

細胞社会のコミュニケーション（全12回）

第11回 神経系・内分泌系・免疫系

浦野明央（北海道大学名誉教授）

動物は、単細胞の原生生物であれ多細胞動物であれ、その体の内部や外部に起きるさまざまな変化に柔軟に対応し、体内の状態をある一定の範囲に保つ、すなわちホメオスタシス（恒常性）を維持することで生き続けている。多細胞動物では、発生、成長、成熟、さらには生殖などのライフサイクルにともなう現象のそれぞれの段階において、神経系および内分泌系の働きにより、フィードバック機構などを介するバランスのとれた生理機能の変化を見せる（第10回「神経系と内分泌系」）。動物個体は、体内や体外からの侵襲刺激に出くわすと、それに対応してホメオスタシスを維持し続けようとするが、時にはホメオスタシスを維持し続けられなくなり、ついにはそれに破綻をきたすことがある。このホメオスタシスが破綻した状態が、ストレス¹⁾と呼ばれている状態である。ここで、ストレス反応をもたらす侵襲刺激は、ストレッサー（表1）と呼ばれている（日本比較内分泌学会，2000）。

表1から明らかなように、ストレッサーには、単細胞生物から脊椎動物まで

表1 細胞レベルおよび個体レベルのさまざまなストレッサー。細胞レベルでもストレッサーとなる要因（太字）はタンパク質の異常をもたらす。

物理的要因	異常温度（高温，低温），発熱，火傷，炎症 紫外線，放射線 異常圧力，騒音，電気ショック
化学的要因	異常pH，活性酸素，低酸素，グルコース欠乏，低血糖 重金属 アミノ酸アナログ
生物的要因	ウイルス，細菌，細菌毒素，細胞毒，生物毒 循環不全（虚血），外傷，手術，痛覚刺激，身体拘束運動
精神的要因	精神的緊張（試験，対人摩擦，いじめ） 絶望・落胆（肉親や知人の死，仕事の失敗，破産） 社会不安，戦争・内乱

日本比較内分泌学会（2000）他より改変

が影響を受ける物理化学的なものや生物学的なものから、とくにヒトで問題にされている精神的な要因まで、さまざまなものがある。これらのストレスに対する反応を、まず細胞レベル、ついで個体レベルで概観し、そこで働く情報分子と、神経系および内分泌系の情報分子との関わり合いがどのようになっているかを見ることにしよう。

細胞レベルのストレス反応

現生生物の細胞は、単細胞生物であれ、多細胞生物であれ、細胞膜のすぐ外側の細胞外マトリックスという構造によって保護されている（第2回「コミュニケーションの起源は？」）。しかし、表1に示した細胞レベルのストレスの侵襲により、ストレス反応あるいは生体防御反応が引き起こされる。

熱ショックタンパク質 細胞レベルのストレス反応でよく知られているのは、高温すなわち熱ショックにさらされた時の熱ショックタンパク質（heat shock protein, HSP）²⁾の発現である。およそ40年前に熱ショック処理されたショウジョウバエで同定されたこのタンパク質は、たいへん起源が古だけでなく、その構造もよく保存されている。なお、HSPの発現は、熱ショックだけでなく、表1にあるような多くの細胞レベルのストレスによっても引き起こされるので、今ではストレスタンパク質とも呼ばれている。ストレス時のその主な働きは、ストレスによって変性した細胞内のタンパク質を、正しい立体構造をとるように巻き戻すことだという（三谷啓志, 1997）。

ストレスによるHSPの発現は、大腸菌からヒトに至る多様な生物種において確かめられている。それに加えて、マウスやラットでは、副腎皮質において拘束や手術によりHSP70の発現が誘導されるという（三谷啓志, 1997）。HSPが生物界全体に広く分布することも考えると、太古に現生生物の共通祖先細胞がもっていた細胞レベルのストレス反応が、連綿とヒトにまで受け継がれてきたと言えるだろう（図1）。

生体防御系

「すべての生物は自分よりも小さな生物やウイルスの攻撃から身を守るしく

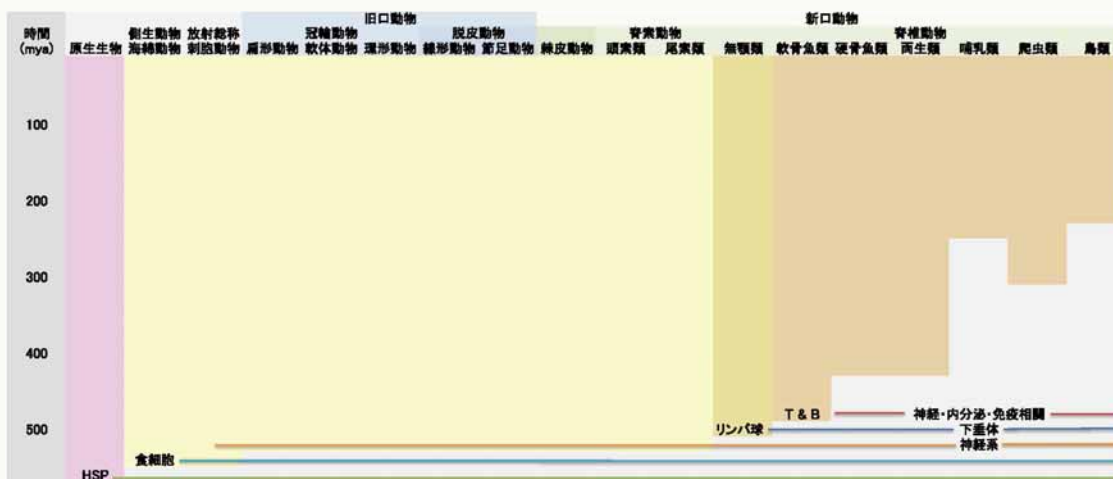


図1 動物界における生体防御系の系統進化. 熱ショックタンパク質 (HSP) は、すべての現生生物の細胞に見られるので、共通祖先細胞に起源をもつと考えられる. 細胞性免疫応答の担い手である食細胞は、多細胞動物になって出現した. リンパ球を使う免疫系は無顎類になって出現したが、それがT細胞とB細胞に分化し、免疫応答系が完成したのは軟骨魚類が分岐してからである.

みをもっている」という (レーヴン他, 2007). 細菌はウイルスのDNAを酵素によって分解することで、その侵入から身を守っているが、多細胞生物は、ストレスでもあるウイルス、細菌、カビなどの侵入を、以下に述べる細胞性免疫応答あるいは液性免疫応答によって防いでいる.

無脊椎動物の生体防御 多細胞動物は、自身の体を構成する細胞 (自己) と他の個体の細胞 (非自己) を見分ける能力を、進化の初期の段階に獲得したと考えられている³⁾. 自己と非自己を見分けるのに重要なのは、細胞表面に分布し自己であることを示している「目印」タンパク質である. その1つは、脊椎動物の主要組織適合性複合体 (MHC) とは異なり、おそらく細胞表面の免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質⁴⁾ではないだろうかと言われている (Cooper and Alder, 2006).

無脊椎動物の体内では、ゲル状の中膠内や体液中を移動するアメーバ状の食細胞が、「目印」をもたない細胞を非自己と認識して攻撃し飲み込んでしまう. このような食作用による細胞性免疫応答は、多細胞動物に広く見られる生体防御機構で、その起源は原始的な多細胞動物にまでさかのぼれる. なお、脊椎動物では、マクロファージや好中球など白血球と呼ばれる細胞が、食作用による細胞性免疫応答に携わっている.

無脊椎動物には、脊椎動物がもつ液性の免疫系は存在しないとされているが、リンパ球の祖先細胞と思われる細胞が環形動物に見られる。また、補体系⁵⁾のタンパク質を持っていないとされているが、多くの節足動物は、それに対応するプロフェニルオキシダーゼ系とよばれる酵素系をもっている。さらに抗体の進化的祖先ではないかとされているレクチンというタンパク質が、侵入した微生物を標識し、食作用を促進している (レーヴン他, 2007)。

脊椎動物の免疫系 脊椎動物になって、抗体を用いて特異的な生体防御に関わる液性免疫応答が見られるようになる。この免疫応答に関わるのはT細胞およびB細胞という2種のリンパ球である。リンパ球の存在は、無顎類のヌタウナギとヤツメウナギにおいて確かめられている。しかし、それがT細胞とB細胞に分化し、多くの脊椎動物に見られる免疫系が出現したのは軟骨魚類になってからだという (Cooper and Alder, 2006)。

脊椎動物、とくに哺乳類における免疫応答については、レーヴン他 (2007) など多くの生物教科書あるいは専門書に書かれているので、本稿の主題に関係の深いストレス反応 (炎症反応) とそれに関わる情報分子、サイトカイン、について述べるにとどめておこう。

炎症反応とサイトカイン

脊椎動物の体表を覆っている皮膚が、表1にある物理的ストレッサーなどによって損傷したり、そこからウイルスや細菌が侵入したりすると、局所的に赤くなる、痛みを感じる、熱をもつ、膨れ上がる、といった炎症反応を生ずる。これは、侵襲刺激によって放出されたヒスタミンやプロスタグランジンにより血管が拡張する反応で、ストレッサーに対して免疫系が始めに起こす応答の1つである。この時、侵襲部位に集まったマクロファージなどの免疫細胞からは、インターロイキン-1 (interleukin-1, IL-1) などのサイトカインが分泌される。

サイトカインは、免疫系における細胞間の情報分子で、現在では50種類余りが知られている。そのうち免疫系の機能の多くに関わるインターロイキン⁶⁾は、白血球から分泌される一群のタンパク質で、同定された順に番号が付けられている。哺乳類では、それぞれのインターロイキンが免疫系の中でもつ特有

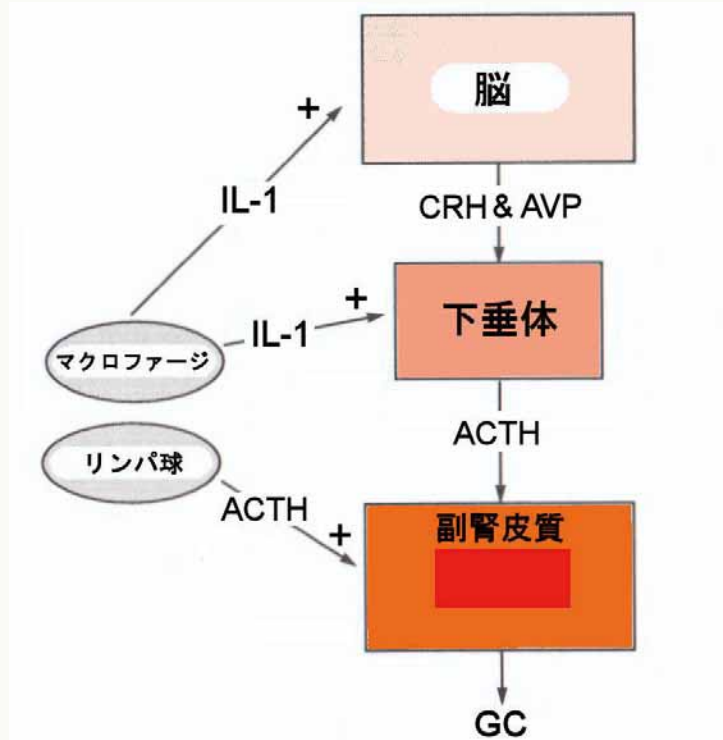


図2 免疫系と視床下部—下垂体系—副腎系の関係. 炎症反応の初期に侵襲や傷害を受けた局所において, マクロファージなどの免疫細胞はIL-1を分泌する. 分泌されたIL-1は脳および下垂体を活性化する. ACTH, 副腎皮質刺激ホルモン; AVP, バソプレシン; CRH, 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン; GC, グルココルチコイド; IL-1, インターロイキン-1.

の役割が調べられている. 上に挙げたIL-1は, 炎症反応を誘導するだけでなく, 血流に乗って脳に到達し, 視床下部を介して体温を上昇させたり, 視床下部—下垂体系—副腎系の機能を高めたりして, 個体レベルのストレス反応を引き起こす (図2).

ストレス反応と視床下部—下垂体系—副腎系

ストレスとなる刺激に曝された哺乳類の個体では, 刺激を受容すると交感神経系の活動が高まり, 副腎髄質のカテコールアミン⁷⁾が, ホルモンとして血中に放出される (図3). また視床下部—下垂体系—副腎系 (HPA軸) の機能が高まり, 副腎皮質からのグルココルチコイドの分泌が増大する (図4).

アドレナリンの血中濃度が上昇すると, 呼吸頻度の増加, 血圧上昇, 散瞳, 下垂体からのACTH⁸⁾の放出促進とそれによる副腎からのグルココルチコイドの

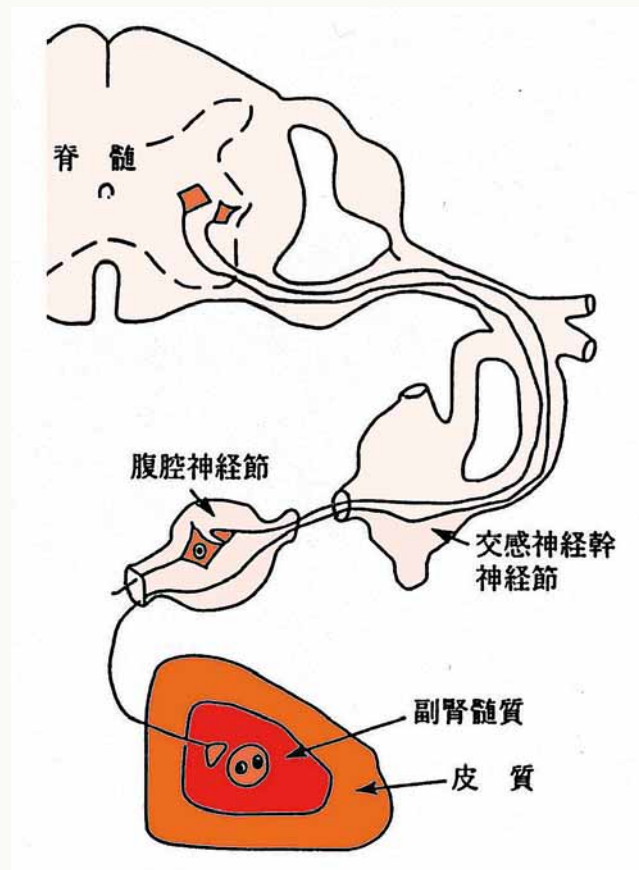


図3 自律神経系による副腎髄質からのカテコールアミン放出の制御. 副腎髄質のカテコールアミン産生細胞（クロム親和性細胞）は、交感神経節のニューロンと発生起源が同じで、その分泌活動は視床下部に始まる自律神経系によって制御されている. この制御にも IL-1 が関わるが、この図では省いた

分泌促進、血糖値の上昇などが起こる. なお、ストレス時の血中アドレナリン濃度の上昇は、マクロファージからの IL の分泌や白血球からの ACTH の分泌の引き金になるとともに、細胞性免疫機能も高めている（日本比較内分泌学会, 2007）.

副腎皮質のステロイドホルモンの1つであるグルココルチコイドは、他のステロイドホルモンと同じように、細胞内受容体あるいは膜受容体に結合して作用を表す. 細胞質中でグルココルチコイドと結合した細胞内受容体は、二量体を形成して遺伝子の転写調節領域に結合し、多くの場合、その発現を抑制的に調節している（第6回「情報分子と受容体—細胞内受容体」）. HPA 軸および免疫系における作用も抑制的で、HPA 軸では視床下部の CRH/AVP ニューロ

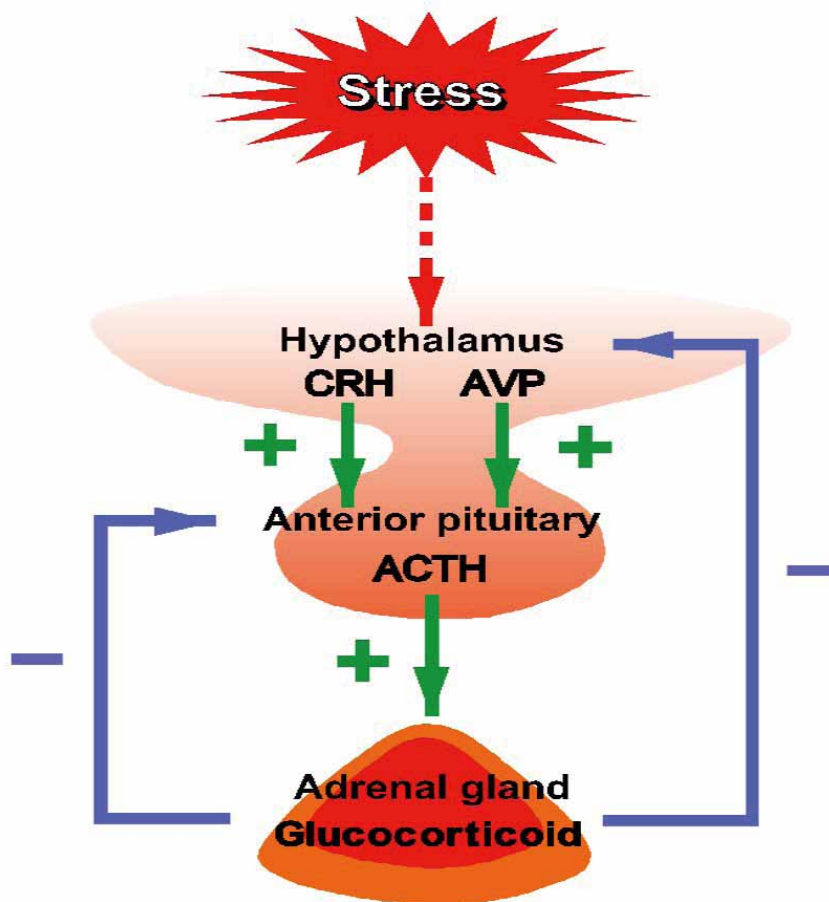


図4 哺乳類の視床下部－下垂体－副腎系におけるフィードバック制御. 説明は本文. Anterior pituitary, 下垂体前葉; Adrenal gland, 副腎; Hypothalamus, 視床下部. ホルモン名は図2参照. (奥田明子, 原図)

ン⁹⁾ および下垂体の ACTH 細胞の活動をネガティブフィードバックによって抑制し (図4), 免疫系では抗炎症作用などの免疫応答を抑制する作用を示す (Pittman, 2011).

視床下部は, 内分泌中枢であるばかりでなく, 自律神経系の中核としても働いている (Palkovits, 1999) ので, 上に述べた2つのストレス反応は, 免疫中枢と言ってもよい視床下部によって統合的に制御されたものであると言える.

神経系・内分泌系・免疫系

上に述べてきたように, 動物個体が, さまざまなストレスから身を守るためのストレス反応では, 神経系・内分泌系と免疫系が互いに関わり合ってい

た。このような関係は、視床下部—下垂体—副腎（魚類では前腎）を軸とする系だけではない。ストレス状態が、生殖を制御するのに重要な視床下部—下垂体—生殖腺系（第10回「神経系と内分泌系」）の機能を抑制することがよく知られている。これは、代謝の昂進によって産生されたエネルギーを、種の保存すなわち子孫を残すための生殖よりは、まず自分が生きていくための生体防御に用いているのだと説明されている（Pittman, 2011）。ストレスによる下垂体ホルモンの分泌機能の抑制は、成長ホルモンや甲状腺刺激ホルモンでも見られるが、プロラクチンの分泌はストレスで促進される。その一方で、これらの下垂体ホルモンは、免疫系を活性化するという（日本比較内分泌学会, 2000）。

神経系、内分泌系、免疫系のそれぞれは、多様な情報伝達分子とそれに対応する受容体をもった情報伝達系であるが、本稿で見てきたように、それらの間には密接な関係がある。ストレス反応ではそれがとくに顕著で、これら3つの系が一体となってホメオスタシスを維持し、体を守っているのである。外部からの侵襲刺激に対する炎症反応では、これら3つの情報伝達系に加えて、最初の防壁である皮膚が重要な働きをしている（Slominski et al, 2000）。皮膚自身の細胞やそこに分布する免疫細胞が、CRHやACTH、サイトカインを分泌して炎症反応の誘導に関わっているのである。しかも局所的に分泌されたCRHが、皮膚に分布する免疫細胞におけるACTHの分泌を促進することが確かめられている（Slominski et al, 2013）。

本連載の主題は、細胞社会におけるコミュニケーションを、進化の歴史を踏まえて理解することであった。前回までは情報伝達系に的を絞って話を進めてきたのだが、今回、視床下部—下垂体系が作っているCRHニューロン—ACTH細胞というシステムが、皮膚という局所的な場所で、生体防御のために機能していることが分かった。生物がやっていることは、細切れにせず総合的に理解しようとする努力が必要だということを痛感した次第である。

註

- 1) ストレスという言葉は広く用いられているが、本来の定義は「侵襲に対して生体に生じる

非特異的な反応の総体」, すなわち「ストレスとは生体が急激な侵襲を受けた際, 個々の侵襲に対する特異的な反応に加えて, 侵襲の種類によらず一定のパターンを示す非特異的反応の総体」であるという (日本比較内分泌学会, 2000).

- 2) 熱ショックタンパク質には分子量が異なる複数種のタンパク質が含まれており, 分子量によって HSP70 (分子量 70,000 = 70k) とか HSP90 (分子量 90k) のように表記される. ストレス反応時における HSP 合成では, それに先だって *hsp* 遺伝子の転写活性が, 熱ショック (転写) 因子 (HSF) により高められる.
- 3) 原始的な体制の海綿動物でも, 他の個体からの移植片を攻撃し, 排除するという.
- 4) 免疫グロブリンスーパーファミリーの一員とされるタンパク質の存在が, 海綿動物でも見いだされている.
- 5) 補体系は, 脊椎動物の血中を流れる 20 種類ほどのタンパク質からなる系で, 体内に侵入した微生物に出会うと凝集して複合体を作り, 侵入者の細胞膜に穴を開ける. それによって侵入細胞が破裂する. また抗体が侵入細胞に結合することによっても補体の凝集が引き起こされ, そこに食細胞が誘因される.
- 6) 現在, 脊椎動物では, 30 種類以上のインターロイキン分子が存在するとされているが, タンパク質として同定され, 機能が調べられているのは哺乳類で知られている IL-1 から IL-18 までである. このうち IL-1 については, その遺伝子の存在が無顎類を除く各綱の動物で確認されている (日本比較内分泌学会, 2007).
- 7) カテコール核をもつモノアミン類で, ドーパミン, ノルアドレナリンおよびアドレナリンが含まれる. 哺乳類の副腎髄質では, アドレナリンの含量が最も多い.
- 8) ACTH は, 下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropin) の略記. プロオピオメラノコルチン (proopiomelanocortin, POMC) という前駆体のプロセッシングによって切り出されてくる.
- 9) 魚類から哺乳類にわたる脊椎動物の視床下部において, バソプレシンファミリーのペプチド (AVP/AVT) を産生している神経分泌細胞の中には, 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone, CRH) を産生している小型ニューロンがある. 神経下垂体の正中隆起あるいはそれに相当する部位に投射しているこのニューロンが, AVP/AVT と CRH を用いて ACTH の分泌を制御している.

参考文献

日本比較内分泌学会 [編]：からだの中からストレスをみる. 学会出版センター (2000)

日本比較内分泌学会 [編]：ホルモンハンドブック 新訂 eBook 版. 南江堂 (2007)

三谷啓志：ストレスタンパク質. ホルモンの分子生物学 5 ストレスとホルモン. 日本比較内分泌学会編. 学会出版センター (1997)

レーヴン他著 R/J Biology 翻訳委員会監訳:レーヴン/ジョンソン生物学[下]. 培風館 (2007)

Cooper M.D. and Aldar M.N.: The evolution of adaptive immune systems. *Cell* 124: 815-822 (2006)

Palkovits M.: Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. *Front Neuroendocrinol* 20: 270-295 (1999)

Pittman Q.: A neuro-endocrine-immune symphony. *J Neuroendocrinol* 23: 1296-1297 (2011)

Slominski A., Wortsman J., Lugar T., Paus R., Solomon S.: Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev* 80: 979-1020 (2000)

Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B., Tobin D.J., Theoharides T.C., Rivier J.: Key role of CRF in the skin stress response system. *Endocrine Rev.* 34: 827-884 (2013)

本稿へのコメント・質問は aurano@sci.hokudai.ac.jp でお待ちしています。