

学位論文題名

視床下部－交感神経系による脾臓リンパ球機能の調節

－中枢制御部位と関与ペプチドの探究－

学位論文内容の要旨

脳・神経系と免疫系は独立して機能しているのではなく、互いに関連して生体の内部環境の維持を行っている。脳から免疫系への作用の典型例として、様々のストレスによる免疫修飾が挙げられる。従来この免疫修飾は、下垂体－副腎皮質系を介して起こると考えられてきたが、最近では自律神経系、特に交感神経系の役割が注目されている。本研究では交感神経を介した末梢免疫機能の調節に関わる中枢機構を明らかにするために、実験動物としてラットを用い、視床下部神経核の電気刺激やニューロペプチドの脳室内投与を行い、脾臓リンパ球の増殖活性に及ぼす影響を調べた。

- 1) 末梢の免疫機能調節における視床下部内の神経核の役割を明らかにするために、予め留置しておいた電極を通じて、様々な部位を電気刺激し、脾臓リンパ球幼若化反応（ConA応答）を調べた。腹内側核（VMH）を刺激すると、ConA応答が著しく抑制されたが、室傍核やVMHの近傍を刺激しても抑制効果はみられなかった。電気刺激によって血中コルチコステロン濃度も上昇したが、VMHの刺激効果は副腎を摘出しても消失しないので、下垂体－副腎皮質系の役割は小さいと思われた。一方、自律神経節遮断薬であるクロリソングダミンや β -アドレナリン作動性受容体アンタゴニストであるプロプラノロールの前投与、あるいは脾臓交感神経の外科的切除によってVMHの抑制効果が解除された。従って、VMHが脾臓交感神経を活性化させ、放出されたノルアドレナリンが脾臓リンパ球の β -アドレナリン作動性受容体に作用した結果、リンパ球増殖反応が抑制されるものと結論づけた。
- 2) 上記のVMH刺激効果に関与するニューロペプチドを検索するために、ペプチド自体あるいはその受容体の発現量がVMHで高いコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）、ウロコルチン（Urocortin）、レプチン（Leptin）に着目して実験を行った。

Urocortinを脳室内に投与したところ、CRHの100分の1の用量でConA応答を

抑制した。この抑制は副腎摘出では影響を受けなかったが、自律神経節遮断薬や β -アドレナリン作動性受容体アンタゴニストの投与によって消失した。これらの結果から、Urocortinも末梢免疫制御機構に重要なニューロペプチドの一つで、この抑制効果は交感神経系を介していることが示唆された。

肥満遺伝子産物Leptinを脳室に投与すると、CRHやUrocortinと同様に、ConA応答を抑制した。この抑制効果は脾臓神経を外科的に切除することで消失した。

更にこれらペプチド同士の相互関係を、各々の抗体を組み合わせた遮断実験により調べた所、Leptinの下流にCRHとUrocortinが存在し、しかもUrocortinの下流にCRHが存在することが明らかになった。

- 3) 上記のようにLeptinやCRH、Urocortinは、視床下部-交感神経系を介して、免疫系を調節し得ることが示されたので、実際にこれらのペプチドがストレスによる免疫抑制に関与しているか否かを検討した。ラットに拘束ストレスやフットショックストレスを加えると、血中Leptin濃度は増加せずむしろ大きく減少した。この減少はVMH電気刺激によって再現され、予め自律神経節遮断薬や β -アドレナリン作動性受容体アンタゴニストを投与すると消失した。また、予め脳室にLeptin抗体を投与したラットにフットショックストレスを加えても、脾臓リンパ球のConA応答は非投与の場合と同様に抑制された。更にUrocortin抗体を投与しても効果は見られなかったが、CRH抗体を投与するとConA応答は回復した。従って、ストレス時の脾臓リンパ球の増殖抑制には、LeptinやUrocortinではなく、CRHが関与すると思われる。

以上のように末梢免疫機能に対する視床下部-交感神経系による調節作用について、VMHを中心として、CRH、Urocortin、Leptinのネットワークとストレス応答における意義の一端が明らかとなった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 齊 藤 昌 之
副 査 教 授 葉 原 芳 昭
副 査 助 教 授 木 村 和 弘
副 査 助 教 授 森 松 正 美 (岩手大学農学部)

学位論文題名

視床下部－交感神経系による脾臓リンパ球機能の調節

—中枢制御部位と関与ペプチドの探究—

ストレスによる免疫修飾に代表されるように、末梢免疫機能は脳・神経系によって調節されている。本研究ではこの中枢機構を明らかにするために、実験動物としてラットを用い、視床下部神経核の電気刺激やニューロペプチドの脳室内投与を行い、脾臓リンパ球の増殖活性に及ぼす影響を調べ、以下の結果を得た。

1、視床下部内の様々な神経核を電気刺激し、脾臓リンパ球幼若化反応（ConA応答）を調べた。腹内側核（VMH）を刺激すると、ConA応答が著しく抑制されたが、室傍核やVMHの近傍を刺激しても抑制効果はみられなかった。電気刺激によって血中コルチコステロン濃度も上昇したが、VMHの刺激効果は副腎を摘出しても消失しないので、下垂体－副腎皮質系の役割は小さいと思われた。一方、自律神経節遮断薬であるクロリソングダミンや β -アドレナリン作動性受容体アンタゴニストであるプロプラノロールの前投与、あるいは脾臓交感神経の外科的切除を行うと、VMHの抑制効果が解除された。従って、VMHが脾臓交感神経を活性化させ、放出されたノルアドレナリンが脾臓リンパ球の β -アドレナリン作動性受容体に作用した結果、リンパ球増殖反応が抑制されるものと結論した。

2、上記のVMH刺激効果に関与するニューロペプチドを検索するために、この神経核機能に関与するコルチコトロピン放出ホルモン（CRH）、ウロコルチン、レプチンに着目して実験を行った。CRHやウロコルチンを脳室内に投与すると、いずれもConA応答を抑制したが、ウロコルチンはCRHの100分の1の用量で有効であった。この抑制効果は副腎摘出では影響されなかったが、クロリソングダミンやプロプラノロールの前投与によって消失した。これらの結果から、脳内CRHやウロコルチンが交感神経系を介する末梢免疫制御に関与していることが示唆された。更に、肥満遺伝子産物として知られているレプチンについても脳室投与効果を調べたところ、CRHやウロコルチンと同様に、ConA応答を抑制した。この抑制効果は脾臓神経を外科的に切除することで消失した。更にこれらペプチド同士の相互関係を、各々の抗体を組み合わせた遮断実験により調べた所、レプチンの下流にCRHとウロコルチンが存在し、しかもウロコルチンの下流にCRHが存在することが明らかになった。

3、ラットに拘束ストレスやフットショックストレスを負荷すると脾臓リンパ球の増殖反応が抑制される。これに上記のペプチドが関与するか否かを明らかにするために、各々の抗体を予め脳室内に投与してからストレスを負荷したところ、CRH抗体のみが増殖反応の抑制を解除する効果を示した。従って、ストレス時の脾臓リンパ球の増殖抑制には、レプチンやウロコルチンよりはCRHの関与が大きいと結論した。

以上のように本論文は、末梢免疫機能に対する視床下部－交感神経系による調節作用について、VMHを中心として、CRH、レプチン、ウロコルチンのネットワークを明らかにしたものであり、嘔

乳動物の生理学、とりわけ脳・免疫相関という新しい学問分野への貢献が大である。よって審査員一同は岡本土毅氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格が十分であると認めた。