

S1-2 急性肺損傷とアポトーシス

北九州市立医療センター呼吸器科¹, 九州大学胸部疾患研究施設²

川崎雅之¹, 萩本直樹², 桑野和善², 原 信之²

ALI/ARDSは死亡率が高く、有効な治療法も確立されていない。最近、敗血症モデルと血管内皮のアポトーシス、DADと肺胞上皮細胞のアポトーシス、またARDSとアポトーシス・Fas/Fas ligand FasL systemの関与等が報告されている。我々は、ALIモデルにおいて血管内皮細胞、肺胞上皮細胞のアポトーシスが組織傷害として重要であると考え検討してきたので報告する。

ALIモデルとしてICRマウスにLPS 30 mg/kgを経静脈的に投与した。肺組織においてTUNEL陽性細胞数の有意な増加及びcaspase-3活性の有意な上昇を認めた。電顕では、血管内皮細胞、肺胞上皮I型及びII型細胞にアポトーシスの所見を認めた。アポトーシスの細胞内実行因子であるcaspaseの阻害剤としてZ-VAD.fmkをLPS投与前後に経静脈投与した。TUNEL染色陽性細胞数の増加はZ-VAD.fmk併用にて統計学的に有意の差を持って抑えられた。またZ-VAD.fmk併用により、caspase-3活性上昇の有意の抑制を認め、Z-VAD.fmk投与群においてマウスの有意な生存率の上昇を認めた。以上のことよりLPS惹起ALIモデルにおいて肺の肺胞上皮細胞にアポトーシスが関与しており、アポトーシスの

抑制により肺損傷が軽減されると考えられた。

次にこのモデルにおけるFas/FasL systemの関与を検討した。C 57 BL/6 JマウスにLPS 40 mg/kgを腹腔内投与し、C 57 BL/6 J-lpr/lprマウス(Fas欠損)と比較検討した。C 57 BL/6 Jマウスの肺組織及び脾細胞よりのRNAのRT-PCRではFasLの発現の増強を認め、肺組織の免疫染色ではFasL蛋白の発現は増強していた。C 57 BL/6 Jマウスと比較してlprマウスでは炎症細胞の浸潤に変化は認めなかつたが、TUNEL陽性細胞数の有意な減少、caspase-3 activityの有意な低下などを認め、生存率は上昇する傾向を示した。またantagonistic anti-FasL antibody併用でも同様の傾向は認められた。以上よりLPS惹起肺損傷モデルにおいてアポトーシスとFas/FasL systemの関与が示唆された。

マウスのALIモデルにおいて血管内皮細胞、肺胞上皮細胞のアポトーシスが重要であり、caspase阻害剤を用いることで肺損傷が軽減されることが示された。また、このアポトーシスにはFas/FasL systemが関与しており、その系を阻害することでも肺損傷が軽減される可能性が考えられた。