

S III-3 ALI と接着分子：Permissive Hypercapnia との関連から

慶應義塾大学医学部内科学教室, *北里研究所病院内科

竹下 啓, 鈴木幸男*, 西尾和三*, 山口佳寿博

【背景】急性肺傷害・急性呼吸促迫症候群(ALI/ARDS)による呼吸不全の人工呼吸管理において、高気道内圧による肺損傷の合併は重大な問題である。このため近年 permissive hypercapnia の概念に基づいた呼吸管理が注目されている。一方、endotoxin などによる ALI/ARDS の発症には血管内皮細胞の intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 をはじめとした接着分子を介する炎症細胞の集積が重要である。しかしながら、permissive hypercapnia によりもたらされる hypercapnic acidosis が肺の炎症へ与える影響は明らかではない。

【目的】本研究の目的は hypercapnic acidosis が endotoxin 誘発肺傷害に与える影響を、培養肺血管内皮細胞の ICAM-1 発現の観点から検討することである。

【方法】単層に培養したヒト肺動脈血管内皮細胞(HPAEC)を、1) 5% CO₂ あるいは 10% CO₂ 下において、培養液 pH を 7.0, 7.3 および 7.6 に補正し、24 時間後の細胞表面 ICAM-1 の発現を flow cytometry で検討した。2) HPAEC を 5% CO₂ あるいは 10% CO₂ 環境 (hypercapnic acidosis) 下で lipopolysaccharide (LPS; *E.Coli* O55:B5, 1 μ g/mL) で刺激した。細胞表面 ICAM-1 の発現を flow cytometry で検討した。また、培養液中の可溶性 ICAM-1 を ELISA で、ICAM-1 mRNA を RT-PCR で検討した。NF- κ B の活性化を gel shift assay で検討した。さらに、健常者から採取した好中球と HPAEC との adhesion assay を施行した。各条件での培養液 LDH を測定し、HPAEC の傷害の指標とした。また、HPAEC を DCFH で染色し、LPS 刺激による ROS の產生を flow cytometry で検討した。

【結果】1) ICAM-1 の発現は細胞外 pH と正の相関を認めた。すなわち acidosis により ICAM-1 の発現は減弱した。CO₂ 濃度とは相関を認めなかった。2) 5% CO₂ あるいは 10% CO₂ 環境下における培養液の pH と CO₂ 分圧は、それぞれ 7.3/42 Torr, 6.9/78 Torr であった。Hypercapnic acidosis により、細胞表面 ICAM-1 の発現、培養液中の可溶性 ICAM-1、ICAM-1 mRNA 発現の LPS 刺激による増強は減弱した。また、hypercapnic acidosis 環境下において、LPS による NF- κ B の活性化は減弱した。Normocapnia に比し、hypercapnic acidosis における HPAEC への好中球の接着は有意に減少していた。培養液 LDH も hypercapnic acidosis において低値であった。また、hypercapnic acidosis において、LPS による HPAEC 内の ROS 產生は減弱していた。

【結論】Permissive hypercapnia によりもたらされる hypercapnic acidosis が肺血管内皮細胞の接着分子の発現に影響を与え、endotoxin 誘発肺傷害に対し防御的に働く可能性が示唆された。