

### 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% CO<sub>2</sub> あるいは 10% CO<sub>2</sub> 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% CO<sub>2</sub> あるいは 10% CO<sub>2</sub> 環境 (hypercapnic acidosis) 下で lipopolysaccharide (LPS ; *E.Coli* O55:B5, 1  $\mu$ 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- $\kappa$ 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 の産生を 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．CO<sub>2</sub> 濃度とは相関を認めなかった．2) 5% CO<sub>2</sub> あるいは 10% CO<sub>2</sub> 環境下における培養液の pH と CO<sub>2</sub> 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- $\kappa$ 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 産生は減弱していた．

【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．