after i.p. injection of different doses of LPS in rats

	<i>n</i>	Food intake (g/day)
Control	10	20.5±0.8
LPS 1 µg/rat	7	17.4±0.7*
LPS 4 µg/rat	8	13.8±1.1*
LPS 20 µg/rat	8	9.7±1.4*
LPS 100 µg/rat	8	5.4±0.8*

Each value represents the mean ± SEM of the indicated number of rats.

* $p < 0.01$, compared with control.

た。

3) 摂食量の測定

24時間絶食させたラットに、LPS あるいは IL-1 を 16:30~17:00 の間に腹腔内投与し、その後24時間の飼料摂取量を測定した。対照群には生食を投与した。摂取量の算定は、前もって測定しておいた飼料重量と、24時間後の残量との差より行った。摂取されずにケージ内へこぼれ落ちた飼料重量も測定し、摂取量を補正した。

4) 側脳室内カニューレーションと免疫中和実験

脳内 CRF の免疫中和実験は先に報告した方法に準じて行った⁷⁾。すなわち、まず初めにネンブタール麻酔下でステンレス製カニューレを脳定位固定装置を用いて頭蓋骨(ラムダより前方 6.5 mm, 矢状縫合より左方 1.3 mm)上に歯科セメントにて固着した。そしてこれらのラットを術後1週目に用いた。24時間絶食させた後、10 µl の抗 CRF 血清あるいは NRS を頭蓋骨に装着されたカニューレを介して側脳室内に投与した。引き続き IL-1 あるいは生食を腹腔内へ投与し、24時間摂食量を測定した。なお、実験終了後に1%エバンスブルー溶液を注入してカニューレが側脳室内に正確に挿入されていることを確認した。

2 結 果

まずはじめに、内因性 IL-1 の産生刺激剤で

Table 2 Effect of glucocorticoid hormone on LPS (50 µg/rat)-induced decrease in food intake

	<i>n</i>	Food intake (g/day)
Control	6	21.5±1.3
LPS	6	6.3±1.0*
LPS+prednisolone	7	12.8±1.5*,**
Prednisolone	7	22.0±0.8

Each value represents the mean ± SEM of the indicated number of rats.

* $p < 0.01$, compared with control.

** $p < 0.01$, compared with LPS.

ある LPS が摂食量に及ぼす影響を検討した。**Table 1** に示すように、LPS の腹腔内投与によって、ラットの24時間摂食量は用量反応性に抑制された。わずか 1 µg/rat の LPS 投与にて、対照群と比較して有意に摂食量の減少がみられ ($p < 0.01$)、100 µg/rat では対照群の25%にまで抑制された。LPS によるこの現象は可逆的で、投与前摂食量まで回復するのに要した日数は LPS の投与量に比例していた。

先に示したように、副腎皮質ホルモンが内因性の IL-1 分泌を抑制することが明らかになったので、次に、LPS による摂食量減少反応がステロイドホルモンの投与によってどのように変化するかを検討した。プレドニンを 1 mg/rat 前投与すると、LPS (50 µg/rat) によって生じる食欲減少が有意 ($p < 0.01$) に抑えられた (**Table 2**)。これは、プレドニンが IL-1 の産生を抑制したことによる結果と推測された。なお、プレドニン投与それ自体は、本実験条件下での摂食量には影響を与えなかった。

次に、IL-1 を外因性に投与することによっても同様に摂食量の抑制がみられるか否かを検討した。**Fig. 1** に示すように、被験動物の24時間摂食量は、IL-1 の腹腔内投与により有意に減少した ($p < 0.01$)。さらに、この IL-1 による作用は用量依存性だった。

最後に、この IL-1 によって引き起こされる食欲不振が、脳内の CRF を介した作用である

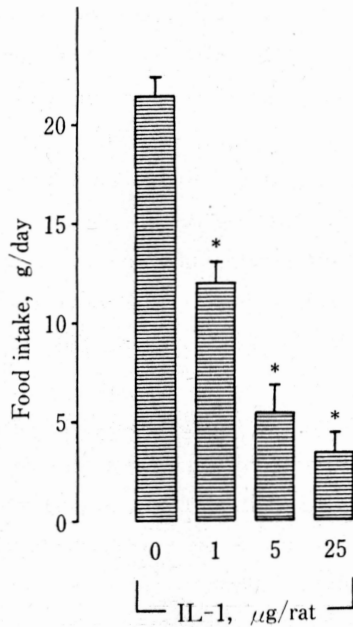


Fig. 1 Effects of interleukin-1 on 24-hr food intake in rats
* $p < 0.01$, compared with control.

ことを確かめるために、抗 CRF 抗体を用いた免疫中和実験を行った。Table 3 に示すように、抗 CRF 抗体を側脳室内に前投与し中枢神経系の CRF の作用を消失させたラットでは、IL-1 (2 $\mu\text{g}/\text{rat}$) を投与しても摂食量の減少はみられなかった。一方、NRS の投与は IL-1 による食欲抑制現象には何ら影響を与えなかった。

3 考 察

CRF は、下垂体からの ACTH 分泌の刺激因子として主要な生理学的作用を有するほか、中枢神経系に対してもさまざまな影響を及ぼすことが明らかにされている。これらのうち CRF の食欲抑制作用が注目を集めている。CRF を側脳室内へ投与すると、ラットの食行動の抑制がみられる⁵⁾。また臨床的には、神経性食欲不振症の患者の髄液中 CRF レベルが健常人と比較して有意に上昇しているとの報告もある⁸⁾。

一方、細菌感染症などに罹患したときに、食欲不振やうつ的な気分が生じることは経験的にもよく知られている。細菌感染が免疫担当細胞か

Table 3 Effect of intracerebroventricular injection of antiserum against CRF or normal rabbit serum (NRS) on IL-1-induced suppression of food intake

	<i>n</i>	Food intake (g/day)
Saline+NRS	6	19.7 \pm 1.8
IL-1+NRS	6	10.4 \pm 1.2*
IL-1+CRF antiserum	6	16.5 \pm 2.0**
Saline+CRF antiserum	6	20.0 \pm 1.5

Each value represents the mean \pm SEM of the indicated number of rats.

* $p < 0.01$, compared with saline+NRS.

** $p < 0.01$, compared with IL-1+NRS.

らの IL-1 分泌を刺激する事実⁹⁾と、IL-1 が視床下部での CRF 産生を促すこと¹⁻³⁾を考え合わせると、免疫系が賦活化されたときに生じる食欲不振現象は、IL-1 によって引き起こされるかもしれないと推測された。

本研究結果より、内因性に分泌された IL-1 および外因性に投与された IL-1 が、ラットの摂食量を用量依存性に抑制することが明らかになった。しかも、この反応が脳内の CRF の分泌亢進を介していることも確かめられた。これらの結果は、免疫系で産生される IL-1 が中枢神経系に作用することにより急性感染症などの時に生じる食欲低下に深く関わっていることを示唆するものと考えられる。これは同時に、免疫系と中枢神経系との間に連絡機構が存在するという仮説をも強く支持する一つの証拠と思われる。

最近われわれは、さらに消化器機能に及ぼす IL-1 の作用を検討しているが、その一環として IL-1 が幽門結紮ラットにおいて胃酸分泌とペプシン分泌を用量依存性に抑制すること、そしてこの抑制作用が中枢神経系を介していることを発見した^{10,11)}。さらには、IL-1 の前投与により、水浸拘束ストレスによって生じる胃潰瘍の発生が有意に抑制されることも見いだしており、これらの研究結果に基づき、免疫系と神

経内分泌系との連絡機構にさらに消化器系を加えた「免疫-中枢神経-消化器軸」の存在する可能性を提唱している¹²⁾。

音や光といった通常の外来刺激は五感とよばれる感覚器官にて受容され、その情報は中枢神経系へと伝達される。細菌やウイルスなども外来刺激と捉えることができるが、従来の感覚器官では認識されない。しかし、これらの外来異物は免疫担当細胞によって捕捉され、それがIL-1などの免疫調節因子の産生を刺激する。そしてこれらの液性因子が免疫機能を活性化すると同時に中枢神経系に対してさまざまな作用(たとえば、ストレス反応の中軸をなす視床下部-下垂体-副腎皮質系の賦活化)をもつことを考え合わせると、免疫系自体がある意味では「感覚器官」としての役割も果たしているといえるかもしれない。

種々の器質的および機能的疾患に対する生体の防御機構において、「免疫系と神経内分泌系との相互連絡」が体内のホメオスタシスの維持の面で大きな役割を果たしていることは明らかである。これらの研究は、いわゆる「免疫神経内分泌学」とよばれる学際的な新しい学問領域の誕生とともに進展しつつある。今後この新しい観点からのアプローチにより、消化器疾患を含むいろいろな疾患の病態生理がより一層解明されるものと期待される。

稿を終わるにあたり、遺伝子組換え型ヒトIL-1 β を提供していただいた大塚製薬の平井嘉勝博士に厚くお礼申し上げます。また、本研究の助成をいただいた千代田生命健康開発事業団、かなえ財団および上原記念生命科学財団に深謝いたします。

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) Morley JE, Levine AS: Corticotropin-releasing factor, grooming and ingestive behavior. *Life Sci* **31**: 1459-1464, 1982
- 6) Uehara A, Minamino N, Townsend MH, Arimura A: Corticotropin-releasing activity in the rat gastric antrum. *Proc Soc Exp Biol Med* **183**: 106-113, 1986
- 7) Itoh S, Hirota G, Katsuura G, Odaguchi K: Adrenocortical stimulation by a cholecystokinin preparation in the rat. *Life Sci* **25**: 1725-1730, 1979
- 8) Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N, Shizume K: The response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* **62**: 319-324, 1986
- 9) Dinarello CA: Interleukin-1. *Rev Infect Dis* **6**: 51-95, 1984
- 10) 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
- 11) Okumura T, Uehara A, Ishikawa Y, Okamura K, Takasugi Y, Namiki M: Inhibition of gastric pepsin secretion induced by peripherally or centrally injected interleukin-1 in

rats. *Biochem Biophys Res Commun* (in press)

- 12) Uehara A, Okumura T, Okamura K, Sekiya C, Takasugi Y, Namiki M: Interleukin-1

prevents stress-induced gastric ulcers: evidence for the presence of an immune-brain-gut axis (in preparation)

“Immunological Stress” and Anorexia
—Involvement of Interleukin-1—

Akira Uehara, Toshikatsu Okumura, Yoshimi Shibata, Kiyoshi Okamura,
 Chihiro Sekiya, Yuichi Takasugi and Masayoshi Namiki

*Department of Internal Medicine (III), Asahikawa Medical College,
 Asahikawa, Hokkaido 078, Japan*

Although anorexia is a typical clinical manifestation frequently observed in patients with acute infectious diseases, the precise mechanism(s) by which anorexia develops under such pathophysiological conditions remains to be clarified. We have recently found that interleukin-1 (IL-1), a cytokine produced by activated monocytes/macrophages, stimulates the release of hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF). Since CRF acts centrally in the brain to reduce food intake, we hypothesized that IL-1 might induce anorexia through this central action of CRF. The present study was conducted to examine the hypothesis, using male Wistar rats. Based upon three lines of evidence, we report here that IL-1 is closely involved in the development of anorexia during immunological stress such as acute infection. First, lipopolysaccharide, a potent stimulant of the release and production of endogenous IL-1, caused anorexia in a dose-related manner. Second, the intraperitoneal injection of IL-1 resulted in a dose-related suppression of food intake. Third, the anorexia induced by IL-1 was completely diminished by immunoneutralization of endogenous CRF in the brain. These results suggest that the central communication between IL-1 and CRF represents a mechanism by which anorexia results from the activation of the immune system by such immunological challenges as acute infectious diseases.