



図1. アラキドン酸カスケード.

いて考察を加える。

cPLA₂ 遺伝子ノックアウトマウスの作成

上述のように、PAF、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどは、多彩な生理活性作用を有するメディエーターであり、呼吸器系炎症性疾患の発症メカニズムに寄与している可能性が極めて高い。特に、cPLA₂は、治療薬開発のターゲットとして有望であることが期待される。このcPLA₂遺伝子を破壊したノックアウトマウス(cPLA₂-KOマウス)が、魚住らにより報告された²⁾。このcPLA₂-KOマウスは、エイコサノイドおよびPAFをほとんど産生せず、感作後の抗原暴露時に出現するべき気道過敏性が消失していることが示された。なお、雌cPLA₂-KOマウスにおいては分娩時に陣痛が出現しないことが観察された。一方、出生時形態的奇形を呈しておらず、発育・成長においてもコントロールの野性型マウスと比べ全く差を認めていない。すなわち、cPLA₂の遺伝子一酵素系を完全に抑制し、アラキドン酸カスケードの産生を阻害しても、生体の発生・発育に重大な支障をきたさない可能性を呈示する。この知見は、治療薬の開発・実用化の見通しに寄与すると考えられる。また、cPLA₂-KOマウスを用いて、敗血症(LPS投与)および胃液吸引(塩酸気管内投与)モデルを作成したところ、いずれのモデルにおいても、ノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全、好中球浸潤が抑制され、生存率が

改善することが観察された³⁾。従って、ARDS分子機序におけるcPLA₂の重要な関与が示され、新治療法の展望が期待されている。

肺線維症モデルでの検討

肺線維症(特発性間質性肺炎)は、特定疾患に指定されている難病である。病理学的には肺胞壁における炎症性細胞浸潤、線維芽細胞増生、コラーゲン沈着を呈する。また病態生理学的には、肺胞気と肺毛細血管の間のガス交換障害により、進行性の呼吸不全をきたすのが特徴である。平均生存年数は発症から約3年とされ、予後は極めて不良である。肺線維症に対して根本的に有効な治療薬剤は開発されておらず、治療としては保存的治療(酸素療法)が行われている。外科的には肺移植の選択肢もあるが、実施は極めて困難であるのが実情である。肺線維症の発症分子機構は不明であるが、肺胞壁における炎症促進機序が基盤に存在しており、ロイコトリエンなどの炎症性メディエーターの関与が推察されている。

ブレオマイシンは、悪性腫瘍(特に精巣腫瘍など)に対する化学療法薬として臨床的に使用されているが、重大な副作用として薬剤性の肺線維症をきたすことが知られている。このことより肺線維症の動物実験モデルを作成する手法として、ブレオマイシン投与が頻用されている。今回われわれは、ブレオマイシン投与による肺線維症マウスモデルを確立し、cPLA₂-KOマウ

ス（ホモ接合体）を用いて、肺線維症成立機序における cPLA₂ の役割を検討した。

野生型マウスに、ブレオマイシンを気管内投与したところ、生理学的な肺の硬化、肺線維症に合致する病理組織所見（肺胞壁の肥厚、炎症性細胞浸潤、コラーゲン沈着）が認められた。また、気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンが増加していた。一方、同様にブレオマイシンを投与された cPLA₂-KO マウスでは、生理学的にも病理組織学的にも肺線維症様の諸症状が著しく軽減していた。気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンは、ほとんど検出されなかった。以上の所見より、cPLA₂ が肺線維症の発症機序において決定的な役割を果たしている可能性が示唆された⁴⁾。

ちなみに Peters-Golden らは、5-リポキシゲナーゼのノックアウトマウスを用いて同様の検討を行っており、ノックアウトマウスにおいて肺線維症様の諸症状が著明に軽減していることを報告している⁵⁾。これは、個別のエイコサノイドの中でも特にロイコトリエンが肺線維症発症機序に重要であることを示唆するものであり、今後の臨床応用に発展する可能性がある。

肺線維症に対する治療薬開発への期待

肺線維症は、社会的にも極めて重大な疾患であり、

治療薬の開発が切実に待たれている。これらの呼吸器疾患発症機序において、ロイコトリエンを筆頭とするエイコサノイドは極めて重要な生理的意義を有することが推察されている。今後、各々のエイコサノイドがもつ生理的意義・重要性が解明されることにより、肺線維症をはじめとする難治性呼吸器疾患に対する有効な治療法・治療薬の開発および実用化が期待される。

文 献

- 1) Nagase, T., et al. : Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.* **104**, 1071-1076, 1999.
- 2) Uozumi, N., et al. : Role of cytosolic phospholipase A₂ in allergic response and parturition. *Nature* **390**, 618-622, 1997.
- 3) Nagase, T., et al. : Acute lung injury by sepsis and acid aspiration; a key role for cytosolic phospholipase A₂. *Nature Immunol.* **1**, 42-46, 2000.
- 4) Nagase, T., et al. : A pivotal role of cytosolic phospholipase A₂ in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Nature Med.* **8**, 480-484, 2002.
- 5) Peters-Golden, M., et al. : Protection from pulmonary fibrosis in leukotriene-deficient mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 229-235, 2002.

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者炎症性・難治性肺疾患における病態分子機序の解明
および新治療法開発の戦略的展開に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

発行 平成17年3月31日

発行者 「高齢者炎症性・難治性肺疾患における病態分子機序の解明
および新治療法開発の戦略的展開に関する研究」

主任研究者 長瀬 隆英

〒113-8655

東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学