シンポジウム I

サイトカインと疾患

6. サイトカインと発熱

九州大学医学部第一生理学教室 堀 哲郎

発熱は、うつ熱や悪性高体温のような受動的な高体温とは異なり、「調節された、または管理された体温上昇」である。「調節された体温上昇」というのは脳が「意図的」に体温を上昇させるという意味である。発熱の体温上昇期には自律性及び行動性の対寒反応（ふるえ及び非ふるえ熱産生、皮膚血管収縮、求温行動）の促進と、対暑反応（発汗、皮膚血管拡張、求冷行動）の抑制という協調のとれた全身反応が起こり、体温が上昇する。つまり、この時、平熱とは異なる新しい高温セットレベルへ深部体温を近づけようとしている。しかし、そのレベルに達した段階で温熱負荷を与えると、体温調節反応が動作してその新しいレベルに体温を維持しようとする。発熱は恒温槽のセット温度が高温にセットされた状態であると、よく喻えられるのはこの事を示している。

感染、炎症、外傷などに際し、発熱が出現している時は、単に体温が上昇しているばかりではなく、神経系、内分泌系、免疫系を動員した生体全体としての防御機構が作動している。発熱はこの全身的な防御反応の一側面にすぎない。

1. 内因性発熱物質と視床下部温度ニューロン

発熱が起こるのは、感染、炎症、外傷に由来する外因性発熱物質が主として単球やマクロファージなどを活性化させ、内因性発熱物質 (endogenous pyrogen, EP) を産生させ、これが主として視床下部の温度ニューロンの活動を変化させることによる。

現在、EPと考えられる物質としてインターロイキン 1 (IL-1)、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、インターフェロン α (IFN α)、IL-2、IL-6、GM-CSF、macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) などのサイトカインである。IL-1、IFN α や TNF が引き起こす多彩な作用のうち、発熱、急性期蛋白誘導の少なくとも一部、下垂体副腎皮質系賦活 (IL-1のみ)、睡眠誘発、摂食抑制、鎮痛などは中枢神経系を介する作用である。

1) 発熱時の視床下部温度ニューロン活動

発熱は、視索前野・前視床下部 (PO/AH) が破壊されていると、消失あるいは減弱するので、同部位は発熱反応発現において中心的役割を果たすと考えられている。サイトカインが究極的には、PO/AH の温度ニューロン及びそれとネットワークを形成する脳内の他部位の温度ニューロンの活動を変化させる事により、発熱を招来する。

実際、ウサギ、ネコ、ラットなどで PO/AH や網様体の温度ニューロンの活動を記録しながら、EP、IL-1や LPS を静注すると、温ニューロンの活動抑制と冷ニューロンの活動増加が起こる。非温度ニューロンには効果がない。温ニューロンは対暑性体温調節反応を、冷ニューロンは対寒性体温調節反応をそれぞれ、賦活する機能がある。従って、これらのニューロン活動の変化は、発熱初期にみられる対暑反応の抑制と対寒反応の促進という反応の発現に関与していると考えられる。

Symposium on cytokines and diseases.

Cytokines and fever.

Tetsuro HORI, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

また、EP, IL-1, IFN α や LPS などを脳室内あるいは PO/AH へ微量注入すると発熱が起こる。PO/AH 温度ニューロンの単一活動を多連微小電極で記録して、ニューロン近傍に IL-1 を電気泳動法で作用させてみると、静注した時と同じ様に、温ニューロンの活動が抑制され、冷ニューロンの活動が促進する。同様のことは、PO/AH の摘出スライス標本で記録した温度ニューロンに対して IL-1 β (10~160ng/ml), IFN α (3000U/ml 以下), あるいは TNF を灌流投与しても見られる。これら IL-1 β , IFN α の量はウイルス感染時などに脳内に増量するサイトカイン量より少ない。すなわち、生物学的な量の IL-1 や IFN α が PO/AH では温度ニューロンに特異的に働き、しかも発熱を説明できる方向へ活動を変化させていることがわかる。

2) 発熱とアラキドン酸カスケードと脳オピオイド系

この IL-1 や TNF の PO/AH 温度ニューロンに対する効果は、プロスタグランディン (PG) 合成阻害物質、すなわち下熱薬であるサリチル酸ナトリウムの静注あるいは PO/AH ニューロンへの直接投与により消失する。PG 合成よりも前段階のステップで膜リン脂質からのアラキドン酸の誘導を行う phospholipase A₂ の抑制物質 (メバクリン) を与えても、IL-1 の温度ニューロンに対する効果は抑制される。これと対応して、メバクリンは粗製 EP の脳室内投与による発熱を抑えることができる。

一方、アラキドン酸を細胞外から作用させてみると、IL-1 を与えた時と同じ様に、温ニューロンの抑制と冷ニューロンの促進を起こす。この効果はサリチル酸ナトリウムによってブロックできる。また、アラキドン酸の脳室内投与は発熱を起こし、インドメサシンなどの下熱薬で下熱させられるが、メバクリンにはその様な効果はない。

以上の事実、IL-1 および TNF に対する PO/AH 温度ニューロンの反応には、局所における PG の合成が必須であることを示している。

それでは発熱の最終媒介物質はどの PG であら

うか。それは PGE₂ であるという仮説が 1970 年代から唱えられている。その根拠は、① PGE₂ は PO/AH に豊富に存在し、その量は発熱時に増加し、下熱すると減少する、② PGE₂ を PO/AH へ微量注入すると IL-1 を注入した時よりも短潜時間で体温が上昇する、③ サリチル酸ナトリウム、インドメサシンなどの下熱薬がアラキドン酸カスケードの cyclooxygenase を抑制し、PG 類の産生を抑制することなどである。

ところが、PGE₂ を PO/AH 温度ニューロンに、直接、細胞外から作用させても IL-1 のような効果をニューロンに起こさないという報告が多い。さらに、PGE₂ 拮抗薬 SC-19220 や HR546 を脳室内投与すると PGE₂ 発熱は抑えられるが、EP 発熱は影響を受けない。このことは EP 発熱における PGE₂ 以外の関与を想像させる。

そこで現在、PGE₂, PGF_{2 α} 以外の cyclooxygenase 代謝系の物質の中に発熱の最終的媒介物質を求める試みがなされている。PGG₂, PGH₂ の安定アナログ物質 (U-44069 と U-46619) はラットでは発熱性がないが、ウサギでは U-46619 の脳内投与が体温上昇を起こすので、発熱媒介物質の候補の一つとされている。さらに PGI₂ にも発熱活性があるので PGI₂ 自身、あるいはその代謝産物の 6-keto-PGF_{1 α} も候補物質である。PGD₂ は体温下降を起こす。トロンボキサン A₂, B₂ については、これらの合成阻害物質 (イミダゾール) がアラキドン酸発熱を抑えないので候補から除外されている。PGE₂, PGF_{2 α} は一歩後退しているものの、実験に用いられた拮抗物質の特異性などについて問題点があり、候補物質から完全に脱落してはいないという考えもある。これらの候補物質に対して、特異性の高い拮抗物質の発見が待たれる。一方、最終媒介物質は一種ではなく、複数の物質の共同作用により発熱が生じる可能性もあり、さらに追及が行われている。

3) 血液-脳関門と内因性発熱物質

現在、問題になっているのは、末梢血中に放出された IL-1, TNF, IFN α がどのような形式で脳内の体温調節中枢機構に働くか、すなわち、血液サ

イトカイン情報・脳シグナル変換機構である。トレーサーを用いた実験ではこれらの EP が脳内へ直接入る可能性は否定されている。

現在、これに関して最も有力な考えは次のような OVLT 仮説である。①血中サイトカインは PO/AH に近い脳室周囲器官の一つで、有窓毛細血管を持つ終板器官 (organum vasculosum lamina terminalis, OVLT) の血管周囲の細胞に作用する。②その結果、何らかの第 2 の媒介物質 (PGE_2 が有力である) が放出される。③その物質が直接、あるいは、シナプスを介して、PO/AH 温度ニューロン活動を変化させる。

これを支持する知見として、① OVLT を破壊すると、IL-1 静注による発熱と ACTH 分泌反応が修飾される、② OVLT にインドメサシンを微量注入すると、ACTH 分泌がブロックされる、③ラット OVLT は PGE_2 受容体結合が最も高い、④ラット OVLT ニューロンは PGE_2 に対する閾値が PO/AH より低い。⑤ラットや家兎で PGE_2 を微量注入した時の発熱閾値が PO/AH より低いなど、がある。

さらに話を複雑にすることに、IL-1 と IFN は、ウイルス感染や脳損傷時あるいは末梢に感染が起こった場合血液中よりは遅れるが、脳内でも microglia や astrocyte により産生されることが判明している。IL-1 β がニューロンでも産生されるということが免疫組織化学や *in situ* hybridization で明らかにされている。また、TNF も astrocyte により産生される。従って、血中サイトカインとは独立して、脳内で形成されたサイトカインがニューロン活動を変化させることによって発熱に関与している。エンドトキシンをマウスの腹腔内に注射すると、3 時間後から IL-1 が脳内で増量する。しかし、この時、発熱は既に起きているので、発熱の少なくとも初期の体温上昇には、この脳内で産生される IL-1 は関係なさそうである。しかし、その発熱の維持には関与していると考えてよい。これとは別に、脳組織損傷後の発熱には、脳内産生 IL-1 が大きな役割を果たしていると考えられる。さらに、IL-1 は astrocyte や fi-

broblast の成長因子としての活性があることから、IL-1 が脳組織の修復過程に何らかの役割を果たすことも想像できる。

また、末梢に感染が起こった場合、何が信号となり、どのような機序で、脳内に IL-1 が増量するかは明らかでない。IL-1 が IL-1 産生を誘導するという現象が microglia やその他の神経系の細胞で起こるとすれば、OVLT などの脳室周囲器官の血管周囲の神経組織は、末梢血中の EP やその賦活因子 (外因性発熱物質) が、伝達する信号を、量的および時間的に増幅するというを行っていることになる。今後の研究課題である。

2. 内因性下熱物質の中樞作用機構

発熱は、サイトカインという「発熱物質」によってのみ調節されているのではない。これに加え、体温を異常に上昇させない「安全弁」として、内因性の「下熱物質」が発熱時脳内で放出されることが近年明らかになった。この内因性下熱物質は vasopressin (VP), α -melanocyte stimulating hormone (α MSH), ACTH の三つである。

1) α MSH と ACTH

α MSH (ACTH (1~13)) と ACTH は、次の様な証拠から、脳内因性下熱物質と考えられている。①正常体温に影響しない少量の α MSH または ACTH (1~24) の脳室内あるいは静脈内投与はウサギの EP 発熱を抑制するが、アラキドン酸や PGE_2 による発熱を抑制しない。この下熱を起こす量はモル濃度にしてアセトアミノフェンの有効量の 1/25,000 である。② IL-1 による発熱時に中隔野の神経終末で α -MSH が放出されるが (細胞体は弓状核)、アラキドン酸や PGE_2 による発熱ではその様なことは起こらないし、高温曝露による受動的高体温でも放出は起こらない。③正常時の体温に効果がない量の抗 α -MSH 血清を第三脳室に投与すると、IL-1 による発熱が増強し、それが長時間持続する。④中隔野ばかりでなく、PO/AH へ少量の α -MSH を注入しても IL-1 による発熱を抑制する。

興味あることに、 α -MSH は、IL-1による胸腺細胞増殖促進作用やIL-1によるfibroblastからのPGE₂産生増強を阻害する。IL-2やその物質によるリンパ球活性作用には効果がない。また、最近、我々は視床下部ニューロンに対するIL-1の作用が α -MSH存在下では消失するが、IFN α の作用は影響を受けないことを見出している。このように、 α -MSHは脳と免疫系においてIL-1に対する特異的な内在性拮抗物質として働いているように見えるが、最近、TNFによる発熱や急性炎症蛋白の誘導なども α -MSHにより抑制できることが判明している。 α MSHがIL-1と受容体レベルでブロックしてIL-1特異的にその効果を抑制するのではなく、受容体結合以後の過程で効果を発揮していると想像されている。

2) バゾプレッシン

一方、バゾプレッシン (VP) はサイトカインではなく、温度上昇そのものにより産生が誘導され、高体温を抑制するらしい。従って、発熱のみならず、うつ熱も下熱させることが出来る。VP産生細胞は室傍核や視索上核にあり、標的細胞は中隔野のニューロンである。周産期のヒツジやウサギおよび新生仔ヒツジの発熱性が弱いという現象はこれで説明できる。

3. 生体防衛反応としての発熱-脳-免疫系相互関連-

発熱は系統発生的に古い現象であり、変温動物でも発熱する。恒温動物や変温動物で感染時発熱をなんらかの方法で阻止すると、発熱した群の動物に比べ、死亡率が高くなる。すなわち、発熱は感染時の生存確率を増大させる。体温上昇が生存確率を増大させる機序は、大別すると二つある。一つは、発熱高体温 (39~40℃) が攻撃側の因子を抑制する (細菌、ウイルスの増殖および腫瘍成長の抑制) 事である。もう一つは、生体防衛機能への高体温の効果 (ヘルパーT細胞および細胞障害性T細胞機能の賦活、IL-1作用の亢進、IFNの抗ウイルス作用の亢進) である。

同様に、発熱と同様に、サイトカインにより誘発される睡眠や摂食減少も感染時などにおいては、生体にとって生存的価値のある適応反応であることが証明されている。また、IL-1によるCRF下垂体副腎皮質系の賦活に伴う副腎皮質ホルモン放出増加は、マクロファージなどからのIL-1産生の抑制や、IL-1により賦活された免疫系の過剰反応を抑えるというフィードバック効果がある。同様に、IL-1やIFN α により起こる脾臓および副腎交感神経活動の亢進もノルアドレナリンを介する免疫系へのフィードバック効果がある。

この様にして、生体防衛系は感染、炎症、腫瘍、外傷などに際し、サイトカインという化学シグナルを脳へ送る。その結果、脳は神経内分泌系、自律神経系、ホメオスタシス系を介して免疫系に影響を及ぼすことにより、生体防衛反応に貢献している。さらに、少なくともIL-1は自らの作用を抑制する α MSH/ACTHの産生を脳および末梢組織で誘導するというフィードバック機構を内在している。この様に、サイトカインで誘導される生体防衛反応は二重三重にはりめぐらされた精巧な機構により管理されている事がわかる。発熱はその生体防衛反応の一部を構成しており、脳と免疫系とはお互いに影響しあっているという「脳・免疫系連関」という大きな枠組みの中に位置づけられるようになっている。

文 献

- 1) Dinarello CA: An update on human interleukin-1: from molecular biology to clinical relevance. J Clin Immunol 5: 287, 1985.
- 2) 堀 哲郎, 中島敏博: 発熱の中枢神経機構. 入来正躬編, 発熱症候群. 文光堂 p.66, 1989.
- 3) Kluger MJ: The febrile response. In: Stress Protein in Biology and Medicine, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990, p.61.
- 4) Lipton JM: Neuropeptide α -melanocyte stimulating hormone in control of fever, the acute phase response, and inflammation. In: Neuroimmune Networks: Physiology and Diseases, Goetzl, E.J. & Spector, N.H. (ed.), Alan R Liss 1989, p.243.
- 5) 堀 哲郎, 他: 脳・免疫系連関. 神経精神薬理12: 5, 1990.