

シンポジウム

## 免疫学の進歩—基礎と臨床—

## 内分泌と免疫

## —内分泌細胞と免疫系とのクロストーク—

東京女子医科大学 第二内科学

イマ キ トシ ヒロ  
今 城 俊 浩

(受付 平成9年1月20日)

**Endocrine and Immune System:  
Crosstalk between Endocrine Cells and Immune System****Toshihiro IMAKI**

Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical College

Bi-directional interaction between the immune and endocrine system may represent an important mechanism that maintains homeostasis during acute inflammation. Systemic immune challenge by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide induces the production of several cytokines including interleukin (IL)-1, 6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and nitric oxide within the paraventricular nucleus of the hypothalamus, thereby activating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. IL-6 has been reported to be a potent stimulator of antidiuretic hormone (ADH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion in human without minimal side effect. Thus, IL-6 might be employed as a challenge test of ADH and ACTH. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) in patients with inflammatory disorders and malignancies may result from the production of IL-6. Recently it has been demonstrated that the principal hypothalamic regulator of the HPA axis, corticotropin-releasing factor (CRF), has proinflammatory effects. Site of inflammation contains large amounts of CRF (immune CRF). Immunoreactive CRF is locally secreted in the synovium of patient with rheumatoid arthritis and concentration of CRF in synovial fluid is high. Thus, antagonist of CRF may control inflammatory disease in which CRF has a primary pathological role. Understanding of the endocrine-immune system interactions may provide a new insight into elucidation of the mechanism of the disease and development of diagnostic as well as therapeutic agents in the future.

## はじめに

生体が感染や急性炎症という一種のストレスに直面した際に内分泌系と免疫系はお互いに協調して恒常性を保つように働く。この相互作用—クロストークは、主としてホルモンやサイトカインなどの伝達物質を介して行われるが、表1に示すような3つの側面に概ね分けられる。すなわち、①免疫担当細胞から放出されたサイトカインが内分

表1 内分泌細胞と免疫系とのクロストーク

- |   |
|---|
| (1) 免疫系の内分泌系に対する作用<br>—サイトカインの作用                    |
| (2) 内分泌系の免疫系に対する作用<br>—グルココルチコイド, 甲状腺ホルモン, 性ホルモンの作用 |
| (3) 免疫担当細胞でのホルモンの発現                                 |

泌系に作用する場合、②内分泌細胞から分泌されたホルモンが免疫系に影響を与える場合、③リンパ球などの免疫担当細胞でいわゆるホルモンが産生される場合、である。

グルココルチコイドには多彩な免疫修飾作用があることが古くから知られており、②の代表といえる。グルココルチコイドは末梢循環血中のリンパ球、単球、好酸球を減少させ、炎症部位への細胞浸潤を抑制する。また、リンパ球の増殖、抗体産生、細胞性免疫などを抑制する。このようなグルココルチコイドの免疫抑制作用は、多くの場合サイトカインの分泌や合成を抑えることによって生じる<sup>1)</sup>。更に、グルココルチコイドは受容体と結合することによりリンパ球のアポトーシスを誘導することも報告されている<sup>2)</sup>。また、グルココルチコイドの他に甲状腺ホルモンや性ステロイドも免疫系に作用することが知られている。従って、臨床的にホルモンの免疫修飾作用は重要であり、実際に種々の内分泌疾患で免疫異常が認められる。

本稿では特にここ数年の間に新たな概念が確立されつつある①と③について、最新の知見を我々の成績と交えて概説したい。

### 1. エンドトキシンショックにおける視床下部-下垂体-副腎系の反応

生体がストレスを受けるとその情報は視床下部の第3脳室に接した所に存在する室傍核に伝達され、主に室傍核の背内側部の corticotropin-releasing factor (CRF) 産生ニューロンを活性化させる。CRF ニューロンは視床下部の正中隆起部に線維を送っており、その神経線維の終末より CRF が下垂体門脈に放出され、放出された CRF は下垂体前葉に到達し、ACTH 産生細胞より ACTH の分泌を促進する。末梢血中に増加した ACTH は副腎皮質よりのグルココルチコイドの分泌を刺激する (図1)。

このような視床下部-下垂体-副腎系の賦活化はストレス反応の中心的役割を担うものであるが<sup>3)</sup>、炎症により活性化された免疫担当細胞は、サイトカインを始めとする様々なメディエーターを産生し、これらが視床下部の CRF の分泌を刺激し、最終的には副腎皮質からのグルココルチコイ

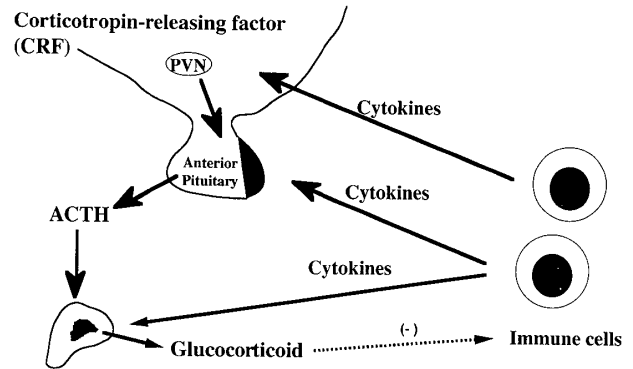


図1 視床下部-下垂体-副腎系と免疫系の相互作用  
視床下部の室傍核 (PVN) に存在する corticotropin-releasing factor (CRF) は視床下部-下垂体-副腎系の反応の中心的役割を担っており、CRF が下垂体前葉からの ACTH の分泌を刺激し、ACTH が副腎皮質からのグルココルチコイドの分泌を促進する。免疫担当細胞からは炎症の際にいくつものサイトカインが放出されこれらは視床下部-下垂体-副腎系のすべてのレベルで働きこの系の活動を促進する。

表2 視床下部-下垂体-副腎系に影響を与えるサイトカインおよび炎症組織から遊離されるメディエーター

Inflammatory cytokines	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6
Other cytokines	Interferon $\alpha$ , $\gamma$ , IL-2, Leukemia inhibitory factor (LIF)
Growth factors	EGF, TGF- $\beta$
Lipid mediators	Prostanoids Platelet-activating factor

ドの分泌を増加させる<sup>1)</sup>。増加したグルココルチコイドは炎症反応を抑制し、免疫系の過剰反応 (overshoot) を防止すると考えられている<sup>4)</sup>。また、サイトカインは下垂体や副腎にも直接作用してホルモンの分泌を修飾しているが、視床下部の反応が極めて迅速であるのに比較すると、サイトカインの下垂体-副腎への作用はかなり緩徐であるといわれている<sup>2)</sup>。

表2には炎症の際に視床下部-下垂体-副腎系の活動に影響を与える主な因子を挙げた。interleukinなどのサイトカイン以外にプロスタノイドや成長因子も関与しているが、これらは免疫系と内分泌系とを結びつける接点 (interface) のような役割を担っていると考えられる。

一般に、急性炎症による視床下部-下垂体-副腎

系の賦活化の実験には、大腸菌の菌体成分である lipopolysaccharide (LPS) がよく用いられる。このエンドトキシンは感染後の初期の急性期の反応、すなわち血中 ACTH およびグルココルチコイドを迅速に上昇させる。細菌壁より遊離された LPS は一部は末梢組織で IL-1や TNF- $\alpha$  などのサイトカインを遊離することにより視床下部-下垂体-副腎系を賦活化するが、IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  は、直接視床下部の室傍核に作用し CRF の分泌および合成を促進する<sup>2)</sup>。

これらのサイトカインに加え最近、ガス状物質である一酸化窒素 (NO) が炎症に伴い種々の臓器

lipopolysaccharide (LPS) 全身投与と NO

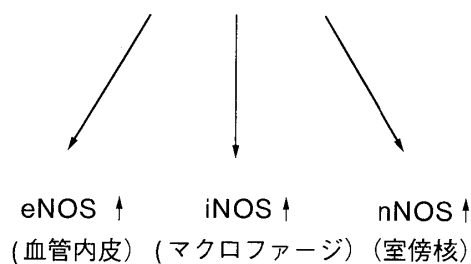
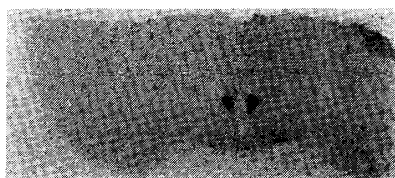


図2 LPS 投与後の NO の動き

エンドトキシンである LPS を全身投与すると、主にマクロファージに働き誘導型 NO 合成酵素が発現し NO の産生が増加する。LPS はその他にも血管内皮細胞や視床下部の室傍核に作用し、それぞれ eNOS, nNOS の発現を亢進させ NO の産生を増加させる。

Saline ip



LPS 5 mg/kg ip

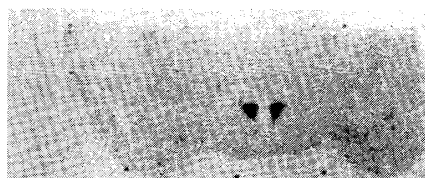


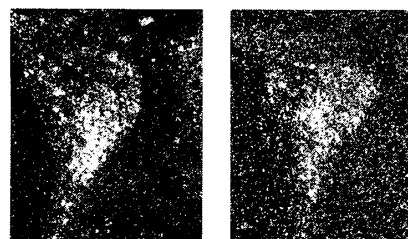
図3 LPS 投与後の室傍核での CRF mRNA の変化

WKY ラットに LPS 5mg/kg を腹腔内投与すると、投与後3時間で室傍核の CRF mRNA は生理食塩水投与の対照群 (左) に比較し LPS 投与群 (右) では明らかに増加した。

や器官で産生され、様々な働きを持っていることが注目されている。敗血症の時には、LPS やサイトカインの刺激により血管内皮細胞では内皮型 NO 合成酵素 (endothelial NO synthase : eNOS), マクロファージでは誘導型 NOS (inducible NOS : iNOS) の合成がそれぞれ促進され、NO が放出されるといわれている<sup>5)</sup>(図2)。その結果、cGMP の上昇を伴った血管弛緩が生じエンドトキシンショックが起こる。

NOS のもう一つのアイソフォームである神経型 NOS (neuronal NOS : nNOS) は中枢神経内に広く分布しており<sup>6)</sup>, NO が神経伝達物質として働いていることが明らかになりつつある。nNOS は視床下部室傍核にも豊富に存在することから<sup>7)</sup>, 炎症時の視床下部-下垂体-副腎系の反応に NO が関与している可能性が考えられる。そこで我々は、ラットに LPS を全身投与し、エンドトキ

Saline ip



LPS 5 mg /Kg ip

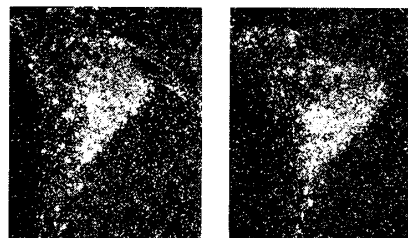


図4 LPS 投与後の室傍核での nNOS mRNA 発現の変化

nNOS mRNA は主に室傍核の大細胞核群に発現していた。LPS 5mg/kg 腹腔内投与後3時間で室傍核の nNOS mRNA は生理食塩水投与の対照群 (上段) に比較し LPS 投与群 (下段) では明らかに増加した。

シンショックを引き起こした際、視床下部室傍核のCRFおよびnNOSの発現がどのように変化するかを検討した。

LPS 5mg/kg を Wistar Kyoto ラット (WKY) に腹腔内投与し、投与後3時間でラット脳を灌流固定し、既報の方法<sup>9)</sup>で *in situ* hybridization を行い視床下部室傍核での遺伝子発現の変化を解析した。LPSの投与により従来の報告と同様に室傍核のCRF mRNAは増加した<sup>9)</sup>(図3)。CRF mRNAは室傍核の小細胞核群に発現しているが、nNOS mRNAはCRF産生細胞に隣接した室傍核の大細胞核群に発現していた。室傍核のnNOS mRNAレベルはLPS投与後3時間で生理食塩水投与の対照群に比べ明らかに増加した(図4)。

しかし、nNOS mRNAの増加が直接nNOS蛋

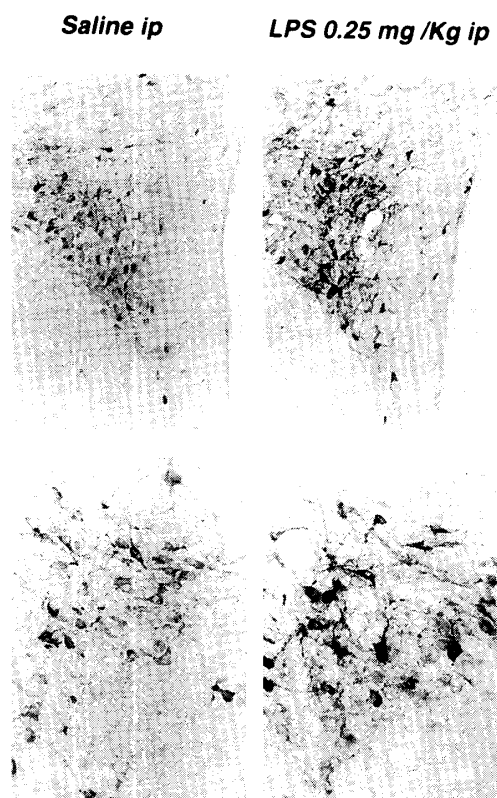


図5 NADPH-diaphorase 染色の結果  
NADPH-diaphorase 陽性の神経細胞はnNOS mRNAと同様に室傍核の大細胞核群に分布していた(上段)。強拡大では神経細胞体と神経突起がともにNADPH-diaphoraseにより染色されている様子が見られる(下段)。LPS投与群(右)では生理食塩水投与の対照群(左)に比較し、NADPH-diaphorase 陽性の細胞数および染色の程度ともに増加した。

白の合成、更にはNO産生の増加に結び付くとは限らないため、NOSの酵素活性をNADPH diaphorase 染色で検討した。これは、NADPHの存在下でnNOSがtetrazoliumをformazanに変換する反応を利用し、その活性をnitroblueの発色で組織切片上で観察するものである<sup>10)</sup>。この方法で染色を行うと、nNOS mRNAの分布とほぼ一致した部位にNADPH-diaphorase 陽性細胞が認められた(図5)。強拡大で観察すると神経細胞体と神経突起がともに陽性に染色された(図5下)。LPS投与により室傍核ではNADPH-diaphorase 染色で陽性に染まる細胞の数が増加し、その染色の程度も増強したことから、LPS処置はNOS活性も亢進させることが示唆された。

以上よりLPSの投与により室傍核のCRF mRNA、nNOS mRNAの発現が増加し、更にNOS活性も増強することが明らかとなった。NOは *in vitro* や *in vivo* の実験系でCRFの分泌を促進することが報告されている<sup>11)~13)</sup>。また我々は、*c-fos* mRNAの発現を神経活動の指標として検討した実験で、NO供与体であるNOC-18やsodium nitroprussideの脳室内投与により室傍核の*c-fos* mRNAの発現が増加することを報告した<sup>14)</sup>。従って、NOは直接あるいは間接的に室傍核の神経活動を亢進させCRFの合成・分泌を促進することが考えられる。エンドトキシシンショックの際には、室傍核のNOは視床下部-下垂体-副腎系を賦活化する方向に働く因子の一つである可能

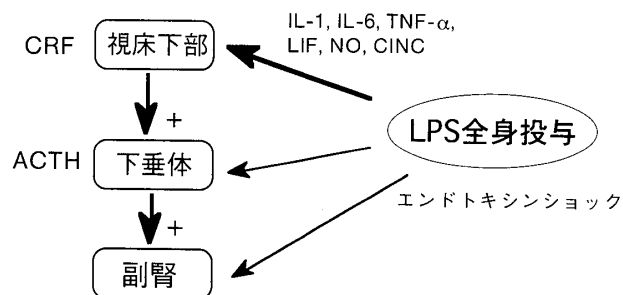


図6 エンドトキシシンの神経内分泌系に対する作用  
LPSを全身投与するとエンドトキシシンショックが起こるが、この際IL-1, 6, TNF- $\alpha$ , LIF, NO, CINCなどの複数の因子が主に視床下部に作用しCRFの産生・分泌を促進することにより、下垂体-副腎系の活動を亢進させる。

性が考えられる。

この他にも最近、多機能サイトカインである leukemia inhibitory factor (LIF)<sup>15)</sup>、ケモカインの一種である cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC)<sup>16)</sup>などの発現が LPS 投与後室傍核で増加することが報告されており、生体では多種類のサイトカインにより急性炎症時の神経内分泌反応が誘導されていると思われる (図 6)。

## 2. サイトカイン (IL-6) の視床下部-下垂体に対する作用—下垂体ホルモン分泌刺激試験への応用と疾患との関連—

サイトカインは前述のごとく、主にラットを用いた実験でその視床下部-下垂体-副腎系への作用が研究されてきたが、ヒトにおいても、下垂体ホルモンの分泌に影響を与えることが報告されている。最近 NIH のグループは、IL-6 がヒトで ACTH やバソプレッシン (ADH) の分泌を増加させることを明らかにした<sup>17)</sup>。

recombinant human IL-6 3~10 $\mu$ g/kg をヒトに静脈内投与すると血中 ADH が極めて迅速に、容量反応性に増加した。また、0.3 $\mu$ g/kg の IL-6 投与後血中 ACTH レベルも速やかに著明に増加した。IL-6 投与後の ACTH の反応の頂値は CRF 投与後の頂値よりも大きいことから、IL-6 は視床下部の CRF のみならずそれ以外の ACTH 刺激因子 (ADH など) の分泌を亢進させると考えられる。

現在のところ、ADH 分泌刺激試験としては、高張食塩水投与や水制限試験など浸透圧を上昇させる負荷試験が行われているが、これらは煩雑であり再現性に問題も多い。また、浸透圧刺激による ADH の分泌は中枢性尿崩症との鑑別が問題となる心因性多尿や腎性尿崩症などでは正常者とは異なっており、必ずしも ADH の分泌動態を正確には評価できない。

それに比べ、IL-6 は浸透圧とは関係なく直接 ADH の分泌を刺激するため、下垂体後葉疾患の鑑別診断に有用であると考えられる。一方、視床下部に作用して CRF-ACTH 系の反応をみる負荷試験としては現在インスリン低血糖試験が広く

行われているが、これには多少危険が伴い、高齢者や心疾患をもつ患者では施行できないなどの欠点がある。IL-6 は視床下部に作用して CRF の分泌を促進することにより血中 ACTH が上昇することから、CRF-ACTH 系の負荷試験として今後臨床応用される可能性がある。IL-6 は IL-1 やインターフェロンなどの他のサイトカインに比べ、静脈内投与でも比較的副作用は少なく、臨床使用に有利であり、米国では現在第 1 相試験が行われている (表 3)。

IL-6 の過剰分泌により内分泌異常を起こす疾患として ADH 分泌不適合症候群 (SIADH) が挙げられる。SIADH は ADH 分泌がその生理的分泌調節機構を逸脱して持続する病態をさす。この疾患はもともと 60 年以上前に、肺炎患者で尿中への Na の喪失によりしばしば低 Na 血症が起こることが記載されたことに端を発する。その後、種々の炎症性疾患で低 Na, 低 Cl 血症が起こることが判明し Schwartz, Bartter により SIADH の概念が確立した。本症候群は肺炎、肺結核、肺膿瘍、膿胸などの肺の炎症性疾患や脳炎、髄膜炎などの

表 3 内分泌負荷試験としての IL-6 の臨床応用

従 来 法	
(1) CRF 分泌刺激試験	インスリン低血糖試験
(2) ADH (AVP) 分泌刺激試験	高張食塩水投与, 水制限
↓	
IL-6 静脈内投与試験 (Phase I, 米国)	
視床下部に働き CRF-ACTH 系や ADH の分泌を刺激する負荷試験としてはそれぞれインスリン低血糖試験, 高張食塩水・水制限試験が行われているが, 副作用や再現性などの問題点がある。これらに代わりうる試験として, IL-6 投与試験が現在米国で治験が行われている	

表 4 ADH 分泌不適切症候群の原因疾患

▷ 異所性 ADH 産生腫瘍	
▷ 内因性 ADH 分泌作用の増強	
中枢神経疾患	髄膜炎, 脳炎, 外傷
肺疾患	肺炎, 肺結核, 肺癌
薬物	
下垂体手術後	
特異性	

内因性 ADH 分泌を増強する病態として中枢神経系や肺の感染症が挙げられ、これらのうちの一部は炎症組織から遊離される IL-6 が原因となる可能性もある。

中枢神経の炎症で起こることが多い(表4)。また、悪性腫瘍でも SIADH を起こすことが知られている。

IL-6は前述のように ADH の分泌を促進することから、炎症や腫瘍から分泌される IL-6が ADH 過剰分泌の原因である症例もあると推測される。従って、ADH 拮抗薬のみならず、IL-6拮抗薬も SIADH の治療薬となりうる。

### 3. Immune CRF

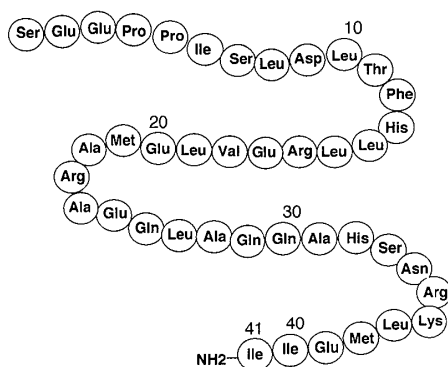
リンパ球や単球などの免疫担当細胞は種々のサイトカインに加え、視床下部ホルモンである CRF, ソマトスタチン, 下垂体ホルモンである ACTH,  $\beta$ -endorphin, 成長ホルモン, プロラクチンなどを産生・分泌していることが報告されている<sup>1)</sup>。CRF は炎症部位に浸潤しているリンパ球(T cell)や単球のみならず、線維芽細胞, 内皮細胞でも産生されている。CRF は単球の遊走を促進し、白血球での IL-1や IL-6の産生を亢進し、マクロファージからの酸素ラジカルの放出を引き起こすなど、炎症を促進する作用をもつ<sup>18)</sup>。CRF の結合部位が白血球・単球・マクロファージに存在することから、CRF は分泌する細胞自身に働いたり(オートクライン)、近傍の細胞に作用(パラクライン)していると考えられている。

網膜の可溶性抗原 (arrestin) を雌の Lewis rat に投与すると実験的に自己免疫性の網膜ブドウ膜

炎(EAU)を起こすことができる。Mastorakos らはこのラットの網膜に浸潤したマクロファージやリンパ球, 多核球に CRF 様免疫活性が存在することを免疫組織学的に証明した<sup>19)</sup>。また、この CRF は視床下部に存在する CRF と HPLC による分析ではほぼ同一のものであることがわかった。CRF に対する抗体で CRF の作用を中和したところ、抗 CRF 抗体処置群では EAU が生じなかったことから、CRF は網膜ブドウ膜炎を起こす因子の一つであることが示唆された。

実験的には CRF が局所で炎症を促進していることが確立されつつあるが、ヒトでも同様の現象が認められている。Crofford らは慢性リウマチ患者と変形性膝関節症の患者の滑液と滑膜組織を採取し、CRF 様免疫活性を調べて報告している<sup>20)</sup>。慢性関節リウマチ患者では滑液中の CRF の濃度は変形性膝関節症の患者に比べ著明に上昇していた(140±33 vs. 23±4 pg/ml)。また、RT-PCR 法により、滑膜組織で CRF mRNA が検出された。更に、滑膜への単核球の細胞浸潤の程度と滑液中の CRF 濃度との間には正の相関が認められた。以上より CRF は慢性リウマチ患者の滑膜から産生・分泌されており、慢性関節リウマチでの滑膜の炎症に何らかの役割を果たしていることが示唆された。この他にも橋本病患者の甲状腺でも CRF 様免疫活性が証明されている<sup>21)</sup>。

CRFの一次構造



CRF受容体拮抗薬CP-154,526の構造

(経口投与で有効、脳・血液・関門を通過)

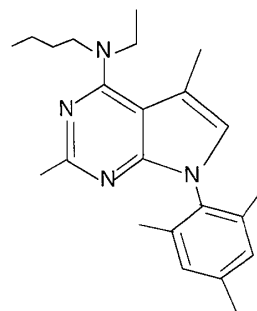


図7 CRF 受容体拮抗薬 CP-154, 526の構造式

米国ファイザー社で開発されたこの化合物は、左に示す CRF とは全く異なる構造式であるが、CRF 受容体に特異的に結合し CRF 作用を阻害する非ペプチド性の拮抗薬である。

これらの事実から CRF 受容体拮抗薬は、抗炎症薬として臨床に応用できる可能性がある。従来、ペプチドホルモンの拮抗薬はそのアミノ酸の配列を一部変えた合成ペプチドが用いられていた。CRF は41個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであるため (図7左),  $\alpha$ -helical CRF (9-41) や [D-Phe<sub>12</sub>, Nle<sub>21,28</sub>] CRF (12-41) などペプチド性の受容体拮抗薬が合成され動物実験を中心に用いられてきた。しかし, これらはいずれも分子量が大きく合成が煩雑であり, 経口投与ではその活性が失われるため臨床応用には限界があったが, ごく最近経口投与でも有効な非ペプチド性の CRF 受容体拮抗薬が複数の米国の会社で合成された<sup>22)23)</sup>。図7右には米国ファイザー社で開発された化合物の構造を示すが, CRF とは全く異なり, ピリミジンの骨格に側鎖をつけた低分子の化合物である。この拮抗薬はラットを用いた実験では末梢投与 (静注や腹腔内注射) で十分に CRF の下垂体に対する作用や中枢神経に対する作用に拮抗する。また, 末梢組織での炎症反応を抑制することも報告されている<sup>24)</sup>。炎症部位に特異的に作用するように, この拮抗薬の構造を修飾することができれば, これまでの抗炎症剤とは全く異なる作用機序の薬ができることが期待される。

#### おわりに

このように内分泌と免疫系とのクロストークの研究は, 新しい治療薬や病態の解明に新たな展開をもたらさうと期待される分野であると思われる。

#### 文 献

- 1) **Chrousos GP**: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New Engl J Med* 332:1351-1362, 1995
- 2) **Gaillard RC**: Neuroendocrine-immune system interactions. *Trend Endocrinol Metab* 5: 303-309, 1994
- 3) **今城俊浩**: ストレスと神経内分泌反応, 医のあゆみ (別冊ストレス応答とレドックス制御): 35-39, 1996
- 4) **Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ**: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 5: 25-44, 1984

- 5) **Cobb JP, Danner RL**: Nitric oxide and septic shock. *JAMA* 275: 1192-1196, 1996
- 6) **Garthwaite J**: Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trend Neurosci* 14: 60-67, 1991
- 7) **Bredt DS, Glatt CE, Hwang PM et al**: Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron* 7: 615-624, 1991
- 8) **Imaki T, Wang X-Q, Shibasaki T et al**: Stress-induced activation of neuronal activity and corticotropin-releasing factor gene expression in the paraventricular nucleus is modulated by glucocorticoids. *J Clin Invest* 96: 231-238, 1995
- 9) **Kakucska I, Qi Y, Clark BD**: Endotoxin-induced corticotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is modulated centrally by interleukin-1. *Endocrinology* 133: 815-821, 1993
- 10) **Dawson TM, Bredt DS, Fotuhi M et al**: Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diaphorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 7797-7801, 1991
- 11) **Brunetti L, Preziosi P, Ragazzoni E et al**: Involvement of nitric oxide in basal and interleukin-1 $\beta$ -induced CRH and ACTH release *in vitro*. *Life Sci* 53: PL219-PL222, 1993
- 12) **Sandi C, Guazza C**: Evidence for a role of nitric oxide in the corticotropin-releasing factor release induced by interleukin-1 $\beta$ . *Eur J Pharmacol* 274: 17-23, 1995
- 13) **Lee S, Barbanel G, Rivier C**: Systemic endotoxin increases steady state gene expression of hypothalamic nitric oxide synthase: Comparison with corticotropin-releasing factor and vasopressin transcripts. *Brain Res* 705: 136-148, 1995
- 14) **Chikada N, Imaki T, Naruse M et al**: Intracerebroventricular administration of NO donor induces *c-fos* mRNA expression in the rat brain areas related to the regulation of cardiovascular system. 1st Pacific RIM Hypertension Conference, Abstracts: 19, 1995
- 15) **Wang Z, Ren S-G, Melmed S**: Hypothalamic and pituitary leukemia inhibitory factor gene expression *in vivo*: A novel endotoxin-inducible neuro-endocrine interface. *Endocrinology* 137: 2947-2953, 1996

- 16) **Sakamoto Y, Koike K, Kiyawa H et al**: Endotoxin activates a chemokinergic neuronal pathway in the hypothalamo-pituitary system. *Endocrinology* 137 : 4503-4506, 1996
  - 17) **Mastorakos G, Weber JS, Magiakou M-A et al**: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans: Potential implications for the syndrome of inappropriate vasopressin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 934-939, 1994
  - 18) **Karalis K, Sano H, Redwine J et al**: Auto-crine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science* 254 : 421-423, 1991
  - 19) **Mastorakos G, Bouzas EA, Silver PB et al**: Immune corticotropin-releasing hormone is present in the eyes of and promotes experimental autoimmune uveoretinitis in rodents. *Endocrinology* 136 : 4650-4658, 1995
  - 20) **Crofford LJ, Sano H, Karalis K et al**: Corticotropin-releasing hormone in synovial fluids and tissues of patient with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Immunol* 151 : 1587-1596, 1993
  - 21) **Scopa CD, Mastorakos G, Friedman TC et al**: Presence of immunoreactive corticotropin releasing hormone (CRH) in thyroid lesions. *Am J Pathol* 145 : 1159-1167, 1994
  - 22) **Schultz DW, Mansbach RS, Sprouse J et al**: CP-154, 526 : A potent and selective nonpeptide antagonist of corticotropin releasing factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 10477-10482, 1996
  - 23) **Chen C, Dagnino R, DeSousa EB et al**: Design and synthesis of a series of non-peptide high-affinity human corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists. *J Med Chem* 39 : 4358-4360, 1996
  - 24) **Chrousos GP**: Corticotropin-releasing hormone and inflammation. 8th Naito Conference on Neuro-immuno-endocrine Networks III, Abstracts: 33, 1996
-