

## S1-1 急性肺損傷の病態における Rho/Rho kinase pathway の役割の解明と治療への応用

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

石井芳樹，福田 健

【目的】急性肺傷害においては局所への好中球の集積やそれに伴う血管透過性亢進が病態の中心となっている。過酸化水素や好中球エラスターゼなどの好中球由来のメディエーターによる血管透過性亢進は血管内皮細胞が収縮して細胞間隙が開大することによる。内皮細胞の収縮は myosin light chain のりん酸化によって起こるが，刺激伝達経路として PKC や  $\text{Ca}^{++}$  を介する経路の他に低分子量 G 蛋白質 Rho を介して myosin phosphatase を抑制する経路の関与が考えられる。好中球由来メディエーターによる血管透過性制御機構における低分子量 G 蛋白質 Rho の関与を知るため Rho 阻害剤 ADP-ribosyltransferase C3 および Rho kinase 阻害剤 Y 27632 (Y) の効果を検討した。また，好中球の形態変化においても Rho の経路の関与が考えられるため，好中球の遊走や接着に対する Y の作用も検討した。さらにマウス LPS の気管内投与による肺への好中球集積や BALF 中アルブミン濃度に及ぼす Y の効果も検討した。

【方法・結果】ウシ肺動脈血管内皮細胞モノレイ

ヤーを用いた血管透過性測定システムにおいて，C3 および Y 27632 の前処理は過酸化水素や好中球エラスターゼによるアルブミン透過性亢進を抑制した。これらの薬剤の効果は，Rhodamin-phalloidine による血管内皮細胞 F-actin の蛍光染色でも確認された。さらにヒト好中球のヒト肺動脈血管内皮細胞への接着や migration も Y によって抑制され，in vivo においてもマウス LPS の気管内投与による肺への好中球集積や BALF 中アルブミン濃度の上昇は Y の前投与によって抑制された。

【結論】Y は，血管内皮細胞に作用し好中球由来メディエーターによる血管透過性亢進を抑制するのみならず，好中球に作用して接着や migration を抑制し，急性肺傷害の病態を改善するものと考えられた。急性肺損傷の病態において好中球や血管内皮細胞における Rho/Rho kinase 経路をターゲットとした薬剤が新しい治療法として有用である可能性が示唆された。