サイトカイン（主として IL-1）の Pathophysiology

池 島 喬・Charles A. Dinarello

Jpn. J. Clin. Immun., 9(5):333~336, 1986.

Pathophysiology of Cytokines

Takashi Ikejima and Charles A. Dinarello

*Department of Medicine, Division of Geographical medicine
and Infectious Diseases, New England Medical Center Hospitals*

[Summary]

Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) induces IL-1 production from macrophages/monocytes of various species. Susceptibility of the mouse strains to TSST-1 is parallel to the IL-1 production. IL-1 has multibiological activities for T cells, hepatocytes, neutrophils, fibroblasts and other cells, resulting in induction of acute phase responses. PI 5 IL-1 (IL-1 alpha) and PI 7 (IL-1 beta) are cloned in both the human and the mouse cases (1~3). The recombinant IL-1's confirm the multiple biological properties of the purified IL-1 including fever. IFN-alpha is also an endogenous pyrogen. Recombinant tumor necrosis factor (TNF) possesses almost the same biological function of IL-1. However, TNF induces IL-1 production from human mononuclear cells while IL-1 production by IL-1 itself has never been reported, yet. Differently from IL-1, TNF does not augment T cell proliferation. Although TSST-1 induces only IL-1, endotoxin stimulates both IL-1 and TNF production. A quantitative relationship among these endogenous pyrogens remains unsolved in each disease.

- 1) Auron, et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81 : 7907, 1984.
- 2) Lomedico, et al. : Nature, 312 : 458, 1984.
- 3) Gubler, et al. : J. Immunol, 136 : 2492, 1986.

I. はじめに

発熱がヒトや動物に内在する物質によって制御されているという考え方は古くからあり、活性化された Leukocyte から内因性発熱物質 (endogenous pyrogen) が放出されていることが 1940 年代に Menkin や Beeson に

よって示された。この内因性発熱物質は Yale 大学の Elisha Atkins らのグループによってその生体における働きが精力的に研究されてきたが内因性発熱物質がインターロイキン (IL-1) と同一物質であることが Rosenwasser^{1,2)} や Murphy ら³⁾によって確かめられた。最初に強力な IL-1 の産生誘導物質である toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) を例にとってその IL-1 産生の様子を紹介する。

図 1 TSST-1 により誘導された、マウス腹腔マクロファージからの IL-1 産生
A/HeJ : TSST-1 感受性マウス
C3H/HeJ : TSST-1 低感受性マウス

II. toxic shock syndrome と IL-1 産生

toxic shock syndrome は James Todd ら⁴⁾により 1978 年に初めて報告された病気で、高热、下痢、血圧の急激な低下、全身性の皮疹、回復期における皮膚の剝離などを伴い、患者の 92% は月経中の婦人で、そのうち 98% が発症時にタンポンを使用していた。主として *Staphylococcus aureus* の腔内における増殖が認められ、toxic shock 関連菌の培養上清をウサギに静注すると 4 時間以内に顕著な発熱を誘起する。精製された毒素はウサギ血清中からほぼ 3 時間以内に除去されるが、発熱は 3 時間以降に開始され約 20 時間にわたって持続する。したがって毒素と発熱の間に別の介在物質の存在が示唆された。toxic shock 関連菌の培養上清を静注して 4 時間後の発熱時に採取されたウサギ血清を他のウサギに静注すると約 15 分後に発熱がみられ、IL-1 などの内因性発熱物質の関与が予想された。精製された TSST-1 はヒト単核球に IL-1 の産生を誘起する⁵⁾。TSST-1 と内毒素に感受性で発熱する A/HeJ マウスと TSST-1 や内毒素に感受性の低い C3H/HeJ マウスでは TSST-1 によって刺激された腹腔内マクロファージからの IL-1 の分泌に顕著な差がみられる (図 1)。しかるにこれら 2 系統のマウスのリコンビナントマウス IL-1 に対する発熱反応には差がみられないことから、毒素に対する感受性は IL-1 の生産量と相関していることが示された (表 1)。ヒトとマウスでは異なる遺伝子に制御された PI 5 タイプ

表 1 Febrile responses of two strains of mice to TSST-1 and interleukin 1

Strain	TSST-1 response ($\mu\text{g/kg}$)		mr IL-1 response ($\mu\text{g/kg}$) ^a	
A/HeJ	0.3	+	0.4	+
	1.5	##	0.8	+
C3H/HeJ	0.3	-	0.4	+
	1.5	-	0.8	+

^a Mouse recombinant IL-1

^b Febrile responses. + : 0.5 ~ 1.0 °C

#: 1.0 ~ 1.5 °C

: 1.5 °C ~

(IL-1 α) と PI 7 タイプ (IL-1 β) の存在が確認されており、その生物活性の差はみられていない。ヒトとマウスリコンビナント IL-1 はウサギやマウスに典型的な IL-1 性発熱を約 30 分以内に誘起する⁶⁾。IL-1 のような内因性発熱物質は視床下部からアラキドン酸を放出させ、その代謝物質の一種であるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) が体温調節スイッチを高温側にセットしていると考えられるが⁷⁾、IL-1 処理された滑液細胞や筋肉細胞においても PGE₂ の増加が検出されている。IL-1 の生物活性は多岐にわたり、T 細胞、B 細胞、NK 細胞の活性化のほか低血圧血症、低鉄血症、高銅血症、好中球の増多、フィブリノーゲンや血清アミロイド-A のような急性期蛋白の上昇、筋肉中における蛋白質の崩壊そして内皮細胞への好中球の付着促進などを誘導する。メラノーマに対する細胞毒性⁸⁾や脾ランゲルハンス島 β 細胞に対する細胞毒性⁹⁾も最近報告されている。

III. 内因性発熱物質としての α インターフェロン (IFN- α)

ウサギに IFN- α を毎日 5×10^6 U/kg 静注するとトランスを伴わない発熱が誘起され (内因性発熱物質の特徴)、ウサギ視床下部の破碎断片に IFN- α を加えて培養すると 30 分以内に PGE₂ 産生がみられることから IFN- α はそれ自身が内因性発熱物質であり、その発熱は IL-1 同様に PGE₂ 量の増大を介して行われていることが示唆されている¹⁰⁾。ほかに B 細胞や NK 細胞の活性化、マクロファージの抗腫瘍活性の上昇の誘起などが IL-1 と共通している。

IV. 腫瘍壊死因子 (TNF)

リコンビナント TNF をウサギに静注すると約 30 分後に投与量に対応する発熱がウサギに誘導される¹¹⁾。PGE₂ の産生阻害剤である ibuprofen を TNF 静注の 10

分前に静注すると発熱は阻害される。TNF を多量 10 $\mu\text{g/kg}$ 静注すると約 3 時間後に第 2 の発熱ピークが誘導される。IL-1 を 70°C で 30 分間処理してから静注すると発熱誘導能力を失うが、TNF は発熱誘導能をかなり保持しており、10 $\mu\text{g/kg}$ 投与した場合にみられる第 2 の発熱は熱処理によって失われても第 1 の発熱は残る。ibuprofen による前処理は TNF のウサギにおける発熱誘導能をすべて失わせる。第 2 の発熱時のウサギ血清を他のウサギに静注すると約 30 分後に第 1 の発熱のみが誘導されるが、この血清を 70°C で 30 分間処理すると発熱がみられなくなることから第 2 の発熱は血清中に残存する TNF ではなく、IL-1 のような他の内因性発熱物質によって誘導されていることが示唆される。50 $\mu\text{g/ml}$ 量の TNF をヒト単核球培養に加えて、その培養上清をウサギに静注すると発熱が誘導されるが培養上清は TNF にはみられないマウス胸腺細胞の分裂促進能を有し、その活性は抗 IL-1 抗体によって抑制される。ゆえに TNF によって誘導された発熱のうち第 1 の発熱は内因性発熱

因子である TNF によって誘導され、第 2 の発熱は TNF によって誘導された IL-1 の産生によるものであることが判る。IL-1 と TNF の多様な生物活性はほぼ共通しているが TNF は T cell の分裂を促進しない。また TNF は IL-1 の生産を誘導するのに対し IL-1 が TNF の産生を誘導する事実は報告されていない。

V. ま と め

つい近時まで IL-1 が唯一の内因性発熱物質のように報告されてきたが、IL-1 のほかに IFN- α や TNF も内因性発熱物質であり多くの共通の多様な生物活性を有することが判ってきた。TSST-1 は IL-1 を誘導するが TNF を誘導しない。内毒素は IL-1 と TNF の双方の産生を誘導するが、TNF は IL-1 の誘導物質でもある。毒素と誘導される内因性発熱物質の種類、そして内熱性発熱物質同士の相互関係を包括的に理解することが多くの病状の解明に役立つと思われる。

文 献

- 1) Rosenwasser, L.J., Dinarello, C.A., Rosenthal, A.S. : Adherent cell function in murine T-lymphocyte antigen recognition. IV. Enhancement of murine T cell antigen recognition by human leukocytic pyrogen. J. Exp. Med., 150 : 709, 1979.
- 2) Rosenwasser, L.J., Dinarello, C.A. : Ability of human leukocytic pyrogen to enhance phytohemagglutinin induced murine thymocyte proliferation. Cell. Immunol., 63 : 134, 1981.
- 3) Murphy, P.A., Simon, P.L., Willoughby, W.F. : Endogenous pyrogens made by rabbit peritoneal exudate cells are identical with lymphocyte activating factors made by rabbit alveolar macrophages. J. Immunol., 124 : 2498, 1980.
- 4) Todd, J.M., Fishant, M., Kapral, M. : Toxic shock syndrome associated with phase -group-1 staphylococci. Lancet, II : 1116, 1978.
- 5) Ikejima, T., Dinarello, C.A., Gill, D.M., Wolff, S.M. : Induction of human interleukin-1 by a product of *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrome. L. Clin. Invest., 73 : 1312, 1984.
- 6) Dinarello, C.A., Cannon, J.G., Mier, J.W., Bernheim, H.A., LoPreste, G. Lynn, D.L., Love, R.N., Webb, A.C., Auron, P.E., Reuben, R.C., Rich, A., Wolff, S.M., Putney, A.D. : Multiple biological activities of human recombinant interleukin 1. J. Clin. Invest., 77 : 1734, 1986.
- 7) Bernheim, H.A., Gilbert, T.M., Stits, J.T. : Prostaglandin E levels in third ventricular cerebrospinal fluid of rabbits during fever and changes in body temperature., J. Physiol., 301 : 69, 1980.
- 8) Lackman, L.B., Dinarello, C.A., Lanson, N.D., Fidler, I.J. : Natural and recombinant human interleukin 1- β in cytotoxic for human melanoma cells. J. Immunol., 136 : 3098, 1986.
- 9) Bendzen, K., Mandrup-Poulsen, T., Nerup, J., Nielsen, J.H., Dinarello, C.A., Svenson, M. : Cytotoxicity of human PI 7 interleukin-1 for pancreatic islets of Langerhans. Science, 232 : 1545, 1986.
- 10) Dinarello, C.A., Bernheim, H.A., Duff, G.W., Le, H.V., Nagabhushan, T.C., Hamilton, N.C., Coceani, F. : Mechanisms of fever induced by recombinant human interferon. J. Clin. Invest.,

- 74 : 906, 1984.
- 11) Dinarello, C.A., Cannon, J.G., Wolff, S.M., Bernheim, H.A., Beutler, B., Cerami, A., Figari, I.S., Palladino, M.A.Jr., O'Connor, J.V. : Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J. Exp. Med.*, 163 : 1433, 1986.
-