
 話 題

サイトカインと外科

京都大学医学部第1外科 有井 滋 樹

リンパ球は抗体を産生することにより抗原特異的な免疫応答を営むのであるが、他方、或る種の活性化リンパ球が抗体とは異なる活性物質を産生し、他の免疫細胞の機能を修飾するという現象も次々と明らかにされてきた。たとえばヒト末梢リンパ球混合培養上清中にヒトリンパ球の増殖を促進する活性因子の存在、或いは活性化されたリンパ球がマクロファージの遊走を阻止する因子を産生するといった事実である。1969年、Dumonde によって、これらの物質がリンホカインと名付けられたのであるが、その後、マクロファージでも同様な物質を産生すること（モノカイン）さらには、免疫等とは直接関係のない細胞までもが、このような働きを有することが明らかになり、これら物質を総称して1977年、Cohen らがサイトカインと呼称した。現在ではサイトカインはその有機的な細胞間情報伝達作用により免疫応答のみならず炎症反応を含めた生体の恒常性維持や生体防御機能において中心的役割を果たすと考えられるに至っている。そして、種々の観点とくに免疫学と炎症学の立場から、同一の物質が追求、発見され異なった生物学的活性に基づいた名称を与えられ混乱を生じていたのであるが、1977年、1つの分子種によって機能が発揮されることが明らかな物質をインターロイキン (between leucocyte) という名で統一することになった。たとえば lymphocyte activating factor や endogenous pyrogen と別々に呼ばれていたものが IL-1 と統一されたようにである。サイトカインの特徴は、1. 糖蛋白である、2. きわめて微量でその作用を発揮する、3. 細胞表面にある特異的なレセプターと結合することによりはじめて生物活性が発揮される、4. HLA のバリアーを越えて非特異的に作用する、5. 作用の多重性、相乗性があり、サイトカインネットワークが存在する、6. 本来は生体の恒常性の維持に貢献しているが、あるものは炎症の病態にも深く関連している（宮坂信之、サイトカイン、メジカルビュー社、1991年）といったものである。

このようにサイトカインの実体が分子レベルで明らかになるにつれ、サイトカイン産生異常やサイトカインネットワークの失調という観点から病態を究明するというアプローチが可能になった。炎症反応を例にとると、様々な刺激によりマクロファージ、血管内皮細胞等の IL-1 産生細胞からの IL-1 の放出が亢進し、この IL-1 は $\text{TNF}\alpha$, GM-CSF, さらには IL-6, IL-8 といった炎症性サイトカインを誘導する。そして、これにより発熱、白血球増多、白血球接着分子の発現増加による白血球血管外遊走、筋肉からのアミノ酸放出、B 細胞による抗体産生、急性相蛋白の産生などが生じる。一方、これに対して、IL-1 インヒビター、IL-1 レセプターアンタゴニスト、グルココルチコイド、 PGE_2 など負の調節機構の作動により、病態の修復がもたらされる。このような巧妙な機構の失調が炎症の遷延、拡大をもたらすことになるのであろうが、病態におけるサイトカイン異常を知ること

 SHIGEKI ARII: Surgical Research from the View Point of Cytokine, Assistant of 1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University.

Key words: Hepatic macrophage, Cytokine, Surgical Research.

索引語: 肝マクロファージ, サイトカイン, 外科研究.

とにより、診断、治療への応用が期待される。

私たちもこのような観点から外科臨床上の重要な問題点解決の糸口を探るべく努力しているところであり、紙面を拝借して少し述べてみたい。一つは、エンドトキシン血症に続発する肝障害の病態究明である。ラットにエンドトキシンを静脈内投与すると末梢血中の GOT, LDH レベルは著明に上昇するが、この肝から分離された肝マクロファージの IL-1, TNF 産生能は5倍異常の亢進を示す。肝マクロファージの活性化は IL2R や Ia 抗原の発現の増加によっても裏付けられたが、この活性化マクロファージと混合培養した肝細胞のアルブミン合成能は著明に抑制される。そして、肝マクロファージの機能を modulate することにより、肝の逸脱酵素の上昇を抑え得る。すなわち、エンドトキシン血症における肝障害には肝マクロファージの活性化が1つの key factor であることを示した。さらには、肝の類洞内皮細胞におけるサイトカイン産生の増強、あるいは細胞接着分子の発現による白血球の類洞内皮への凝集、そして、白血球から遊離される様々な細胞傷害因子による組織障害という機序も考えられる。また、肝硬変においてしばしば実感させられる生体防御能の低下や代謝異常に関しても、サイトカイン産生異常という立場から追求するのもユニークな方法である^{2,3)}。私たちの得ている知見はヒト及びラットにおいて肝マクロファージの TNF 産生能の低下、IL-1 産生能上昇という現象であり、TNF が免疫、代謝系の賦活作用を有すること、IL-1 が線維芽細胞の増殖刺激や B-cell の抗体産生促進作用を持っていることを考えるとき、肝硬変の成立やその特異な病態にサイトカインネットワーク異常が関与していることが推察されるのである。臓器移植とサイトカインの関係についても興味をもたれる。拒絶反応を例にとると、その成立機序にはいくつか考えられているが、一つは移植片の MHC クラス II 抗原を認識して活性化されたヘルパー T 細胞が細胞障害性 T 細胞を介して移植片に作用する。すなわち、CD8⁺ T 細胞が MHC クラス I 抗原と反応し、これが IL-2 の作用により細胞障害性 T 細胞となり、移植細胞を攻撃するのであるが、その前段階として CD4⁺ T 細胞が移植片の MHC クラス II 抗原と反応し、これがマクロファージの産生する IL-1 の刺激を受けて IL-2 を分泌するという過程を必要とする。また、別のメカニズムとしては移植片に反応して CD4⁺ T 細胞がリンホカインを放出し、これによりマクロファージが活性化され、TNF, IL-1 といったモノカインが放出され細胞障害性を発揮するというものである。early graft failure についても、肝の保存過程において、肝マクロファージを含めた類洞壁細胞のプライミング→再還流における活性化→サイトカインの過剰産生、放出→組織障害という機序も考えられ、現在、このような立場からも研究をすすめているところである⁴⁾。

分子生物学の進歩に伴ない、サイトカイン研究は今後、一層発展し、さまざまな生理現象や病態の理解がさらに深まることであろう。外科臨床において山積している難題に対してもサイトカイン研究による break through が期待されるところである。

文 献

- 1) Monden K, Arai S, Itai S, et al: Enhancement of Hepatic Macrophages in Septic Rats and their Inhibitory Effect on Hepatocyte Function. J. Surg. Res. 50: 72-76, 1991.
- 2) Arai S, Monden K, Sasaoki T, et al: Depression in the phagocytic activity and superoxide production of Kupffer cells in rats with CCl₄-induced liver cirrhosis. Res. Exp. Med. 190: 173-182, 1990.
- 3) 船木なおみ, 有井滋樹, 他: 肝硬変におけるラット及びヒト肝マクロファージの機能動態の解析. 肝類洞壁細胞研究の進歩 3: 187-190, 1991.
- 4) 足立幸人, 有井滋樹, 藤田真一, 他: 肝冷保存における Kupffer 細胞の機能および表面抗原変動の解析. 第27回日本移植学会総会, 1991, 東京.