

S1-3 急性肺傷害におけるアポトーシスの関与 -Fas/FasL および Perforin/Granzyme-

京都府立医科大学 集中治療部、外科*

橋本悟、北村佳博、小林敦子、小尾口邦彦、
山下智充、中嶋啓雄*

急性肺傷害発症機序については未だ不明の点が多いが従来より肺胞マクロファージおよび多核白血球の関与が強く示唆されておりこれらの炎症性細胞の過剰反応が細胞障害の主因であると考えられている。これらの諸因子に加えて近年、アポトーシスが肺傷害において重要な役割を果たしているのではないかとこの提唱があいついでいる。そこで我々は敗血症性ARDS(septic ARDS)の発症におけるアポトーシスの関与について検討を加えるべく急性期の septic ARDS 患者より得られた肺胞洗浄(BAL)液中の細胞成分における cytotoxic T cell 由来のアポトーシス誘導分子の解析をおこなった。全身麻酔下の呼吸機能正常者7名、全身炎症症候群(SIRS)と診断された septic non-ARDS 患者7名、septic ARDS と診断された急性期患者10名、septic ARDS 診断後1週間経過した患者10名の34名を対象とし、BAL液中の細胞についてRT-PCR法を用いてアポトーシス関連遺伝子等各遺伝子の発現を検討した。その結果、iNOS、炎症性サイトカインの発現に加え、Fas、FasL、Perforin、GranzymeA、GranzymeB等のmRNAはseptic ARDS急性期において強く発現していることが認められた。Flow cytometryによってperforin、granzymeなどの発現はリンパ球系の細胞に局限することが示され、また可溶性FasL(sFasL)はARDS急性期に著明に上昇していた。さらにこれらのアポトーシス関連因子の発現はARDS後期にはむしろ抑制されていた(Hashimoto S, et al. Am J Respir Crit Care Med 161: 237-243, 2000)。

次にマウス気管内にLPSを投与する急性肺傷害モデルにおいて検討を行い、投与後経日的にRT-PCR法によって肺内のアポトーシス関連遺伝子の発現をみたところ24時間をピークとして臨床的なARDSの場合とほぼ同様のアポトーシス関連因子の有意な発現を認めた。terminal deoxynucleotidyl-transferase mediated dUTP biotin nick end labeling (TUNEL)染色では炎症細胞および肺胞上皮細胞、内皮細胞に広範な陽性細胞を認めた。このモデルに対し抗Fasブロック抗体(P2)を投与したところ、多核白血球の浸潤は認めるもののTUNEL陽性細胞は有意に減少しLPSによる肺傷害は軽減した。またperforin/granzyme系の抑制因子であるConcanamycin Aの投与ではLPSによる肺傷害は軽減しなかった。以上の結果より肺傷害の急性期におけるFas/FasLに代表されるアポトーシス関連遺伝子の過剰発現はこれらの因子の肺障害への関与と密接な関係にあるものとも考えられた。以上のような所見から我々は、急性肺傷害初期におけるアポトーシス関連因子のover expressionが炎症細胞のアポトーシス(正常反応)のみならず肺胞上皮および血管内皮などの肺胞構成細胞の死をももたらし、またその結果として炎症後期においてアポトーシス関連因子が枯渇するために浸潤多核白血球の排除遅延および修復機転における線維芽細胞などの除去がなされないのではないかと考えている。このようにアポトーシス関連因子の変動が急性肺傷害における数々のステージに大きく関与している可能性は高く、その適切な制御が治療につながるのではないかと期待される。