神経・内分泌・免疫系とリウマチ炎症

坂根 剛*

special lecture

JAPANESE JOURNAL OF INFLAMMATION

Neuro-endocrine-immune axis in rheumatoid arthritis

Objective. To elucidate the role of neurologic, endocrine, and immune system interactions in the development of pathologic responses in patients with rheumatoid arthritis (RA), we studied neuropeptide production and neuropeptide receptor expression in RA synovium and its function in patients with RA.

Methods. The effects of neuropeptides on proinflammatory cytokine(interleukin (IL)-6 and IL-8) and collagenase production by RA synovial cells were estimated by enzyme-linked immunosorbent assay, and their messenger RNA expression was assessed by reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR) using limiting dilutions of the complementary DNA. The expression of receptors for neuropeptides by RA synovial cells was also studied by RT-PCR and radio-receptor assays. Local production of neuropeptides was estimated by RT-PCR and immunohistochemical staining. Functions of some neuropeptides for the synovial cells were studied by using antagonists for the peptides.

Results. Some neuropeptides inhibited proliferation of and proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase(MMP) production by RA synovial cells both at the level of mRNA expression and at the protein level, and another neuropeptides did rather upregulate them. Expression of receptors for the neuropeptides studied on RA synovial cells was confirmed by RT-PCR and radio-receptor assays. Functions of the neuropeptide receptors were inhibited by their receptor antagonists. Some, but not all, neuropeptides inhibited nuclear translocation and phosphorylation of transcription factor, cyclic AMP responsive element binding protein (CREB), in RA synovial cells, while prolactin acted via translocation of STAT-5 to nuclei in RA synovial cells.

Conclusion. Neuropeptides upregulated or downregulated synovial cell functions, suggesting regulation of inflammatory responses by neuropeptides in patients with RA and possible clinical application of certain neuropeptides.

Rec. 8/20/1999, pp 241~251

Tsuyoshi Sakane

key words : *rheumatoid arthritis, synovial cells, neuropeptides, CREB, STAT-5*

慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis ; RA)は原因不明の多関節炎を主徴とする全身性慢性炎症性疾患である。以前から、天候や妊娠あるいは精神的・肉体的ストレスといった一見炎症反応と

は関係のないような変化がRAの病態に影響することが知られていた^{1~3)}。

最近の研究ではストレス負荷が生体の情報伝達と防御系機能を担う神経・内分泌・免疫系に影響を与え、その結果、種々の疾患や病態が出現してくるという。これら神経・内分泌・免疫系には、それぞれの系統内の作動因子である神経ペプチ

* Departments of Immunology and Medicine, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学免疫学・病害動物学教室

図1 慢性関節リウマチ(RA)と神経・内分泌・免疫系の相互作用

ド、ホルモン、サイトカインを介した2方向性の相互作用が存在し、生体を取り巻く内外の環境の変化に速やかに対応して、身体機能の恒常性を維持している(図1)^{4,5)}。したがってこれら3系統の円滑なクロストークに破綻が生ずると、リウマチ炎症の発症、増悪につながる(図1)。

RA関節病変では滑膜細胞の増殖、血管新生、リンパ球浸潤が認められる。炎症局所ではさまざまな炎症性サイトカインが、リンパ球やマクロファージなどの免疫系細胞のみならず、local immune accessory cellといわれる血管内皮細胞や滑膜細胞により産生されている。これらの細胞はサイトカインのほかに、内分泌ホルモンや神経ペプチドも産生放出する。たとえば炎症局所でのCRH(corticotropin releasing hormone)濃度はきわめて高く、神経・内分泌・免疫系がオートクライン、パラクラインの様式で炎症局所で作動し、炎症反応を修飾する⁶⁾。本稿では炎症組織における神経・内分泌・免疫ネットワークを中心にしてリウマチ炎症の成立機序を考えてみたい。

慢性関節リウマチとサブスタンスP

RAと神経ペプチドの関連は、1987年Lotzにより、sensory nerveの末端および交感神経の求心路から遊離されるサブスタンスPがRA滑膜細胞の機能を増強させるとした報告が最初である⁷⁾。

筆者らもRA関節滑膜組織をコラゲナーゼで処理し、単離したあと一晩plastic dishに静置して、dishに付着した細胞を初代滑膜細胞として回収し、この初代滑膜細胞をさらに継代培養して、線維芽細胞様滑膜細胞株を樹立し、サブスタンスPとリウマチ炎症の関連を検証した経験がある。線維芽細胞様滑膜細胞をサブスタンスP存在下で培養し、滑膜細胞の増殖反応をチミジンの取り込みで調べてみると、 10^{-8} MのサブスタンスPの添加により滑膜細胞の強い増殖が認められた。RA線維芽細胞様滑膜細胞はIL-6やIL-8などの炎症性サイトカインを産生するが、サブスタンスPは、滑膜細胞によるこれら炎症性サイトカインの産生を増強した。すなわちサブスタンスPはLotzらが指摘したように、RAの病態を増悪させる方向に働く物質であるといえる。

慢性関節リウマチとプロラクチン⁸⁾

プロラクチンは下垂体ホルモンの一つで、末梢血リンパ球からも産生されることが知られている。プロラクチンレセプターは単球、リンパ球などの免疫系細胞にも発現し、T細胞に対してはマイトゲンとして働き、B細胞に対しては抗体産生を増強するなど、免疫応答にも関与している。筆者らはRA患者滑膜局所でのプロラクチンの産生とその病態形成における位置づけを試みた。滑膜細胞の増殖に対してはプロラクチンは生理的濃度の添加で増強し、またIL-6、IL-8などの炎症性サイトカインの産生も増強した。またRAの骨軟骨破壊に関与するmatrix metalloproteinase(MMP)-3の産生をプロラクチンは増強し、MMP活性を制御するtissue inhibitor of metalloproteinase(TIMP)-1の産生を抑制した。すなわちプロラクチンにはRA滑膜炎を増悪させ、骨軟骨破壊を誘導する作用がある。

図 2 RA 滑膜組織におけるプロラクチンの産生

(a) (b) (c) (d); RA 滑膜組織, (e) (f); OA 滑膜組織, (g) (h); RA 線維芽細胞様滑膜細胞, (a) (c) (e) (g); コントロール抗体による免疫染色, (b) (d) (f) (h); 抗プロラクチン抗体による免疫染色, (c) (d); (a) (b)それぞれの拡大像

免疫組織染色では滑膜表層下のリンパ球浸潤部位の小型単核細胞にプロラクチンの発現が認められ, RA 滑膜局所で実際にプロラクチンが産生されていることがわかった(図 2). これに対して変形性関節症(osteoarthritis; OA)ではプロラクチンの産生はまったく認められなかった(図 2).

抗プロラクチン抗体をあらかじめプロラクチンで吸収して染色を行うと, プロラクチンの発現が消失した. このことは滑膜細胞に認められたプロラクチンの発現は, プロラクチンそのものであることを示している(図 3). 同じ切片を抗 CD 4 抗体

で染色するとプロラクチンの発現部位に一致して CD 4 陽性細胞が分布しているのに対し, CD 8 陽性細胞はプロラクチン発現部位にはほとんど存在しない(図 3). これらの成績から, RA 滑膜組織では浸潤した CD 4 陽性 T 細胞がプロラクチンを産生していることがわかる.

滑膜組織でのプロラクチンレセプターの発現は, 滑膜表層のマクロファージ様骨膜細胞, 線維芽細胞様滑膜細胞やリンパ球などに広範に分布していた. プロラクチンとプロラクチンレセプターの発現を mRNA レベルで調べてみても, RA 滑

図 3 RA 滑膜組織におけるプロラクチンの局在

(a) 抗プロラクチン抗体による免疫染色, (b) 過剰量のプロラクチンにより吸収した抗プロラクチン抗体による染色, (c) コントロール抗体, (d) 抗 CD 4 抗体, (e) 抗 CD 8 抗体

図 4 RA 線維芽細胞様滑膜細胞における STAT 5 の核内移行に対するプロラクチンの効果

プロラクチン添加時の RA 線維芽細胞様滑膜細胞における STAT 5 の動向を免疫細胞化学染色により検討した. (a) 非刺激時, (b) プロラクチン添加後 30 分, (c) プロラクチン添加後 60 分, (d) プロラクチン添加後 120 分. プロラクチン添加 120 分後には STAT 5 の核内移行が認められた.

膜より分離した浸潤 T リンパ球や線維芽細胞様滑膜細胞には, プロラクチン mRNA の発現を認め, またチャンバースライドで培養した線維芽細胞様滑膜細胞にもプロラクチン mRNA の発現を認めた. しかし OA 滑膜リンパ球には, プロラクチン

レセプター mRNA の発現を認めなかった.

プロラクチンのシグナルを核内に伝える STAT 5 の動きを細胞染色で追跡してみると, 線維芽細胞様滑膜細胞に発現したプロラクチンレセプターは実際に機能するレセプターであることが

わかった.すなわちプロラクチン添加 30 分後には線維芽細胞様滑膜細胞の細胞質内に STAT 5 が発現し, 120 分後には核内に移行した像が認められた(図 4). STAT 5 の核内移行は, さらに線維芽細胞様滑膜細胞をプロラクチンで刺激したのち, 核成分を抽出し, 核抽出液中の STAT 5 の存在をウエスタンブロット法でも確認することができた.

これまでのプロラクチンに関する成績を図 5 にシェーマとしてまとめた. 炎症性ホルモンであるプロラクチンは主に T 細胞により, 一部は滑膜細胞により産生される. この産生されたプロラクチンはオートクラインあるいはパラクラインの様式で作用し, 滑膜細胞の増殖や炎症性サイトカインの産生を増強して, 滑膜炎の増悪と骨軟骨破壊を誘導する.

慢性関節リウマチとオピオイドペプチド

オピオイドペプチドは, 内因性のモルヒネ様物質の総称でオピオイドレセプターと結合して, 強い鎮痛作用を示し, 広い意味での生体防御反応に関与している⁹⁾. オピチオイドの産生はストレス刺激により産生された IL-1 が, 視床下部から CRH の分泌を促し, CRH は脳下垂体に作用して前駆体のプロオピオメラノコルチンが切断されて, ACTH と β エンドルフィンが産生される(図 6). 副腎からはプロエンケファリン A の切断によって, メト-エンケファリン, ロイ-エンケファリンが, 中枢神経, 下垂体, 消化管に存在するプロエンケファリン B からはダイノルフィンとロイ-エンケファリンが産生される. 本稿では β エンドルフィン, ロイ-エンケファリン, メト-エンケファリンに焦点を絞って, これらオピオイドペプチドの RA 患者滑膜細胞機能に対する作用について言及してみたい.

マクロファージ様滑膜細胞, 線維芽細胞様滑膜細胞, リンパ球などが混在する初代滑膜細胞の産生する IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 に対するオピオイドペプチドの作用を検討した.

滑膜細胞に 10^{-10} M のオピオイドペプチドを添加し, 16 時間培養したのち, 炎症性サイトカイン

図 5 滑膜組織でのリウマチ炎症におけるプロラクチンの役割

RA 滑膜組織においてプロラクチンは主に滑膜浸潤 T 細胞により, 一部は線維芽細胞様滑膜細胞により産生され, パラクラインあるいはオートクラインの様式でマクロファージ様滑膜細胞や線維芽細胞様滑膜細胞に作用する. プロラクチンは滑膜細胞の増殖を増強し, 滑膜細胞からの TNF- α , IL-6, IL-8 産生を増強し, MMP 産生の増強と TIMP の産生低下に働くことで RA の病態を悪化する方向に作用している.

図 6 オピオイドペプチド産生機序

mRNA の発現を解析すると, RA 滑膜細胞に発現する IL-1 β , TNF- α の mRNA は血中生理的濃度のオピオイドを加えることで抑制されるが, IL-6, IL-8 mRNA の発現には影響を与えない.

このオピオイドペプチドによる炎症性サイトカインの mRNA 発現抑制パターンは, オピオイドペプチドが滑膜細胞のなかでもマクロファージ様

図 7 RA 滑膜組織におけるオピオイドペプチドの産生

滑膜組織をコントロール抗体、抗 CD 68 抗体、抗オピオイドペプチド抗体で免疫組織染色した。抗 CD 68、抗オピオイドペプチドでは滑膜表層が染色された。

滑膜細胞に選択的に作用することを示唆している。またオピオイドペプチド 10^{-10} M の添加により、初代滑膜細胞による MMP mRNA の発現も減弱した。また初代滑膜細胞に β エンドルフィン、ロイ-エンケファリン、メト-エンケファリンを添加し 24 時間培養後、上清中の MMP 活性をゲラチンゼイモグラフィで調べてみると、オピオイドペプチドの添加により MMP 活性の減弱が認められた。

これらの成績はオピオイドホルモンがマクロファージ様滑膜細胞を標的として、IL-1 β , TNF- α , MMP の産生を抑制し、リウマチ炎症を抑制することを示している。

オピオイドペプチドレセプターには μ 鎖, κ 鎖, δ 鎖の三つのサブタイプが存在する。 β エンドルフィン、メト-エンケファリン、ロイ-エンケファリンレセプターはいずれも μ 鎖, δ 鎖の二量体で構成されている。RA 滑膜細胞機能に対するオピオイドホルモンの抑制作用がオピオイドレセプターを介したものであることは、滑膜細胞には μ タイプ mRNA の恒常的な発現が認められ、また RA 滑膜組織の免疫組織染色でも、滑膜表層細胞を中心に μ タイプレセプターの発現を認めた。これらの成績も、滑膜表層に存在するマクロファ-

ジないしはマクロファージ様滑膜細胞が、 μ タイプレセプターを発現し、このレセプターにオピオイドペプチドが結合して滑膜細胞機能を抑制することを支持している。ラジオレセプターアッセイ法による β エンドルフィンレセプターのスクチャードプロット解析の結果でも、Kd 値は 8.3×10^{-7} M で、Bmax は 6.2×10^{-5} M, 1 個の滑膜細胞あたり 8.5×10^4 個のレセプターの存在することが判明した。

つぎに RA 滑膜組織で実際にオピオイドペプチドが産生されているかどうかを検討した。 β エンドルフィンの前駆体であるプロオピオメラノコルチンと、エンケファリンの前駆体であるプレプロエンケファリン mRNA の発現を調べてみると、初代滑膜細胞ではプロオピオメラノコルチンの弱い発現を認め、またプレプロエンケファリンはどの患者にも強い発現が認められた。免疫組織染色でも、マクロファージ様滑膜細胞は CD 68 で染色され、 β エンドルフィン、メト-エンケファリン、ロイ-エンケファリンはいずれも CD 68 陽性部位に一致した表層細胞を中心にして認められる(図 7)。すなわちオピオイドペプチドはマクロファージ様滑膜細胞を中心にして産生され、マクロファージ様滑膜細胞を標的として、オートクラ

図 8 RA 滑膜組織および線維芽様滑膜細胞におけるソマトスタチンの産生

滑膜組織およびチャンバースライドで培養した滑膜細胞をコントロール抗体 (A, C), 抗ソマトスタチン抗体 (B, D) で免疫染色した。◀, 陽性部位 (B), 陽性細胞 (D)。

インの様式で RA の病態を改善する方向に作用していると考えられる。

慢性関節リウマチとソマトスタチン¹⁰⁾

ソマトスタチンは *in vitro* では免疫抑制作用を示し、また成長ホルモンやサブスタンス P などの神経ペプチドの分泌を抑制するペプチドとして知られている。RA のモデル動物の治療にソマトスタチンの関節内投与の有効性も報告されている。

血中生理的濃度のソマトスタチンを添加すると、初代滑膜細胞の増殖は抑制される。また

TNF- α で誘導した線維芽細胞様滑膜細胞の増殖も、ソマトスタチンにより著しく抑制される。TNF- α で誘導される線維芽細胞様滑膜細胞の IL-6, IL-8 の産生もソマトスタチンの添加により mRNA, 蛋白レベルで抑制された。TNF- α 誘導線維芽細胞様滑膜細胞の MMP mRNA, MMP 蛋白の発現、および初代滑膜細胞の MMP mRNA の発現もソマトスタチンにより抑制された。

RA 滑膜細胞におけるソマトスタチンレセプターの発現を検討した。ソマトスタチンレセプターには 5 種類のサブタイプが知られている。

図9 RA患者滑膜細胞におけるソマトスタチンの役割

RA滑膜細胞にはソマトスタチンレセプタータイプ1とタイプ2が構成的に発現していた。注目すべきはタイプ2の発現はリウマチの増悪因子であるTNF- α によりむしろ増強したことである。

RA滑膜でソマトスタチンが実際に産生されているかどうかをmRNAの発現で検討した。その結果、RA線維芽細胞様滑膜細胞でmRNAの発現が恒常的に認められた。実際、図8に示すように、RA滑膜組織と、チャンバースライドで培養した線維芽細胞様滑膜細胞に免疫染色を行うと、滑膜組織におけるソマトスタチン産生細胞は線維芽細胞様滑膜細胞に限られていることがわかる。

ソマトスタチンの成績をまとめて図9に示した。ソマトスタチンは線維芽細胞様滑膜細胞により産生され、線維芽細胞様滑膜細胞自身がそれを受け取り、オートクラインの様式で、RA関節病変を鎮静化する方向に作用しているという図式が成立する。

慢性関節リウマチとカルシトニン遺伝子関連ペプチドと血管作動性腸管ペプチド¹¹⁾

RAの滑膜組織におけるCGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド; calcitonin-gene related peptide)およびVIP(血管作動性腸管ペプチド; vasoactive intestinal peptide)の局在を検討した。連続切片を用いて神経線維に反応する抗

ニューロフィラメント抗体とCGRP, VIPに対する抗体で免疫染色を行うと、ニューロフィラメントの陽性部位に一致してCGRP, VIPが局在し、CGRP, VIPが滑膜組織の神経細胞・神経線維に存在することが判明した。

RAの線維芽細胞様滑膜細胞にCGRP, VIPを添加すると、自発的な滑膜細胞の増殖もTNF- α で誘導される滑膜細胞の増殖も著しく抑制された。またCGRP, VIPは線維芽細胞様滑膜細胞によるIL-6産生, IL-8産生をmRNAレベル, 蛋白レベルで強く抑制した。さらにCGRP, VIPはRA線維芽細胞様滑膜細胞によるMMP-2 mRNAの発現を抑制し、蛋白レベルでもMMP-2産生は著しく減少した。ザイモグラフィでの検討でも、67KDの蛋白として検出できるTNF- α 誘導MMP-2活性をCGRP, VIPは抑制した。

CGRP, VIPレセプターは、ヒトの末梢血リンパ球やマクロファージに分布することが知られている。RA線維芽細胞様滑膜細胞におけるCGRP, VIPレセプターの存在を検討した。まずCGRPレセプター, VIPレセプターのアンタゴニストによって、CGRP, VIPによるIL-6, IL-8の産生抑制を回避できるかどうかを検討した結果、 10^{-8} Mの濃度のCGRPレセプターアンタゴニスト, VIPレセプターアンタゴニストの添加でCGRP, VIPによるIL-6, IL-8産生の抑制が阻止された。すなわちCGRP, VIPの滑膜細胞機能に対する抑制作用はレセプターを介した作用であると考えられる。

CGRP, VIPレセプターのスクチャードプロット解析の結果、CGRPレセプターではKd値は 1.7×10^{-11} Mで、Bmaxは 7.5×10^{-6} M、1個の滑膜細胞あたり 2.3×10^4 個のレセプターの存在することがわかり、RA線維芽細胞様滑膜細胞は高親和性のCGRPレセプターをもっていることが判明した(図10)。VIPレセプターアッセイでもKd値は 1.2×10^{-10} Mで、Bmax 2.0×10^{-6} M、1細胞あたり 4.1×10^4 個のレセプターがあり、RA滑膜細胞には中等度の親和性をもつVIPレセプターが発現していることが明らかになった(図10)。

図 10 RA 患者滑膜細胞における CGRP および VIP 受容体の発現
 線維芽細胞様滑膜細胞をラジオレセプターアッセイ法により検討し、Scatchard plot 解析を行った。

CGRP, VIP レセプターにはそれぞれ 2 種類のサブタイプのあることが報告されている。これらレセプターのサブタイプを mRNA レベルで検討してみると、CGRP レセプターはサブタイプ 1 が、VIP レセプターはサブタイプ 2 が RA 滑膜細胞に構造的に発現していた。CGRP, VIP の成績をまとめると、神経終末より放出された CGRP と VIP は線維芽細胞様滑膜細胞に働き、RA 炎症を抑制していると考えられる。

慢性関節リウマチにおける神経ペプチドの細胞内刺激伝達系

ソマトスタチン, CGRP, VIP, オピオイドペプチドなどの神経ペプチドは、特異的レセプターへの結合にはじまり、複雑な伝達経路を経て、その作用を発揮するが、これら神経ペプチドの作用発現には cAMP と、転写因子である CREB が重要に関与している¹¹⁾。実際、RA 滑膜組織では、滑膜表層細胞と表層下の細胞に CREB の強い発現が認められ、またチャンバースライドで線維芽細胞様滑膜細胞を培養し、非刺激、または TNF- α で刺激したときの CREB の経時的な変化を免疫染色で追跡してみると、非刺激滑膜細胞の CREB は

細胞質に存在するが、TNF- α 刺激 120 分後には、核内が染色され、CREB が細胞質から核内に移行したことがうかがえる(図 11)。

これに対してあらかじめソマトスタチン、CGRP, VIP などの神経ペプチドで前処理した滑膜細胞では、CREB の核内移行が抑制される(図 11)。さらに核内移行には CREB の N 末端より 133 番目のセリンのリン酸化を必要とする。リン酸化 CREB に対する抗体で染色してみると、TNF- α 刺激では CREB のリン酸化とそれにつづく CREB の核内移行が起こるが、CGRP や VIP を添加すると CREB のリン酸化はもはや起こらなくなり、したがって CREB の核内移行も起こらない(図 12)。これらの成績は、神経ペプチドによる RA 滑膜細胞機能の抑制は、少なくとも一部の神経ペプチドでは、CREB のリン酸化の抑制を介した核内移行の抑制に依存しており、結果として転写活性が抑制されることにあることを示している。

慢性関節リウマチと神経ペプチド、ホルモンペプチドのまとめ

これまでの成績をまとめて表 1 に示した。神経

unstimulated

TNF- α (5ng/ml)

図 11 RA 滑膜細胞における CREB の核内移行における神経ペプチドの影響
チャンバースライドで培養した滑膜細胞をソマトスタチン, CGRP および VIP で前処理し TNF- α で刺激後, 抗 CREB 抗体で免疫細胞染色した。

TNF- α +SOM

TNF- α +CGRP

TNF- α +VIP

Medium

TNF- α

TNF- α + CGRP

TNF- α + VIP

CREB

Phospho-CREB

図 12 RA 滑膜細胞における CREB のリン酸化における神経ペプチドの影響
チャンバースライドで培養した滑膜細胞を CGRP および VIP で前処理し TNF- α で刺激後, CREB の核内移行(上段)と抗リン酸化 CREB 抗体による CREB のリン酸化(下段)を免疫細胞染色により観察した。

表 1 神経ペプチド、ホルモンの RA 炎症に対する作用のまとめ

	オピオイドペプチド	ソマトスタチン	CGRP VIP	サブスタンス P	プロラクチン
産生	線維芽細胞様滑膜細胞 マクロファージ様滑膜細胞等	線維芽細胞様滑膜細胞	神経末端からの遊離		線維芽細胞様滑膜細胞 滑膜浸潤リンパ球
標的細胞	マクロファージ様滑膜細胞	線維芽細胞様滑膜細胞			線維芽細胞様滑膜細胞 マクロファージ様滑膜細胞
作用	TNF- α , IL-1 β ↓ MMP-9 ↓	増殖能 ↓ IL-6, IL-8 ↓ MMP-1, 2, 9 ↓	増殖能 ↓ IL-6, IL-8 ↓ MMP-2 ↓	増殖能 ↑ IL-6, IL-8 ↑	増殖能 ↑ TNF- α ↑ IL-6, IL-8 ↑ MMP-2, 3, 8, 9 ↑ TIMP-1 ↓

ペプチド、ホルモンペプチドは、それぞれの標的細胞のレセプターを介して、RA 滑膜細胞の炎症を増悪に向かわせるものと鎮静化する方向に作用するものがある。RA の発現と病態の解析、治療法の追求には神経・内分泌・免疫系の作動因子である神経ペプチド、ホルモン、サイトカインなどの液性因子を介する 3 系統の密接なネットワークを把握し、広い視野での検討が必要であることを強調するとともに、この分野の研究のさらなる発展を期待したい¹²⁾。

本研究は鈴木登(聖マリアンナ医科大学)、永瀧裕子(聖マリアンナ医科大学)、武半優子(聖マリアンナ医科大学)、浅井富明(国立名古屋病院)、金子敦史(国立名古屋病院)先生との共同研究である。

文 献

- Harris ED Jr: Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 322: 1277-1289, 1990.
- Baker GHB: Life events before the onset of rheumatoid arthritis. *Psychother Psychosom* 38: 173-177, 1982.
- Wilder RL: Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 13: 307-338, 1995.
- Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 329: 1246-1253, 1993.
- Falus A, Rákász E, Biró J: Neuroendocrine-immunology—regulatory interactions of inflammatory cytokines and hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *The Immunologist* 1/2: 40-42, 1993.
- 星野 孝, 坂根 剛, 飴島慎吾: 精神神経・内分泌・免疫相関とがん治療。がん化学療法の副作用対策・改訂版(吉田清一監修), 先端医学社, 東京, 1996, p 540-555.
- Zvaifler NJ, Firestein GS: Pannus and pannocytes: alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37: 783-789, 1994.
- Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, Asai T, Sakane T: Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 26: 1890-1900, 1999.
- 萩 勝彦: 神経ペプチドと免疫応答。Annual Review 免疫 1993(菊地浩吉, 矢田純一, 奥村 康編集), 中外医学社, 東京, 1993, p 143-152.
- Takeba Y, Suzuki N, Takeno M, Asai T, Tsuboi S, Hoshino T, Sakane T: Modulation of synovial cell function by somatostatin in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 2128-2138, 1997.
- Takeba Y, Suzuki N, Wakisaka S, Takeno M, Kaneko A, Asai T, Sakane T: Evidence for neural regulation by secreting calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide of inflammatory synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*(in press).
- Sakane T, Suzuki N: The role of somatostatin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 16: 745-749, 1998.