

氏名	ないとうよしゆき 内藤嘉之
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博第1284号
学位授与の日付	平成3年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Effects of Physical Stress and Cytokines on Hypothalamus, Pituitary and Adrenal Glands (ストレスおよびサイトカインの視床下部, 下垂体, 副腎皮質ホル モン分泌におよぼす影響について)
論文調査委員	(主査) 教授 淀井淳司 教授 井村裕夫 教授 森健次郎

### 論文内容の要旨

近年、免疫系および内分泌系組織が密接な相互連関のもとに機能している可能性が示唆されている。本論文は、免疫、炎症反応に伴う内分泌系ストレス反応におけるサイトカインの関与を検討したものであり、5編の論文よりなる。

第1編では、免疫、炎症反応における最初のメディエーターとして、主として抗原刺激を受けた単球より産生されると考えられているインターロイキン- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌に及ぼす影響を検討した。実験には右心房にカテーテルを留置したラットを用い、無麻酔・無拘束の状態で薬物の投与および採血を行った。ホルモン濃度測定はラジオイムノアッセイ (RIA) にて行った。その結果、IL- $1\beta$  の静脈内投与は速やかに ACTH 分泌を刺激し、その反応は用量依存性であることが認められた。さらに、IL- $1\beta$  分子の N 末端の構造が ACTH 分泌刺激に必要であり、発熱作用等の活性部位との間に解離が認められることが、種々の構造類似体を用いた検討の結果明らかになった。

第2編では同様の実験系を用いて、IL- $1\alpha$  および IL-2 の ACTH 分泌刺激能を検討した。その結果、IL- $1\alpha$  および IL-2 の ACTH 分泌刺激作用には種差が認められ、IL- $1\alpha$  は  $\beta$  と同程度の ACTH 分泌刺激作用を有することが判明した。さらに、IL-2 は IL-1 とは時間経過の異なる緩徐な血中 ACTH 上昇作用を有することが認められた。

第3編では、IL-1 と同様、広範囲の生理活性を有する IL-6 の ACTH 分泌作用を検討した。その結果、IL-6 は ACTH 分泌を速やかに刺激し、その作用は視床下部からのコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 分泌を介していることが示唆された。

以上の3編の論文では、各種サイトカインの ACTH 分泌に及ぼす影響を、観察時間が数時間以内の急性実験の系を用いて検討した。第4編の論文では、サイトカインの慢性投与の効果を検討した。すなわち IL- $1\beta$  の腹腔内反復投与により、視床下部 CRH および下垂体前葉 ACTH が有意に増加した。さらに副

腎重量および CRH も有意の増加した。これらの結果は、慢性的なサイトカインの作用が、視床下部—下垂体—副腎皮質系を持続的に賦活化したために引き起こされたと考えられた。

第 5 編では、サイトカインの下垂体後葉ホルモン分泌に及ぼす影響を検討した。この結果、IL-1 $\beta$  は下垂体後葉からのバゾプレッシン (AVP) およびオキシトシン (OXY) 分泌を刺激することが認められた。さらに各種プロスタグランディン (PG) 拮抗薬を用いた検討の結果、IL-1 $\beta$  による AVP 分泌は脳内 PGE<sub>2</sub> レセプター (EP<sub>1</sub> レセプター) を介することが明らかとなった。

サイトカインはその産生を相互的に誘導し、複雑なネットワークを形成する。本研究の結果より、免疫、炎症反応に伴う内分泌系ストレス反応は、種々のサイトカインが様々な相で作用して引き起こされることが示唆される。強度のストレスである開腹手術術後の視床下部—下垂体—副腎皮質系反応には、その主体が視床下部から副腎に移行する 2 相性の変化が認められる (参考論文 1)。腹部手術後サイトカイン産生が刺激され、またサイトカインが視床下部、下垂体のみならず副腎皮質系にも直接作用する (参考論文 2) ことから、外科手術に伴う内分泌系ストレス反応においてもサイトカインがメディエーターとして重要な役割を果たしていると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は免疫、炎症反応に伴う内分泌系ストレス反応におけるサイトカインの関与を検討したものであり、5 編の論文よりなる。

第 1 編では、インターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) は ACTH 分泌を刺激し、その作用は N 末端の構造と関係があることを明らかにしている。第 2 編および第 3 編は各種サイトカインの ACTH 分泌刺激作用について検討を行ったものであり、IL-1 のみならず IL-2, 6 にも同様の作用があることを明らかにしている。第 4 編では、IL-1 $\beta$  の慢性投与が視床下部、下垂体のみならず、副腎にも作用することを報告している。第 5 編では IL-1 $\beta$  が下垂体後葉ホルモン分泌を刺激し、このうちバゾプレッシン分泌刺激作用は脳内 PGE<sub>2</sub> レセプターを介することを明らかにしている。

以上の研究はサイトカインの内分泌系におよぼす影響を明らかにし、内分泌系ストレス反応の病態生理解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 3 年 3 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。