

学位論文題名

免疫サイトカインの視床下部－交感神経系に対する
作用についての神経生化学的研究

学位論文内容の要旨

インターロイキン（IL）-1は単球、マクロファージをはじめとする多様な細胞から産生される代表的サイトカインである。IL-1は当初、もっぱら末梢性の免疫サイトカインと考えられ、その作用についても免疫反応をはじめとしてリンパ組織や肝臓など末梢臓器に対するものが大部分であった。しかし、感染や炎症に伴う急性期反応の一つである発熱についてIL-1が中心的役割を果たしていることが示され、体温を調節する脳へ末梢の急性期情報を伝える分子としての作用も明らかとなってきた。更に、脳のニューロンやグリア細胞でもIL-1が産生される事が見出され、中枢のIL-1の生理的・病理的意義についての関心が高まりつつある。本研究では脳・神経機能とIL-1の関係について、特にIL-1の交感神経系に対する作用を中心にラットを用いて神経生化学的に検討し、IL-1の特異的作用様式とその脳内機作について新知見を得た。

第一章ではまず、既に報告されているIL-1の末梢投与効果のうち、一般行動、代謝、内分泌、及び自律神経機能に対する作用に注目し、IL-1の中枢投与の効果調べる事で脳を介した反応を検索した。微量のIL-1を脳室内に投与すると、測定した機能のほとんど全て、即ち、一般行動（脳温の上昇、徐波睡眠の誘発、摂食・飲水量の低下作用）、代謝機能（血中代謝基質・代謝産物濃度の変動）、下垂体－副腎皮質活性（コルチコステロン濃度の上昇）、交感神経活動（ノルアドレナリン[NA]の代謝回転亢進）において、IL-1末梢投与の効果が再現された。従って、末梢のIL-1は直接脳に作用して急性期反応に重要な働きをする事が確認された。

IL-1が脳に作用してから末梢の急性期反応を引き起こす際の情報伝達経路としては、まず下垂体－副腎皮質系が挙げられる。事実これに対するIL-1やIL-6の作用については多くの報告がなされており、その役割についても広く認識されている。この液性経路と並んで自律神経による伝達系路も関与していると考えられる。特にリンパ系臓器や発熱臓器には交感神経が豊富に分布しているので急性期反応における役割が予想できる。しかしながら、交感神経の活動自体が感染・炎症時にどのように変化するのか、さらに、サイトカインが

神経活動にどのように影響するのかについては、ほとんど研究が行われていない。そこで第二章では、急性相反応期に重要な働きをされると考えられている三種類のサイトカイン (IL-1, IL-6, TNF) を脳室内に投与し、交感神経活動にどのように影響するのかを末梢投与の結果と比較検討した。交感神経活動はNA代謝回転から推定した。即ち、カテコールアミンの特異的合成阻害剤を投与すると、チロシンからドーパを合成する酵素であるチロシンヒドロキシラーゼが阻害される。このためNAの新規合成が行われず、神経活動に応じて神経終末から放出されるNAは補充される事なく減少する。従って、組織中のNAの減少速度 (代謝回転速度) はNA作働性神経 (末梢臓器では交感神経) 活動の生化学的指標として用いる事ができる。本法により種々の末梢臓器を検討したところ、IL-1は末梢 (腹腔内)、中枢 (脳室内) いずれの投与でも脾臓、肺及び横隔膜のNA代謝回転速度を上昇させたが、他の臓器には影響を与えず臓器特異的な交感神経活性化効果を示した。またTNFは肺と横隔膜でのみNA代謝回転を促進した。一方IL-6は今回調べたいずれの臓器でもNA代謝回転速度に影響を与えず、交感神経系へは作用しないと結論した。また同時に脳内の代表的な部位を検討したところ、IL-1は視床下部のみでNA代謝回転速度を上昇させたがTNFやIL-6はいずれも無効であった。IL-1やTNFを中枢投与した場合の有効量は末梢投与の1/100量であるので、IL-1やTNFが直接脳に作用して視床下部-交感神経系を活性化している事が示唆された。

このように各々のサイトカインが異なる中枢作用をもつ事が示された。第三章では特にIL-1に注目して交感神経系と脳内NA作働性神経系活性化の脳内作用メカニズムを検討した。IL-1による発熱、下垂体-副腎系の活性化、食欲減退作用などはいずれもプロスタグランジン (PG) 合成酵素シクロオキシゲナーゼの阻害剤やコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 受容体拮抗剤、抗CRH抗体の前処置により消失することが知られている。またCRHやPGE₂の脳室内投与により、上記の効果が再現できるので、IL-1の中枢作用に関する脳内メディエーターとしては、脳内CRHとPGの役割が注目されている。本研究でもまずインドメタシンの前投与を行いシクロオキシゲナーゼを阻害すると、IL-1によるNA代謝回転の亢進が消失する事を確認した。そこで各種PGの脳室内投与を行ったところ、PGD₂やPGE₂の投与によりNA代謝回転の亢進が再現された。従ってIL-1による交感神経系の活性化には脳内PGE₂が、脳内NA作働性神経系の活性化には脳内PGD₂の関与が示唆された。またCRHの脳室内投与でも同様にNA代謝回転の亢進効果が得られたので、次に脳内CRH系とPG系の相互連関について検討を加えた。CRHにより亢進した視床下部のNA代謝回転はインドメタシンに影響されないが、PGD₂の効果は抗CRH血清の前処置により消失するので、CRHはPGD₂の下流にあることが解った。これらの知見より、IL-1のシグナルは脳内でPGD₂→CRHの経路を経て視床下部に投射しているNA作働性神経を活性化し、同時にPGE₂→CRHの経路で交感神経系を活性化するものと結論した。以上のよ

うに、IL-1、PG類、CRHの脳内ネットワークが明らかになり、IL-1の多彩な中枢作用のメカニズムの一端が解明された。特に、多様なIL-1の中枢作用が異なるPG類により分別・仲介される可能性が示されたことは極めて興味深く、脳内PGの生理的・病理的役割の解明にも寄与すると思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齊 藤 昌 之

副 査 教 授 菅 野 富 夫

副 査 教 授 中 里 幸 和

副 査 岩手大学教授 首 藤 文 栄

学 位 論 文 題 名

免疫サイトカインの視床下部－交感神経系に対する 作用についての神経生化学的研究

インターロイキン (IL) -1は、当初末梢性の免疫サイトカインと考えられていたが、脳のニューロンやグリア細胞でも産生される事が見出され、中枢IL-1の生体機能調節についての関心が高まりつつある。

申請者は脳・神経機能とIL-1の関係について、特にIL-1の交感神経系に対する作用を中心にラットを用いて神経生化学的に検討した。本論文は和文51頁からなり、参考論文8編を付している。第一章では、一般行動、代謝、内分泌、及び自律神経機能に対する微量IL-1の脳室内投与効果を調べ、脳IL-1が感染・炎症の急性期反応に重要な働きをする事を確認した。第二章では、第一章で見出した交感神経に対する作用に着目し、3種類のサイトカインIL-1, IL-6, 腫瘍壊死因子(TNF)についてノルアドレナリン(NA)代謝回転を比較検討し、IL-1やTNFが直接脳に作用して視床下部－交感神経系を活性化している事を示した。第三章ではIL-1の脳内作用メカニズムについて、特にプロスタグランジン (PG)とコルチコトロピン放出ホルモン (CRH)の関与を中心に検討し、IL-1のシグナルは脳内でPGD₂からCRHを経て視床下部に投射しているNA作働性神経を活性化し、同時にPGE₂からCRHの経路で交感神経系を活性化するものと結論した。

このように、申請者はIL-1、PG類、CRHの脳内ネットワークを明らかにし、IL-1の多彩な中枢作用のメカニズムの一端を解明した。特に、多様なIL-1の中枢作用が異なるPG類により分別・仲介される可能性を示したことは極めて興味深く、脳内PGの生理的役割と病態の解明にも寄与すると思われる。よって審査員一同は寺尾 晶氏が博士 (獣医学)の資格を有するものと認めた。