

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ことが考えられた。

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ったが，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。