

# AMCoR

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

Therapeutic Research (1991.05) 12巻5号:1399~1404.

インターロイキン1の胃粘膜防御作用

上原 聡、奥村利勝、北守、茂、辻 和之、谷口由輝、高杉  
佑一、並木正義

## インターロイキン1の胃粘膜防御作用

上原 聡 奥村利勝 北守 茂 辻 和之  
谷口由輝 高杉佑一 並木正義

### 1 目 的

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た<sup>1)</sup>。そして、これらの研究成果はいわゆる「免疫神経内分泌学」と呼ばれる学際的な新しい学問領域を拓き始めている。

インターロイキン1 (interleukin-1: IL-1) は免疫系が活性化されたときに産生される代表的な免疫調節因子であるが<sup>2)</sup>、本来の免疫作用のほかに、中枢神経系に対してさまざまな生理作用をもつ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、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ことを見出した<sup>3-5)</sup>。この事実は、生体が細菌やウイルスに暴露される「免疫学的ストレス」状態において、免疫担当細胞より分泌される IL-1 が一つのストレスホルモンとして機能する可能性を示唆するものと考えている。

さらにわれわれは、IL-1 の中枢作用に関する研究を進める中で<sup>6,7)</sup>、IL-1 が幽門結紮ラットにおいて中枢神経系を介して胃酸・ペプシン分泌を強力に抑制することを世界に先駆けて発見した<sup>8-10)</sup>。加えて、IL-1 の前投与によって

水浸拘束ストレス潰瘍の発生が用量依存性に抑えられることを見出した<sup>10)</sup>。そこで本研究では、IL-1 の抗潰瘍作用の機序を探る目的で、種々の実験潰瘍モデルにおける IL-1 の胃粘膜防御作用について検討した。

### 2 材料と方法

#### 1) 試 薬

IL-1 製剤としては、大塚製薬の平井博士より提供された遺伝子組み換え型ヒト IL-1  $\beta^{11)}$  を使用した。甲状腺刺激ホルモン放出因子 (thyrotropin-releasing hormone: TRH) はペプチド研究所 (大阪) より購入した。IL-1 は投与する直前に生理食塩水に溶解して大槽内 (10  $\mu$ l/rat) あるいは腹腔内 (1 ml/rat) へ投与した。対照群には同量の生理食塩水を投与した。大槽内投与はエーテルで軽く麻酔したラットを脳定位固定装置に装着したうえでマイクロシリンジを用いて行った。TRH 潰瘍の作成には TRH を同様な方法で大槽内へ投与した。

#### 2) 実験動物と飼育条件

体重約 200 g の Wistar 系雄性ラットを被験動物として用いた。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、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  の室温と 12 時間明暗サイクル (07:00~19:00 明) 下で飼育した。なお、実験に用いるときには前日より 24 時間絶食とした。

**Key words:** インターロイキン1, 胃酸分泌, 実験潰瘍, 抗潰瘍作用, サイトプロテクション, 「免疫-脳-胃腸」軸

旭川医科大学第三内科

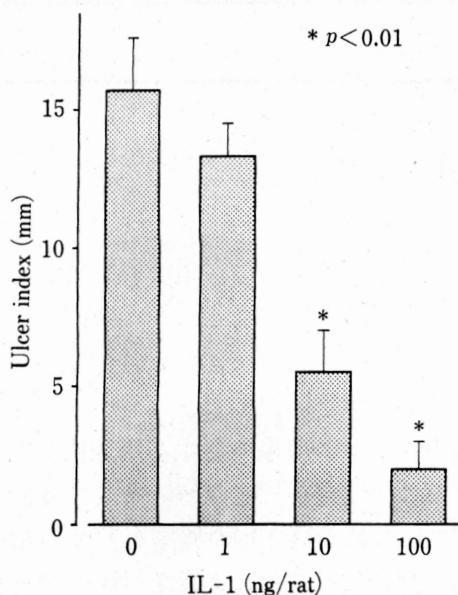


図1 IL-1 の水浸拘束ストレス潰瘍に及ぼす影響

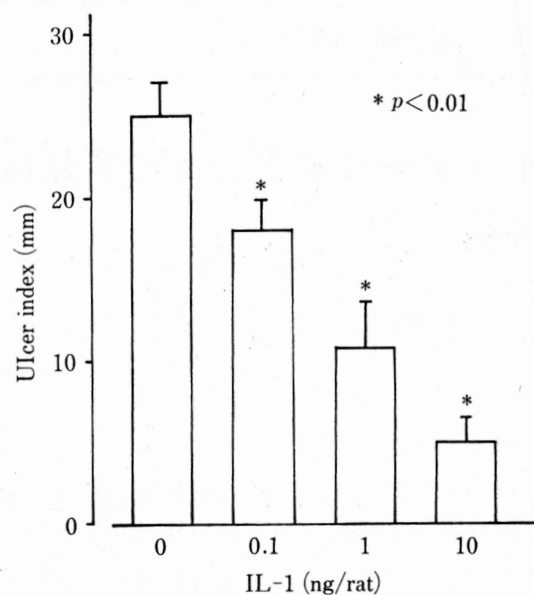


図2 IL-1 の TRH 潰瘍に及ぼす影響

3) 実験潰瘍モデル

IL-1 の胃粘膜防御作用は潰瘍発生メカニズムの異なる3種類の実験潰瘍モデルによって検討した。すなわち、ストレス潰瘍の代表的なモデルである水浸拘束ストレス負荷<sup>12)</sup>、中枢性の迷走神経刺激を介して潰瘍を発生させる TRH の中枢内投与<sup>13)</sup>および胃粘膜への直接的な物理化学的作用により胃粘膜損傷を引き起こす無水エタノールの経口負荷<sup>14)</sup>である。いずれの実験系においても、潰瘍惹起負荷を開始する60分前に IL-1 を投与した。発生した潰瘍の程度は、すべての胃粘膜病変の長さの総和(潰瘍指数: mm)を計測することによって定量化した。なお、潰瘍指数の評価は実験プロトコルを知らない者が担当した。

3 結 果

1) IL-1 の水浸拘束ストレス潰瘍に及ぼす作用

まずはじめに、ストレス潰瘍の代表的な実験モデルである水浸拘束ストレス潰瘍に対する IL-1 の作用を検討した。IL-1 の投与60分後に5時間の水浸拘束ストレスを負荷した。図1に示すように、IL-1 の中枢内投与によりストレス潰瘍の発生が有意に抑制された。しかも、

表1 IL-1 のエタノール潰瘍に及ぼす影響

IL-1 の濃度 (ng/rat)	例数	潰瘍指数
0	10	45.6 ± 5.6
1	7	50.1 ± 8.4(NS)
10	7	49.2 ± 7.1(NS)
100	7	42.9 ± 5.8(NS)

NS: 対照群と比較して有意の差なし

この IL-1 の抗潰瘍作用は用量依存性であった。一方、同用量の IL-1 を腹腔内投与しても水浸拘束潰瘍の発生は抑制されなかった。そこで以後の実験では、IL-1 の投与はすべて中枢内とした。

2) IL-1 の TRH 潰瘍に及ぼす作用

TRH を大槽内へ投与すると中枢性の迷走神経刺激を介する胃酸分泌亢進により胃粘膜病変のできる事が知られている<sup>13)</sup>。そこで次に、TRH 潰瘍に及ぼす IL-1 の影響を検討した。IL-1 の中枢内への前投与により、TRH 潰瘍の発生が用量依存性に抑えられた(図2)。しかも本潰瘍モデルでは、水浸拘束ストレス潰瘍と比較すると低濃度の IL-1 で胃粘膜防御効果がみられた。

### 3) IL-1 のエタノール潰瘍に及ぼす作用

最後に IL-1 のエタノール潰瘍に対する効果を調べた。1 ml の無水エタノールを経口投与し、1時間後に胃粘膜損傷の程度を評価した。表1に示すように、今回検討した濃度の IL-1 ではエタノールによる胃粘膜病変の発生に対する保護作用は観察されなかった。

## 4 考 察

免疫調節因子の IL-1 が幽門結紮ラットにおいて胃酸・ペプシン分泌を強力に抑制することをわれわれが初めて報告して以来<sup>8-10)</sup>、IL-1 の消化管機能に及ぼす作用が大きな注目を集めつつある。事実、われわれが観察した IL-1 の胃分泌抑制効果については、ごく最近になって他の研究グループにより追試・確認された<sup>15,16)</sup>。どのような機序で IL-1 が胃分泌を抑制するかについての詳細な説明は今後の研究を待たなければならないが、この IL-1 作用は中枢神経系を介すること<sup>9,10,15,16)</sup> およびプロスタグランジン系に依存すること<sup>8,15,16)</sup> がすでに判明している。

ストレス潰瘍の発症には数多くの因子が関与しているが、“no acid, no ulcer” といわれるように、胃酸・ペプシンが攻撃因子の代表的なものとして潰瘍発生に深く関わっているという考えには異論がない。そこで、強力な胃分泌抑制作用を有する IL-1 の抗ストレス潰瘍効果について興味もたれた<sup>10)</sup>。

本研究より、IL-1 を前投与すると、水浸拘束ストレス潰瘍と TRH 潰瘍の発生を用量依存性に抑えることが明らかとなった。これらの実験結果は、免疫系で産生される IL-1 が、免疫調節作用に加えて、抗潰瘍効果を有することを明確に示唆するものである。これらの結果より、生体がいわゆる「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できる。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たい。

IL-1 の抗潰瘍作用発現において、その強力な胃分泌抑制効果が深く関与していることは確かであろう。事実、IL-1 の抗潰瘍作用を水浸拘束ストレス潰瘍と TRH 潰瘍で比較すると、TRH 潰瘍モデルで IL-1 のより強力な胃粘膜保護作用が観察された。この差異は、TRH 潰瘍ではその成因が迷走神経興奮を介する胃酸分泌亢進が主である<sup>13)</sup>のに対して、水浸拘束ストレス潰瘍では、胃酸分泌以外にも多くの因子が関与するためと考えられる。これは、胃酸分泌に関係なく物理化学的作用により胃粘膜損傷が生じるエタノール潰瘍の発生を IL-1 が抑えなかったことでも支持される。

最近、Wallace らは IL-1 の抗潰瘍作用に関する同様な結果を報告している<sup>17)</sup>。彼らの成績では、IL-1 の前投与がインドメサシンによる胃潰瘍とシステアミンによる十二指腸潰瘍の発生を有意に抑えている。これらの実験潰瘍モデルでは、いずれも胃酸の存在が潰瘍発生に必須であることが知られている。したがって、これらのモデルで発揮された IL-1 の抗潰瘍作用においても、やはり胃酸分泌抑制作用が大きな役割を果たしているものと考えられる。

エタノールなどの壊死物質を経口投与すると胃酸分泌に関係なく胃粘膜損傷が生じること、およびこの胃粘膜病変の発生がプロスタグランジン (PG) のいわゆる cytoprotective な作用により予防されることは周知の事実である。最近、Mugridge らが胃の *in vitro* 標本を用いた実験において、IL-1 が PG 産生を有意に刺激することを報告しており<sup>18)</sup>、IL-1 による cytoprotection 作用が推測された。しかし IL-1 は、本実験で用いたエタノール負荷条件 (100% エタノール 1 ml を 60 分間) で惹起される胃粘膜病変に対しては保護作用を示さなかった。一方、Wallace らは IL-1 の前投与によってエタノール潰瘍も抑えられることを報告している<sup>17)</sup>。このあい異なる結果の原因は現時点では不明であるが、一つの可能性としてはエタノール負荷条件の違い (100% エタノール 1 ml の

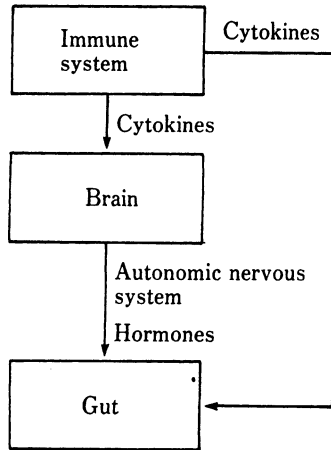


図3 「免疫-脳-胃腸」軸

15分間負荷) によるかもしれない。しかし、Wallace らの観察した IL-1 のエタノール潰瘍に対する保護作用はすべて胃酸分泌を抑制する用量の範囲内であり<sup>17)</sup>, cytoprotection の本来の定義<sup>14)</sup>である「胃酸分泌を抑制しない用量でエタノールなどの壊死物質による胃粘膜損傷を予防する」には当てはまらない。いずれにせよ、IL-1 の cytoprotection 効果については今後とも検討の必要があろう。

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、これはたとえば「脳-腸ペプチド」が多数存在する事実からも裏づけられる。さらに、免疫系で産生される IL-1 が中枢神経系を介して胃酸分泌を抑制したり、胃潰瘍の発生を抑えたりすることが判明したことは両者の深い関連をいっそう示すものであろう。われわれはこうした実験結果に基づき、免疫系と中枢神経系との連絡機構にさらに消化器系を加えた、「免疫-脳-胃腸」軸の存在を提唱している(図3)。

音や光といった通常の外來刺激は五感と呼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來刺激としてとら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、これらの外來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」と呼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。もとより、これらの免疫神経内分泌学的研究は端緒にすぎたばかりである。しかし、これら新しい観点からのアプローチが、消化器疾患の成因や病態を解明していくうえで新たな展開をもたらすものと期待し、現在研究をすすめている。

稿を終わるにあたり、遺伝子組み換え型ヒト IL-1  $\beta$  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。本研究の一部の助成をいただいた千代田生命健康開発事業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) Blalock JE: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* **69**: 1-32, 1989
- 2) Dinarello CA: Biology of interleukin-1. *FASEB J* **2**: 108-115, 1988
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Uehara A, Gillis S, Arimura A: Effects of interleukin-1 on hormone release from normal pituitary cells in primary culture. *Neuro-*

- endocrinology* **45**: 343-347, 1987
- 6) Uehara A, Sekiya C, Takasugi Y, Namiki M, Arimura A: Anorexia induced by interleukin-1: Involvement of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol* **257**: R 613-R 617, 1989
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) Okumura T, Uehara A, Okamura K, 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
  - 10) 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
  - 11) Kikumoto Y, Hong Y-M, Nishida T, Nakai S, Masui Y, Hirai Y: Purification and characterization of recombinant human interleukin-1 beta produced in *Escherichia Coli*. *Biochem Biophys Res Commun* **147**: 315-321, 1987
  - 12) Takagi K, Kasuya Y, Watanabe K: Studies on the drugs for peptic ulcer: A reliable method for producing stress ulcer. *Chem Pharm Bull* **12**: 465-472, 1964
  - 13) Goto Y, Tache Y: Gastric erosions induced by intracisternal thyrotropin-releasing hormone (TRH) in rats. *Peptides* **6**: 153-156, 1985
  - 14) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hancher AJ: Cytoprotection by prostaglandins in rats: Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* **77**: 433-443, 1979
  - 15) Ishikawa T, Nagata S, Ago Y, Takahashi K, Karibe M: The central inhibitory effect of interleukin-1 on gastric acid secretion. *Neurosci Lett* **119**: 114-117, 1990
  - 16) Saperas ES, Yang H, Rivier C, Tache Y: Central action of recombinant interleukin-1 to inhibit acid secretion in rats. *Gastroenterology* **99**: 1599-1606, 1990
  - 17) Wallace JL, Keenan CM, Mugridge KG, Parente L: Reduction of the severity of experimental gastric and duodenal ulceration by interleukin-1  $\beta$ . *Eur J Pharmacol* **186**: 279-284, 1990
  - 18) Mugridge KG, Donati D, Silvestri S, Parente L: Arachidonic acid lipoxygeneration may be involved in interleukin-1 induction of prostaglandin biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* **250**: 714-720, 1989

### Mucosal Protective Actions of Interleukin-1 in Various Experimental Ulcer Models

Akira Uehara, Toshikatsu Okumura, Shigeru Kitamori, Kazuyuki Tsuji,  
Yoshiaki Taniguchi, Yuichi Takasugi and Masayoshi Namiki  
*The Third Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College*

Increasing evidence suggests that interleukin-1 (IL-1), a cytokine produced by the immune system, has various central nervous system actions besides its immunological activities. We have recently found that IL-1 acts centrally in the brain to potently inhibit gastric acid and pepsin secretion in pylorus-ligated rats. Further-

more, we have observed that central IL-1 dose-dependently reduces the severity of gastric mucosal lesions induced by water-immersion restraint stress. To elucidate the physiological and pharmacological properties of this anti-ulcer action of IL-1, the effects of IL-1 were examined in various experimental ulcer models. Pretreatment with intracisternal (ic) IL-1 significantly inhibited the formation of gastric lesions produced by water-immersion restraint stress or ic thyrotropin-releasing hormone (TRH), and this mucosal protective action was a dose-related response. It was also found that smaller doses of IL-1 induced a significant decrease in the severity of ulceration in the TRH ulcer model (0.1~10 ng/rat) than in the water-restraint stress model (10~100 ng/rat). On the other hand, IL-1 (1.0~100 ng/rat) failed to protect the gastric mucosa against the oral administration of absolute ethanol. Taken together, these results suggest that the anti-ulcer action of IL-1 is mediated mainly by its potent antisecretory action.