

## S 1-4 急性肺損傷における肺胞水移動は制御できるか

獨協医科大学小児科<sup>1)</sup>

CVRI University of California San Francisco<sup>2)</sup>

福田典正<sup>1) 2)</sup> M.A.Matthay<sup>2)</sup> 有阪治<sup>1)</sup>

1982年にUCSFのMatthay, StaubらによってAlveolar Fluid (Liquid) Clearance (以下AFCと略)と名付けられた肺でのactive ion transportの発見により、従来浸透圧差によるpassive transportが中心と考えられていた肺胞の水移動の理解は一変した。急性肺傷害は最終的には肺実質・肺間質への水の過剰貯留の病態をとるため、肺胞上皮・肺間質での水移動の理解は疾患制御の戦略にとって重要な第一歩と考えられる。肺胞の水移動には、エネルギーに依存したactive ion transportと浸透圧やコロイド浸透圧に依存するpassive transportの双方の系が存在し、この相互関係により肺胞の水移動が規定される。肺胞上皮II型細胞を介するactive ion transportにはcatecholamine-dependent upregulationとcatecholamine-independent upregulationの双方の機序が存在する。また、passive water transportには水の透過性を規定する因子の一つであるアクアポリンが関与することが知られている。急性肺損傷は一連の炎症反応の過程・結果として生じ、様々な炎症性メディエーターの関与の知見が蓄積されている。今回我々は以下の項目を中心に制御の可能性と限界について報告する。

### 1) 肺胞上皮II型細胞上のbeta-2 receptor

肺胞上皮II型細胞上のbeta-2 receptorはactive ion transportのupregulationに関与することが知られている。今回我々は、95%以上の濃度酸素下にwild typeマウスと肺胞上皮II型細胞上にbeta-2 receptor overexpressさせたマウス(B2OEマウス)に交感神経刺激剤をmicropumpを用いて持続投与し、その保護効果を検討した。交感神経刺激剤はwild typeマウス、B2OEマウス双方に有意な保護効果を示さなかった。また、B2OE自体の効果も認められなかった。

### 2) Keratinocyte Growth Factor(KGF)

KGFもcatecholamine independent upregulationを

生じることで知られている。我々は上記の実験系にKGF単独と交感神経刺激剤の持続投与とKGFを併用した群を比較した。KGF前投与は高濃度酸素によるExtravascular lung water(EVLW)を有意に抑制し、更に交感神経刺激剤の併用は相加効果を認めた。この実験系でもB2OEの効果は認められなかった。

### 3) 肺実質・肺間質のアクアポリン

アクアポリンは肺胞上皮I, II型細胞、血管内皮細胞に分布しpassive water transportに重要な関与をすることが知られている。今回我々はAFCへのアクアポリンの関与と高濃度酸素、acid aspirationによる急性肺損傷に対するアクアポリンの関与を検討した。アクアポリンノックアウトはAFCを抑制せず、実験的肺損傷時のEVLWを減少させなかった。アクアポリンの急性肺損傷に対する関与は少ないと考えられた。

### 4) NOとactive ion transport

NOの急性肺損傷への関与は様々な議論のあるところである。肺胞水移動の視点から、NOの関与として、近年、出血性ショックにおいてNOが肺のactive ion transportに抑制的に関与することが報告された。今回我々は肺のAFCをVEGF overexpressマウスを用いて検討した。その結果、VEGFは一部NOを介して交感神経刺激剤によるAFCを抑制していた。NOの疾患への関与は病態により多様性がある可能性が示唆された。