

## 第32話 エンドトキシンとサイトカイン

エンドトキシンは種々の生物活性を示します。これらの活性は、細胞への直接作用及びその結果産生される液性因子によって起こると考えられます<sup>1)</sup>。エンドトキシンによって産生される液性因子としては、インターロイキン(IL)-1、IL-6、IL-8、腫瘍壊死因子(TNF)、インターフェロン(IFN)などのサイトカインや血小板活性化因子(PAF)、アラキドン酸カスケード因子などのケミカルメディエーター組織因子(TF)などが挙げられます。今回は、この中から、炎症性のサイトカインについてエンドトキシンとの関係を考えてみたいと思います。

発熱性は、エンドトキシンの代表的な生物活性です。その機構は、エンドトキシンの作用により各種細胞より産生されたIL-1、IL-6、TNF、IFNなどが視床下部に作用してプロスタグランジンE<sub>2</sub>を産生させて発熱を起こすと考えられています。人に対するエンドトキシン(*E. coli* O113:H10:K-株 LPS 2 ng/kg)の投与実験では、投与後1.5時間でTNFの、2時間でIL-6のピークが認められ、体温は徐々に上昇し、投与後3時間目あたりをピークとした発熱がサイトカインが下がった後も続くという結果が報告されていま

す<sup>2)</sup>。その他多くの生物活性も実はサイトカインの作用によって起こっていることがわかってきています。

この中で、エンドトキシンが単球や顆粒球を活性化する機序については、最近の10年間で非常に研究が進んだ分野の一つといえるでしょう。この研究の進歩に大きく貢献したのが、急性期蛋白であるLPS結合蛋白(LBP)の発見です<sup>3)</sup>。この60kDaの糖蛋白の血清中の濃度は、正常人では0.5 $\mu$ g/ml以下ですが、炎症の急性期には30 $\mu$ g/ml以上になるといわれています。LBPはエンドトキシンのリポD部分に結合し、LBP存在下におけるマクロファージのTNF産生は、非存在下でのエンドトキシン濃度以下で起こることが報告されています。さらに、マクロファージの分化抗原の一つであるCD14がLPS-LBP複合体のレセプターであることが明らかにされ<sup>5)</sup>、LBPがエンドトキシンのCD14との結合を大幅に促進することが示されました。マクロファージに対するエンドトキシンの作用はこのLBP・CD14を介した系が中心と思われませんが、エンドトキシンが直接CD14に結合する系やCD14をも介さない系があるといわれています。ともあれ、マクロファージに

結合したエンドトキシンがTNFをはじめとするサイトカインの誘導の引き金となるわけですが、その結合様式には種々のパターンがあるようです。

サイトカインは、もともと生体によって制御されており、生体にとって必要なものと考えられます。しかし、腫瘍を壊死させる因子として発見されたTNF

が、実は悪液質誘発因子として発見されたカケクチンと同一の物質であった例からもわかるように、制御されない状態のサイトカインは、生体にとって非常に危険な作用を及ぼす可能性があります。エンドトキシンの悪玉としての作用の発現において、エンドトキシンがマクロファージ、好中球、血管内皮細胞等に作用し、生体のサイトカインネットワークをかき乱すことがかなり重要と考えられます。また、逆の観点から、腸内細菌のエンドトキシンやペプチドグリカンが生体内ではホルモンのような作用をしているという考えもあり<sup>1)</sup>、非常に興味深いところです。

ともあれ、エンドトキシンに結合する血漿中の蛋白は多数報告されていますし、生体への作用機序も非常に複雑です。さらに、これまでのシリーズで考えてきたように、エンドトキシンの活性自体が変化しやすいもので、このこともエンドトキシンの生体作用を複雑にしていると思われるかもしれません。いずれにしても、エンドトキシンの生体作用にとってサイトカインは最も重要な因子の一つと考えられますが、その全貌は依然として明らかにはなっていません。

## 〔参考文献〕

- 1) 遠藤重厚、稲田捷也:「エンドトキシンと病体」, p.41-74, (へるす出版)(1995)
- 2) Van Deventer, S. J. *et al.*: *Blood*, 76, 2520-2526(1990)
- 3) Tobias, P. S. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, 263, 13479-13481(1988)
- 4) Mathison, J. C. *et al.*: *J. Immunol.*, 149, 200-206(1992)
- 5) Wright, S. D.: *Science*, 249, 1431-1432(1990)

今回は「第32話 エンドトキシンの測定条件」の予定です。

