

## S1-5 II型肺胞上皮細胞の増殖による急性肺傷害の治療

神戸大学医学部麻酔学講座

三川勝也、仁科かほる、上杉貴信、森川 修、尾原秀史

【背景】好中球機能抑制薬剤のARDS患に対する臨床的有効性に限界が見えている現在治療ターゲットの転換が迫られている。急性肺傷害の過修復期を乗り越えこれを治癒させるためには脱落した肺胞II型上皮細胞の増殖が必須であると考えられる。本研究ではPDE-IV阻害薬のロリプラムおよび数種の麻酔鎮静薬（これらはICUで多用される）の肺胞II型上皮細胞増殖・アポトーシスに対する効果を検討した。

【方法】[1] *in vitro*実験としてSDラットより分離した肺胞II型上皮細胞を用いてPDE-IV阻害薬ロリプラム及びプロボフォル・リドカイン・ミダゾラム・ケタミンの肺胞II型上皮細胞増殖に対する影響をMTT改良法及びBrdU取り込み法にてKGF(10 ng/mL)またはHGF(20 ng/mL)の存在下・非存在下で検討した。また *in vivo*実験としてC57BLマウスにロリプラムを投与し肺胞II型上皮細胞の増殖効果を検討した。[2] 同様に培養線維芽細胞(JTC-19)に対するロリプラムの影響を調べた。[3] 分離肺胞II型上皮細胞を用いてアポプロテイン(SP-B)産生に対するロリプラムの影響を調べた。[4] *in vivo*実験としてLPSによる肺胞II型上皮細胞のアポトーシスに対するロリプラム及びプロボフォル・リドカイン・ミダゾラム・ケタミンの影響を調べた。

### 【結果】

ロリプラム及びプロボフォル・リドカイン・ミダゾラム・ケタミンの前投与はすべて組織学的に肺傷害を軽減した。[1] ロリプラムは増殖因子の存在下でも非存在下でも肺胞II型上皮細胞の増殖を亢進した。プロボフォル・リドカイン・ミダゾラム・ケタミンは増殖効果を示さなかった。ロリプラムの腹腔投与により肺胞II型上皮細胞(SP-C蛋白産生細胞)におけるBrdUの取り込みが増加していた。[2] ロリプラム・プロボフォル・リドカイン・ミダゾラム・ケタミンは培養線維芽細胞の増殖に影響を与えな

かった。[3] ロリプラムは分離肺胞II型上皮細胞のSP-BmRNAの発現を亢進した。[4] LPSによる肺胞II型上皮細胞のアポトーシスをロリプラムとプロボフォルが抑制した。

### 【考察】

ロリプラムの肺胞II型上皮細胞の増殖亢進作用の機序は不明である。急性肺傷害では肺線維症と異なり週単位の増殖効果で構わないと考えられるので遺伝子治療は不要で薬剤的なアプローチが期待できる。誤嚥性肺炎など多量の肺胞上皮が脱落してしまう直接傷害に有効かもしれない。今後種々のモデルで検討したい。プロボフォルの肺胞II型上皮細胞アポトーシス抑制効果もこの細胞の脱落防止に働き有利かも知れない。

【結果】ロリプラムは線維芽細胞の増殖に影響せず肺胞II型上皮細胞の増殖を亢進した。ロリプラムはエンドトキシンによる肺胞II型上皮細胞のアポトーシスを抑制した。ロリプラムは急性肺傷害の修復過程を修飾し線維化の予防・治療に有効な薬剤となるかもしれない。プロボフォル・ミダゾラム・リドカイン・ケタミンは肺胞II型上皮細胞・線維芽細胞の増殖に影響しなかったがプロボフォルにはエンドトキシンによる肺胞II型上皮細胞のアポトーシスを抑制効果が見られた。