

S-II-6 肺損傷における細胞死の機構とその制御

九州大学大学院医学系研究科附属胸部疾患研究施設

萩本直樹、桑野和善、原信之

細胞死（アポトーシス）は細胞の増殖・分化、器官の発達・分化に不可欠であり、ホメオスタシスの維持に重要な働きをしている。生後の肺の形成、炎症、免疫反応の終息において、アポトーシスは重要な働きをしているが、その機構の破綻は肺疾患の病因にもつながる。肺損傷の程度とその予後は、肺上皮細胞、血管内皮細胞の障害程度とこれらの補充や再生による修復により規定される。アポトーシスはこれら肺を構成する細胞分画を正常に保つ修復過程に重要と考えられる。炎症細胞や線維芽細胞、血管内皮細胞のアポトーシス抑制、また過度なアポトーシスによる肺上皮細胞の剥離、基底膜損傷などは正常な肺の修復を妨げ、最終的に肺線維化を誘導すると考えられる。さらに、本来持つ異物化された自己を排除するという意味においては、炎症もアポトーシスも同様であり、これらの分子機構には高い類似性がある。炎症の過程においては、排除される細胞も炎症細胞もアポトーシスを起こすし、アポトーシスが炎症を促進する場合もある。従って、肺損傷の病因における炎症とアポトーシスの密接な相互作用の理解が必要である。アポトーシスは細胞外、細胞内で多くの因子により調節されているが、これらを調節することでアポトーシスを制御することが、新しい肺損傷の治療として注目される。Fas は TNF 受容体ファミリーに属する I 型膜蛋白質であり、様々な臓器の細胞に発現する。Fas や TNFR1 の細胞質領域には、アポトーシスのシグナル伝達に必要十分な "death domain" と呼ばれる相同性を示す領域が存在する。FasL は TNF ファミリーの一員であり、このファミリーには TNF、FasL、をはじめ、TNF 受容体ファミ

リーに属する CD40、CD27、CD30 等に対するリガンドが属している。FasL がその受容体である Fas に結合すると細胞内ではカスパーゼをはじめとするプロテアーゼが活性化し、アポトーシスを誘導する。LPS 肺損傷モデル、ブレオマイシン肺臓炎モデルにおいては、肺組織中の Fas ligand の発現が誘導され肺上皮細胞をアポトーシスに誘導する。これらの肺損傷はカスパーゼインヒビター、抗 Fas ligand 抗体の投与によって抑制される。また、Fas や Fas ligand に mutation を持つマウスではこれらの損傷は軽微である。Fas をマウスに強制的に ligation させると好中球を主体とした急性炎症が惹起され、一定期間曝露を繰り返すと肺線維症へ誘導される。これらの結果より肺損傷の病態において Fas-Fas ligand system による肺上皮のアポトーシスが密接に関与していると考えられる。また最近、線維化期のみでなく急性炎症期にも関与が指摘されている TGF- β は in vivo, in vitro の系においてこの Fas の経路をカスパーゼ 3 の活性化を介して増強していることも判明した。このように Fas を中心に据えたアポトーシスの制御が肺損傷の治療戦略の一つとして重要であると考えられるが、細胞死の制御に関してはその選択性に大きな課題があり、各細胞における制御システムをさらに解明することが肝要である。