

59. Takeda, K., E. Hamelmann, A. Joetham, L. D. Shultz, G. L. Larsen, C. G. Irvin, and E. W. Gelfand. 1997. Development of eosinophilic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mast cell-deficient mice. *J. Exp. Med.* 186:449.
60. Williams, C. M., and S. J. Galli. 2000. Mast cells can amplify airway reactivity and features of chronic inflammation in an asthma model in mice. *J. Exp. Med.* 192:455.
61. Billington, C. K., and R. B. Penn. 2002. m3 muscarinic acetylcholine receptor regulation in the airway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 26:269.
62. Shirasaki, H., M. Nishikawa, I. M. Adcock, J. C. Mak, T. Sakamoto, T. Shimizu, and P. J. Barnes. 1994. Expression of platelet-activating factor receptor mRNA in human and guinea pig lung. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 10:533.
63. Selbie, L. A., and S. J. Hill. 1998. G protein-coupled-receptor cross-talk: the fine-tuning of multiple receptor-signalling pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 19:87.
64. Henderson, W. R., Jr., E. Y. Chi, R. K. Albert, S. J. Chu, W. J. Lamm, Y. Rochon, M. Jonas, P. E. Christie, and J. M. Harlan. 1997. Blockade of CD49d (α_4 integrin) on intrapulmonary but not circulating leukocytes inhibits airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of asthma. *J. Clin. Invest.* 100:3083.
65. Henderson, W. R., Jr., J. Lu, K. M. Poole, G. N. Dietsch, and E. Y. Chi. 2000. Recombinant human platelet-activating factor-acetylhydrolase inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *J. Immunol.* 164:3360.
66. Myou, S., H. Sano, M. Fujimura, X. Zhu, K. Kurashima, T. Kita, S. Nakao, A. Nonomura, T. Shioya, K. P. Kim, et al. 2001. Blockade of eosinophil migration and airway hyperresponsiveness by cPLA₂-inhibition. *Nat. Immunol.* 2:145.
67. Shen, H. H., S. I. Ochkur, M. P. McGarry, J. R. Crosby, E. M. Hines, M. T. Borchers, H. Wang, T. L. Biechelle, K. R. O'Neill, T. L. Ansay, et al. 2003. A causative relationship exists between eosinophils and the development of allergic pulmonary pathologies in the mouse. *J. Immunol.* 170:3296.
68. Min, J. H., C. Wilder, J. Aoki, H. Arai, K. Inoue, L. Paul, and M. H. Gelb. 2001. Platelet-activating factor acetylhydrolases: broad substrate specificity and lipoprotein binding does not modulate the catalytic properties of the plasma enzyme. *Biochemistry* 40:4539.
69. Humbles, A. A., B. Lu, C. A. Nilsson, C. Lilly, E. Israel, Y. Fujiwara, N. P. Gerard, and C. Gerard. 2000. A role for the C3a anaphylatoxin receptor in the effector phase of asthma. *Nature* 406:998.

特集：高齢者感染症の背景と Pathogenesis

8. 老年病に合併する感染症の病像と 治療のキーポイント

| | |
|-------------------|------|
| 東京大学医学部附属病院老年病科 | 山本 寛 |
| 東京大学医学部附属病院老年病科講師 | 長瀬隆英 |

化学療法の領域

ANTIBIOTICS & CHEMOTHERAPY Vol.18, No.2, 230 ~ 234 (2002)

〒101-0061

東京都千代田区三崎町3丁目1番1号
高橋セーフビル 電話 03(3265)7681(代)

(株) 医薬ジャーナル社

〒541-0047

大阪府中央区淡路町3丁目1番5号
淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代)

8. 老年病に合併する感染症の病像と治療のキーポイント

山本 寛* 長瀬 隆英*¹⁾

高齢者においては各臓器の機能や免疫能が低下しており易感染性である一方、初期症状がはっきりしないことが多いために診断に苦慮し、重症化することもある。高齢者においては、いかなる状態変化にあっても、常に感染症の存在を念頭におく必要がある。治療にあたっては抗生物質による治療はもちろんのこと、栄養状態の改善をはかり、体内薬物動態、肝・腎機能、薬物相互作用に留意して副作用の軽減につとめなくてはならない。治療後の身体機能、ADLの回復のために必要な社会的資源の活用を積極的に行うことも望まれる。

Key Words : 高齢者 / 感染症 / 体内薬物動態 / 栄養状態

I はじめに

本邦の高齢者人口は急速に増加している。総人口に占める65歳以上の割合は1975年には7.9% (887万人)であったものが、2000年には17.2% (2,187万人)となっており、2025年には27.4% (3,312万人)になると推定されている。20世紀に入ってから、衛生環境の改善、抗菌剤の開発・進歩、ワクチン製剤の利用などにより、感染症に起因する死亡率が減少したことが高齢化の一因と考えられる。しかし、高齢化の進展に伴い、これまで制圧可能と思われていた感染症が再び注目を浴びるに至っている。本稿では高齢者に合併する感染症の病像、および治療のキーポイントについて概説する。

II 高齢者における感染症の病像

高齢者はその長い人生の中で多くの感染症に罹患しており、十分な感染抵抗性を有しているかのように思える。しかし実際には、加齢により各臓

器の機能や免疫能の低下が生じており、また糖尿病や担癌状態などの基礎疾患の併存により易感染性となっている。時には副腎皮質ステロイドや化学療法剤の投与など、医原性の要因が易感染性を助長する。このため通常は起因菌とならないような口腔内常在菌による感染症や、結核、带状疱疹などに罹患しやすい状態である。ひとたび感染が成立すれば容易に敗血症状態に至る。各種の抗生物質が投与されており、耐性菌感染症であることが多い点も治療を難しいものにする。

一方、初期症状がはっきりしないということが高齢者においてはむしろ特徴的なこととされる。本人も「何となく調子が悪い」という程度の自覚しかないことがあり、また家族もこれに気付かず、発見・診断がおくることがある。近年では独居のケースも稀では無く、たまたま訪問したヘルパーが意識不明の状態で倒れているところを発見して救急車で搬送するという事態も経験される。結果として、必要な抗菌剤治療の開始が遅れ、不幸にも急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory

Clinical manifestations and therapeutic keypoints of infectious diseases in the elderly

* Hiroshi Yamamoto, Takahide Nagase 東京大学医学部附属病院老年病科 ¹⁾ 講師

Distress Syndrome: ARDS) や他臓器不全 (Multiple Organ Failure: MOF) を合併して重症化する例も多く見受けられる。表 1 に高齢者で感染症を考慮すべきとされる非特異的な症状をまとめた。高齢者の場合、混乱、食欲不振、転倒、局所神経兆候、尿失禁といった、極めて非定型的な症状で発症したり、またこれが唯一の症状であったりする。慢性関節リウマチや変型性関節症などのために消炎鎮痛剤を常用していたり、副腎皮質ステロイドを服用しているケースもあり、全く発熱をみない例も多い。Trivalle ら¹⁾ は院内で発熱を来した高齢者についてまとめ、発熱時の平均直腸温は 38.1 °C であったが、このうち 38.5 °C 以上を示した例はわずか 8% に認めただけであったと報告している。さらに基礎体温自体の低下を指摘する意見もある。Castle ら²⁾ はナーシングホームに居住する高齢者における口腔内基礎体温が成人と比較して低下していることを報告し、高齢者に対しては発熱と考える基準を成人より低く設定することで感染症の診断能が向上すると述べている。白血球数やその分画 (核の左方移動)、血清 CRP (C 反応性蛋白) 値は感染症の傍証として有用であるが、高齢者においては重症感染症であっても白血球数が上昇しない例もみられ、注意が必要である。血清 CRP 値も発症時点ではまだ上昇していないことがあり、またステロイド使用例では上昇しにくい。

感染症により糖尿病や心不全、呼吸不全など他の併存疾患が増悪することもよく経験される。糖尿病の存在は感染症のコントロールを困難にし、他方、感染症は糖尿病のコントロールを悪化させる。

以上から、高齢者においてはいかなる状態変化にあたって、常に感染症の存在を念頭におく必要があると考えられる。また、症状の軽重は重症度を必ずしも反映しないため、慎重な重症度評価を行うことが必要である。

Ⅲ 高齢者における感染症治療の考え方

1) 栄養補給

高齢者においては免疫能の低下から感染症のリスクが増大することが知られている。そしてその

表 1 高齢者にみられる感染症の不定症状

| |
|-----------------|
| せん妄 |
| 混乱, 不穏, 性格変化 |
| 倦怠感 |
| 食欲低下 |
| 発熱がないこともある |
| 転倒 |
| 体重減少 |
| 尿失禁 |
| 肺炎 |
| 咳嗽, 喀痰がないこともある |
| 腹膜炎 |
| 腹膜刺激症状がないこともある |
| 髄膜炎 |
| 項部硬直がないこともある |
| 拘縮のため評価困難なことがある |

免疫能に対して様々な栄養素が関与していることがわかっている。しかし栄養剤の投与が明らかな臨床的有用性を示したとする報告はあまりない。高齢者は歯科的障害、うつ、痴呆、脳血管障害、癌などのため、食事の摂取が不足して栄養状態が悪化しやすい。また、一人暮らしの高齢者では食事の準備もできず、栄養価の低い安価な食物に頼る傾向がある。日光を浴びることの少ない ADL (日常生活動作) の低下した高齢者ではビタミン D の合成が不足しがちである。

高齢者では蛋白やカロリーなど、全般的な栄養状態が低下するケースが多い。急性期病院や慢性ケア施設に入所した高齢者においては、その約過半数 (~65%, 報告による) がすでに低栄養状態である。また Sullivan ら³⁾ によれば、栄養状態の良好な高齢者においても入院による栄養状態の悪化、院内死亡率の上昇が認められるとされている。

ビタミンや微量元素が免疫能の維持に重要な役割を果たしていることもおそらく間違いない。とくにビタミン A, B₁₂, E, および亜鉛, セレニウムは欠乏症の頻度が高いにもかかわらず免疫の維持に重要である。Chandra ら⁴⁾ は栄養状態の良好な高齢者を対象としてマルチビタミン / 微量元素

表2 チトクローム P450 (CYP) の分類

| ファミリー | サブファミリー | アイソザイム | 特徴 |
|-------|---------|---------|----------------------|
| CYP1 | CYP1A | CYP1A1 | アリアルハイドロカーボン誘導で発現 |
| | | CYP1A2 | ヒト常在型, 肺に多く, 肝臓に少ない |
| CYP2 | CYP2C | CYP2C9 | ヒト常在型 |
| | | CYP2C19 | 20%の日本人で欠損, 臨床的意義大 |
| | CYP2E | CYP2E1 | アルコールで誘導 |
| | CYP2D | CYP2D6 | 遺伝的多型あるが, 日本人で欠損少ない |
| CYP3 | CYP3A | CYP3A4 | 30%の薬物が基質, 臨床的意義大 |
| | | CYP3A7 | CYP3A4 と類似 |
| CYP4 | CYP4A | CYP4A1 | プロスタグランジンなどの脂肪酸代謝と関連 |

製剤を投与した群と投与しない群とに無作為に分け, 12 カ月間観察し, 非投与群において有意なビタミン欠乏を認め, 罹病期間の延長, 抗生物質投与期間の延長を報告している。

2) 薬物治療

高齢者において, 薬物の体内動態は一般成人と比較して大きく変化している。高齢者に対する薬物治療を行う上では, このことを考慮したうえで投与量, 投与間隔を調整する必要がある。

まず, 高齢者では体内の総水分量が成人に比して減少しており, 逆に体内脂肪量は増加している。したがって, 脂溶性薬物はより体内に長く残存する。

薬剤の相互作用も成人に比べて生じやすいので注意が必要である。とりわけ多くの薬剤を服用している高齢者の場合, その可能性は高いものとなる。代表的な例としては, erythromycin と terfenadine または astemizole (致死的不整脈), aminoglycoside と furosemide (聴器毒性の増強), quinolone と鉄やアルミニウム, マグネシウム, カルシウムといった多価イオンを含む薬剤 (消化管からの薬物の吸収を阻害して抗生剤の効果を減弱する), metronidazole と warfarin (ワーファリンの代謝が阻害されて抗凝固能が亢進する) などがあげられる。1 日 1 回ないし 2 回の経口投与が可能な薬剤は体内薬物動態が比較的安定している。こうした薬物を用いることで, 薬剤による有害作用を減らし, コストを削減し, 服薬コンプライアンスを改善し, 結果的に治療効果を上げる可能性がある。特に高齢者は多剤を服用していることが

表3 CYP3A4 を阻害する薬剤ほか

| |
|--------------|
| エリスロマイシン |
| ジョサマイシン |
| ミデカマイシン |
| クラリスロマイシン |
| イトラコナゾール |
| ミコナゾール |
| フルコナゾール |
| シメチジン |
| エチニルエストラジオール |
| クロトリマゾール |
| ジルチアゼム |
| グレープフルーツジュース |

多いため, 服薬回数, 服薬量はコンプライアンスに極めて重大な影響を与える。入院患者においては, 在院日数が減り, 副作用なく外来治療に移ることができる指摘されている。服薬コンプライアンスを上げるうえで家族の協力が必須と考えられる例も認められる。高齢者ではむしろ服薬コンプライアンスが高いとする報告も散見されている⁵⁾。

薬物の排泄の上でもっとも重要と考えられるのが肝臓における代謝と腎臓における排泄である。

肝臓での薬物代謝に重要な役割を果たすのはチトクローム P450 (CYP) という酵素である。CYP は分子量 5,000 前後のヘム蛋白で, 肝細胞内小胞体膜に存在し, これにより薬物は酸化代謝を受けて極性を獲得し, 腎・胆道系へ排泄されやすく

なる。CYPは1種類ではなく、表2に示すような性質の異なるファミリーを形成しており、おのおのファミリーはさらにサブファミリー、アイソザイムに分類されている。加齢に伴いCYPによる代謝能力は低下するため、薬物の排泄が遅延する。CYP3A4はこの中でも主要な薬物代謝酵素であり、CYP3A4を阻害する薬剤(表3)を使用する際には相互作用に十分な注意が必要である。

また腎機能も薬物の体内動態を決定する重要な因子である。高齢者の場合、クレアチニンの数値のみでは腎機能の単純な比較はできない。なぜなら、加齢に伴って筋肉量が減少し、クレアチニンそのものの産生量が減少するためである。理想的には、糸球体濾過率(Glomerular filtration rate: GFR)、またはクレアチニンクリアランス(Ccr)を算出することが望ましい。Ccrの算出方法としては、以下の式が有名である。

$$\text{Ccr (mL/分)} = \frac{U \times V}{P} \times \frac{1.48}{A}$$

(U:尿中クレアチニン濃度[mg/dL], P:血中クレアチニン濃度[mg/dL], V:1分間あたりの尿量[mL/分], A:体表面積[m²], 1.48:日本人の平均体表面積[m²])

畜尿の煩雑さを考慮すれば、Crockcroft-Gaultの式⁶⁾も有用である。

$$\text{Ccr (mL/分)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 [kg]}}{P [\text{mg/dL}] \times 72}$$

(女性ではさらに0.85をかける)

得られたCcrをもとにして投与量を決定するが、とくに注意が必要な薬剤としては、digoxin, aminoglycosideなどがあげられる。Muhlbergらは高齢者薬物動態を調査した諸研究から、血中濃度が治療域にある高齢者と中毒を起しかねない血中濃度をもった高齢者のCcrを比較し、40mL/分を投与量調節が必要なカットオフ値とすることを報告している⁷⁾。いずれにせよ、高齢者においてはクレアチニンの値に惑わされることなく、実際の腎機能の評価した上で投与量を調節する必要があると考えられる。経験的には成人常用量の半量程度で十分なことが多い。

8. 老年病に合併する感染症の病像と治療のキーポイント

感染症の存在を疑ったならば、喀痰、尿、便、血液、カテーテル、褥瘡部など感染を示唆する可能な限りの検体を採取した上で適切な抗生剤をempiricalに開始する。原因菌が推定され、感受性が判明した時点で抗生剤を変更する必要がある。その際、より抗菌スペクトラムの狭い抗生剤を選択することになる。投与中に薬剤の副作用を逐次監視し、相互作用の有無をチェックし、新たな状態の変化があれば、治療下に発症した新たな感染症や、重感染の存在を疑ったり、潜行する薬剤副作用を評価する必要がある。また、こうしたときには、肺塞栓や不整脈、心不全、コントロール不良の糖尿病などに対する注意を払う必要がある。高齢者では抗生剤治療に対する反応が遅いこともあり、また感染症自体が改善したという確かな証拠が存在するにもかかわらず、身体機能の回復には時間がかかることがある。ADLの低下、すなわち身の回りの事や歩行に介助を要するようになり、着衣や食事や入浴も自分一人ではできなくなってしまうこともある。幸いにしてADLの低下を来さなかった場合でも、退院先(とくに自宅)に必要な十分な介護力があるかどうかも綿密に調査して、社会的資源を利用する必要に迫られることがある。

IV おわりに

高齢者に発症する感染症の病像とその治療法について概説した。高齢者において、感染症の診断、治療に苦慮する場面は極めて多いと思われる。感染症の存在を疑うことが第一の出発点である。高齢者の身体的、精神的、社会的キャパシティに応じた柔軟な治療を心掛けることが求められる。

文 献

- 1) Trivalle C, et al.: Nosocomial febrile illness in the elderly: frequency, causes, and risk factors. Arch. Int. Med. 158: 1560-1565 (1998)
- 2) Castle SC, et al.: Fever response in elderly nursing home residents: are the older truly colder? J. Am. Geriatr. Soc. 39: 853-857 (1981)
- 3) Sullivan DH, et al.: Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients. A pro-

特集 高齢者感染症の背景と Pathogenesis

- spective study. JAMA 281 : 2013-2019 (1999)
- 4) Chandra RK, et al. : Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. Lancet 340 : 1124-1127 (1992)
- 5) 秋下雅弘, 鳥羽研二 : 薬剤誘起性疾患とその対策 . 内科 87 : 319-323 (2001)
- 6) Gault MH, et al. : Predicting glomerular function adjusted serum creatinine (editorial) . Nephron 62 : 249-256 (1992)
- 7) Muhlberg W, et al. : Age-dependent changes of the kidneys : pharmacological implications. Gerontology 45 : 243-253 (1999)

分子呼吸器病

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0004 東京都中央区東日本橋1-9-7 G1東日本橋ビル

分子呼吸器病 ARCHIVES 2002 基礎編

脂質メディエーターと気道炎症

長瀬隆英*

Lecture key notes

- ① 脂質メディエーターである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エイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。
- ② これらの脂質メディエーターは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。
- ③ 呼吸器系においても、気管支喘息における気道炎症など重要な病態生理的意義を有している。
- ④ 最近の研究により、アラキドン酸カスケードの起点となる cPLA₂ が、ARDS や肺線維症の発症機序に重要であることが明らかとなり、治療標的となる可能性が示唆されている。

はじめに

脂質メディエーターである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エイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数 20 よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂ : cPLA₂) によって切り出される。この際に、同時にリゾ PAF (lyso-PAF) が生成され、リゾ PAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor : PAF) がつくられる。アラキドン酸は、図①に示すように、アラキドン酸カスケードとよばれる代謝経路を経てさまざまなエイコサノイドを生成する。その2つの大きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase : 5-LO) 系である。プロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシナー

ゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。


アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドおよび PAF は、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドはきわめて重要な生理的意義を有することが示唆されている^{1)~5)}。たとえば気管支喘息は、気道炎症、気道平滑筋収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、とくにトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。

1. cPLA₂ 遺伝子ノックアウトマウス

前述のように、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

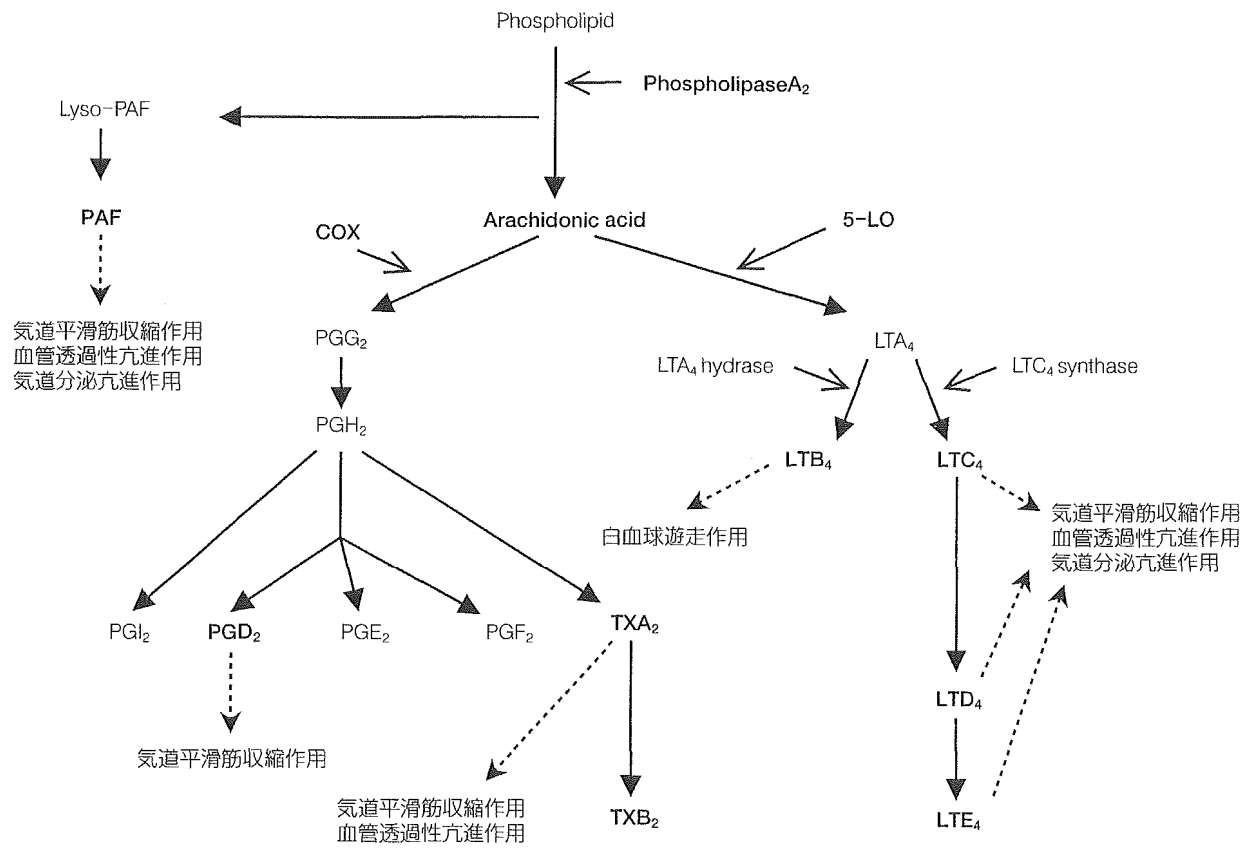
キーワード

エイコサノイド、アラキドン酸カスケード、cPLA₂、気管支喘息、肺線維症

※本文中のキーワードは  にて示しています。

* NAGASE Takahide/東京大学医学部老年病科

☆ アラキドン酸カスケードの代謝産物は、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈する。
 ☆ 呼吸器系においても、エイコサノイドはきわめて重要な生理的意義をもつ。



図① アラキドン酸カスケード

きわめて高い。とくに、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、Uozumiら⁶⁾により報告された。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くらべまったく差を認めていない。すなわち、cPLA₂の遺伝子-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⁷⁾。したがって、ARDS分子機序におけるcPLA₂の重要な関与が示され、新治療法への展望が期待されている。

2. プレオマイシン肺線維症モデルにおける知見

肺線維症の発症分子機構においても、アラキドン酸カスケードの代謝産物が重要な役割を演じている可能性が推察される。2002年には、cPLA₂の肺線維症発症機構への関与について検討した研究が報告された。

野生型マウスに、プ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、同様にプ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⁸⁾。

おわりに

肺線維症、気管支喘息などの炎症性肺疾患発症機序において、脂質メディエーターはきわ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、それぞれ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) Ishii S *et al*: Bronchial hyperreactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic

tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* **16**: 133-142, 1997

- 2) Ishii S *et al*: Impaired anaphylactic responses but intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J Exp Med* **187**: 1779-1788, 1998
- 3) Nagase T *et al*: Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J Clin Invest* **104**: 1071-1076, 1999
- 4) Shindou H *et al*: Roles of cytosolic phospholipase A₂ and platelet-activating factor receptor in the Ca-induced biosynthesis of PAF. *Biochem Biophys Res Commun* **271**: 812-817, 2000
- 5) Nagase T *et al*: Airway hyperresponsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor is mediated by an atropine-sensitive pathway. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 200-205, 2002
- 6) Uozumi N *et al*: Role of cytosolic phospholipase A₂ in allergic response and parturition. *Nature* **390**: 618-622, 1997
- 7) Nagase T *et al*: Acute lung injury by sepsis and acid aspiration: a key role for cytosolic phospholipase A₂. *Nat Immunol* **1**: 42-46, 2000
- 8) Nagase T *et al*: A pivotal role of cytosolic phospholipase A₂ in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Nat Med* **8**: 480-484, 2002

長瀬隆英: NAGASE Takahide

1958年生まれ

専門:呼吸器学, 老年医学

研究テーマ:高齢者肺炎,

ARDS, 肺線維症,

気管支喘息など,

炎症性呼吸器疾患

の病態解明および

治療法開発

Nagase, T. et al. : Nature Med., 8 : 480-484, 2002

肺線維症における cPLA₂ の役割

長瀬隆英

肺線維症は、呼吸不全をきたす難病であり、現在有効な薬剤が開発されていない。その発症分子機構は不明であるが、炎症性メディエーターの関与が推察されている。本研究により、アラキドン酸カスケードの起点となる cPLA₂ が肺線維症の発症機序に重要であることが明らかとなり、治療標的となる可能性が示唆された。

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¹⁾。わが国における肺線維症の有病率は10万人中2～3人とされているが、米国での疫学的研究では10万人中20～30人程度（75歳以上では10万人中250人）という報告もある²⁾。平均生存年数は発症から約3年とされ、予後はきわめて不良である。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、実施はきわ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、炎症性メディエーターの関与が推察されている。

アラキドン酸カスケードの起点となる cPLA₂

脂質性のメディエーターであるプロスタグランジン (PG), トロンボキサン (TX), ロイコトリエン (LT)

などはエイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数20よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂ : cPLA₂) によって切り出される。この際に同時にリゾPAF (lyso-PAF) が生成され、リゾPAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor : PAF) がつくられる。アラキドン酸は、図1に示すように、アラキドン酸カスケードとよばれる代謝経路を経てさまざまなエイコサノイドを生成する。その2つの大きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) 系および5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase : 5-LO) 系である。プロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドおよびPAFは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドはきわめて重要な生理的意義を有することが示唆されている^{3)~7)}。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張などによる

A pivotal role of cPLA₂ in pulmonary fibrosis

Takahide Nagase : Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo (東京大学医学部老年病科)

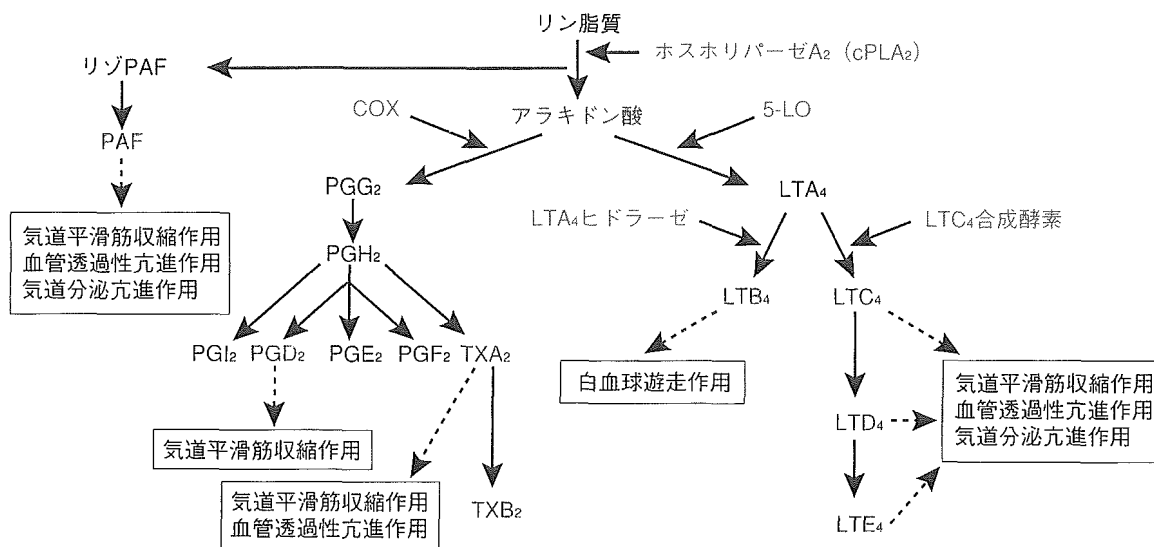


図1 アラキドン酸カスケードの模式図
 ピンク：酵素，緑：炎症促進メディエーター

気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。なお肺線維症の発症分子機構においても、アラキドン酸カスケードの代謝産物が重要な役割を演じている可能性が推察されるが、未だ十分な検討がなされていない。そこでわれわれは、アラキドン酸カスケードの起点となる $cPLA_2$ に着目し、肺線維症の発症機構への関与について検討した。

$cPLA_2$ 遺伝子のノックアウトマウスが作製される

前述のように、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きわめて高い。特に $cPLA_2$ 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 $cPLA_2$ 遺伝子を破壊したノックアウトマウス ($cPLA_2$ -KOマウス) が、魚住らにより報告された⁸⁾。この $cPLA_2$ -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 $cPLA_2$ -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、 $cPLA_2$ の遺伝子-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、 $cPLA_2$ -KOマウスを用いて、敗血症〔リポ多糖 (LPS) 投与〕および胃液吸引 (塩酸気管内投与) モデルを作製したところ、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⁹⁾。したがって、成人呼吸窮迫症候群 (adult respiratory distress syndrome: ARDS) 分子機構における $cPLA_2$ の重要な関与が示され、新治療法への展望が期待されている。

ブレオマイシン投与による肺線維症が $cPLA_2$ -KOマウスでは軽減する

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製する手法として、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、 $cPLA_2$ -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 $cPLA_2$ の役割を検討した。

野生型マウスに、プ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、同様にプ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（図2）。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¹⁰⁾。

ちなみに、*cPLA₂*の下流のメディエーターである PAF の関与についても、PAF 受容体ノックアウトマウス（PAF receptor knockout mouse : *PAFR*-KO マウス）⁴⁾を用いて検討した。その結果、*PAFR*-KO マウスでは肺線維症様の諸症状が部分的に軽減していることが観察された。一方、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個別のエイコサノイドの関与については未だ明らかではなく今後の検討課題である。

肺線維症に対する治療薬開発への期待

肺線維症、気管支喘息やARDSなどの炎症性肺疾患は、社会的にもきわ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、エイコサノイドはきわ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、おのお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) American Thoracic Society : Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment ; international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 161 : 646-664, 2000
- 2) Coultas, D. B. et al. : The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150 : 967-972, 1994
- 3) Ishii, S. et al. : Bronchial hyperreactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor

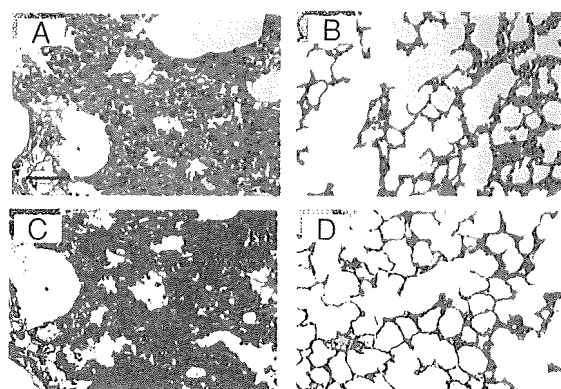


図2 プレオマイシン気管内投与後の野生型マウスおよび *cPLA₂*-KO マウスの肺組織所見
野生型マウス (A,C) では、肺胞壁の肥厚、炎症性細胞浸潤、コラーゲン沈着が認められるが、*cPLA₂*-KO マウス (B,D) では肺線維症様所見が著しく軽減している（染色は、A,Bがヘマトキシリンエオジン染色、C,Dがマッソズトリクロム染色、スケールバー=50μm）（文献10より改変、引用）

receptor. *EMBO J.*, 16 : 133-142, 1997

- 4) Ishii, S. et al. : Impaired anaphylactic responses but intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J. Exp. Med.*, 187 : 1779-1788, 1998
- 5) Nagase, T. et al. : Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.*, 104 : 1071-1076, 1999
- 6) Shindou, H. et al. : Roles of cytosolic phospholipase *A₂* and platelet-activating factor receptor in the Ca²⁺-induced biosynthesis of PAF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 271 : 812-817, 2000
- 7) Nagase, T. et al. : Airway hyperresponsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor is mediated by an atropine-sensitive pathway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165 : 200-205, 2002
- 8) Uozumi, N. et al. : Role of cytosolic phospholipase *A₂* in allergic response and parturition. *Nature*, 390 : 618-622, 1997
- 9) 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
- 10) Nagase, T. et al. : A pivotal role of cytosolic phospholipase *A₂* in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Nature Med.*, 8 : 480-484, 2002

● 著者プロフィール ●

長瀬隆英：1983年東京大学医学部医学科卒業，博士（医学）。'90～'93年，カナダ，マックギル大学ミーキンス・クリスチャー研究所に留学。エイコサノイドに関しては，清水孝雄教授（東京大学医学部生化学教室）のご指導のもとに研究中。ARDS，肺線維症，気管支喘息など，炎症性呼吸器疾患の病態解明および治療法開発をめざしている。

総説

脂質メディエーターと肺疾患

長瀬 隆英

要旨 アラキドン酸を起点とする代謝産物である 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脂質メディエーターと総称されている。アラキドン酸は、リン脂質からホスホリパーゼ A₂によって切り出され、アラキドン酸カスケードと呼ばれる経路を経て様々なエイコサノイドを生成する。エイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴であり、呼吸器系においても重要な生理的意義を有することが示唆されている。また、脂質メディエーターは様々な肺疾患の発症機序に関与することが明らかになりつつあり、肺疾患の治療標的となることが期待される。

長瀬 隆英：脂質メディエーターと肺疾患，呼吸 21(10)：875—879，2002

キーワード：エイコサノイド、アラキドン酸カスケード、ホスホリパーゼ A₂、気管支喘息、肺線維症

はじめに

脂質性メディエーターである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エイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸は、炭素数 20 よりなる構造を持ち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂; cPLA₂)によって切り出される。この際に、同時にリゾ PAF (lyso-PAF) が生成され、リゾ PAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor; PAF) が作られる。アラキドン酸は、図 1 に示すように、アラキドン酸カスケードと呼ばれる代謝経路を経て様々なエイコサノイドを生成する。その 2 つの大きな経路が、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase; 5-LO)

系である。プロスタグランジン、トロンボキサンは COX 系の代謝物であり、ロイコトリエンは 5-LO 系の代謝物である。

アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、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示唆されている。例えば気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張等による気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。本稿では、PAF および、アラキドン酸カスケードの起点となるホスホリパーゼを中心に、脂質メディエーターと肺疾患について概説する。

I. PAF

PAF はリン脂質性のメディエーターで、気管支平滑筋の収縮、サイトカインの産生刺激、神経伝達物質合成促進

Lipid mediators and lung diseases

東京大学医学部老年病科

Takahide Nagase

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo 113-8655, Japan

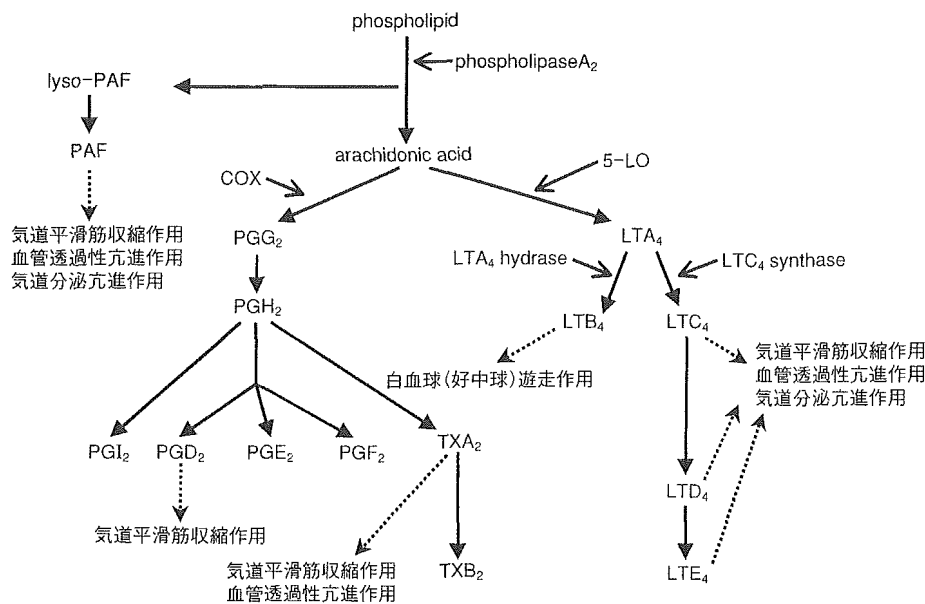


図1 アラキドン酸カスケード

などの作用を示し、従来より気管支喘息発症メカニズムにおける重要な起因为物質と想定されている^{1)~3)}。PAF 受容体遺伝子の構造は、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた cDNA の発現クローニングから、Honda, Shimizu らにより解明された⁴⁾。本クローンは全長約 3 kb で 1,026 bp の翻訳領域を持ち、ペプチド配列はアミノ酸 342 個よりなっていることが明らかにされた。また近年、Ishii, Shimizu らによって PAF 受容体遺伝子を過剰発現もしくは欠損したマウス(トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス)が開発され、PAF に関する研究は急速に進展しつつある。

PAF は、好中球、好酸球、単球などで多量に産生される。PAF は以下の経路により合成される。まず第 1 に、リン脂質を基質として cPLA₂ によりリゾ PAF が生成され、さらに、アセチル転移酵素の作用により PAF が作られる。産生された PAF は、アセチルヒドラーゼにより速やかに分解される。PAF はリガンドとして PAF 受容体に結合することにより、その作用を発揮する^{9)~10)}。

喘息治療薬としての PAF 受容体拮抗薬については、気道収縮および気道過敏性に対し顕著な効果が認められないとの報告が英国よりなされたが¹¹⁾、本邦の Hozawa らは、PAF 受容体拮抗薬 Y-24180 が、喘息患者における気道過敏性を有意に抑制することを示し、PAF 受容体拮抗薬が将来、喘息治療薬として使用される可能性を提示した¹²⁾。このように臨床研究成績が異なる背景には、プロトコール(投与量、投与期間)の差異や PAF 受容体拮抗薬の薬理的

特性の相違が考えられる。

従来より、日本人の 4% に PAF 分解酵素(アセチルヒドラーゼ)欠損症例が認められ、小児において酵素欠損と重症喘息に関連が認められることが報告されている¹³⁾。このアセチルヒドラーゼ欠損は、第 6 染色体、第 9 エクソンの点突然変異によるものであることが報告された¹⁴⁾。さらに、アセチルヒドラーゼ完全欠損はホモ型で出現すること(4%)、部分欠損はヘテロ型で日本人の 27% に存在することが示唆された。一方、北米の 108 例の検体の検討では、すべて野性型で、アセチルヒドラーゼ欠損は認めていない。この報告は、本邦における PAF と喘息の関連を明らかにする際、非常に重要なものと思われる。同時に、本邦と欧米各国の喘息有病率を考慮すると、アセチルヒドラーゼ欠損のみで、喘息発症を説明するのは困難であり、喘息発症メカニズムと遺伝的背景の複雑さを示すものとも考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾。

1997 年、Ishii らは、PAF 受容体遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウス(PAF receptor overexpression transgenic mouse, 以下 PAFR-Tg マウス)の作製に成功し報告した¹⁷⁾。本マウスは、特に気管・気管支において PAF 受容体遺伝子を過剰発現させることが解明されつつあり、PAF 投与により著明な気道収縮を呈した¹⁸⁾。また、気管支喘息の特徴である気道過敏性と PAF 受容体遺伝子過剰発現との関係を検討したところ、PAFR-Tg マウスにおいて、メサコリン気道過敏性が認められた。喘息における PAF の意義については、気道・

肺胞系における PAF 受容体の分布、ロイコトリエンなど他のメディエーターとの相互作用が重要であることが示唆されたが、いまだ不明の点が多い^{19)~22)}。例えば、PAF は、細胞増殖を司る細胞調節因子であり、気管支喘息に認められる気管支平滑筋増殖に関与している可能性が示唆されているが、いまだ十分な検討がなされていない^{23)~25)}。PAFR-Tg マウスは、気管支喘息や ARDS など炎症性メディエーターが関連する疾患の動物モデルとなり得る可能性があり^{26)~29)}、今後、気管支喘息発症の病態解明に重要な寄与をなすものと考えられる。

一方、1998 年には、やはり Ishii らにより PAF 受容体遺伝子を破壊したノックアウトマウス (PAF receptor knockout mouse, 以下 PAFR-KO マウス) の作製が報告されている³⁰⁾。このノックアウトマウスおよびトランスジェニックマウスを用いて、塩酸気管内投与により ARDS モデルを作製したところ、PAF 受容体ノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全が抑制され、トランスジェニックマウスでは肺水腫、呼吸不全が増悪することが観察された³¹⁾。この結果は、PAF が ARDS 発症分子機序に強く関与することを示唆するものであり、治療薬の開発候補となる可能性を提示している。

II. cPLA₂

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、気管支喘息や ARDS など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、アラキドン酸カスケードの起点となる酵素である 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、Uozumi らにより報告された³²⁾。この cPLA₂-KO マウスは、エイコサノイドおよび PAF を殆ど産生せず、感作後の抗原曝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。本マウスは、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。即ち、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来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) モデルを作製したと

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³³⁾。したがって、ARDS 分子機序における cPLA₂ の重要な関与が示され、新治療法への展望が期待されている。

III. 肺線維症モデルに関する最近の知見

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来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製する手法として、ブレオマイシン投与が頻用されている。この肺線維症モデルを用いて、肺線維症成立機序における cPLA₂ の役割を検討した最近の知見を紹介する。

Nagase らによれば、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、殆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³⁴⁾。

ちなみに、cPLA₂ の下流のメディエーターである PAF の関与についても、PAFR-KO マウスを用いて検討した。その結果、PAFR-KO マウスでは、肺線維症様の諸症状が部分的に軽減していることが観察された。一方、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個別のエイコサノイドの関与については、いまだ詳細ではなく今後の検討課題である。

おわりに

気管支喘息、ARDS、肺線維症など炎症性肺疾患は、社会的に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、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持つ生理的意義・重要性が解明されることにより、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) Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor. *J Biol Chem* 265 : 17381—17384, 1990
- 2) Chao W, Olson MS. Platelet-activating factor : receptors and signal transduction. *Biochem J* 292 : 617—629, 1993
- 3) Izumi T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor : gene expression and signal transduction. *Biochim Biophys Acta* 1259 : 317—333, 1995
- 4) Honda Z, Nakamura M, Miki I, *et al.* Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung. *Nature* 349 : 342—346, 1991
- 5) Nakamura M, Honda Z, Izumi T, *et al.* Molecular cloning and expression of platelet-activating factor receptor from human leukocytes. *J Biol Chem* 266 : 20400—20405, 1991
- 6) Ye RD, Prossnitz ER, Zou AH, *et al.* Characterization of a human cDNA that encodes a functional receptor for platelet activating factor. *Biochem Biophys Res Commun* 180 : 105—111, 1991
- 7) Kunz D, Gerard NP, Gerard C. The human leukocyte platelet-activating factor receptor. cDNA cloning, cell surface expression, and construction of a novel epitope-bearing analog. *J Biol Chem* 267 : 9101—9106, 1992
- 8) Sugimoto T, Tsuchimochi H, McGregor CG, *et al.* Molecular cloning and characterization of the platelet-activating factor receptor gene expressed in the human heart. *Biochem Biophys Res Commun* 189 : 617—624, 1992
- 9) Bito H, Honda Z, Nakamura M, *et al.* Cloning, expression and tissue distribution of rat platelet-activating-factor-receptor cDNA. *Eur J Biochem* 221 : 211—218, 1994
- 10) Mutoh H, Bito H, Minami M, *et al.* Two different promoters direct expression of two distinct forms of mRNAs of human platelet-activating factor receptor. *FEBS Lett* 322 : 129—134, 1993
- 11) Spence DPS, Johnston SL, Calverley PMA, *et al.* The effect of the orally active platelet-activating factor antagonist WEB 2086 in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1142—1148, 1994
- 12) Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S, *et al.* Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1198—1202, 1995
- 13) Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, *et al.* Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase : correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest* 82 : 1983—1991, 1988
- 14) Stafforini DM, Satoh K, Atkinson DL, *et al.* Platelet-activating factor acetylhydrolase deficiency : a missense mutation near the active site of an anti-inflammatory phospholipase. *J Clin Invest* 97 : 2784—2791, 1996
- 15) Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1749—1765, 1996
- 16) Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, *et al.* Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 374 : 549—553, 1995
- 17) Ishii S, Nagase T, Tashiro F, *et al.* Bronchial hyper-reactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* 16 : 133—142, 1997
- 18) Nagase T, Ishii S, Katayama H, *et al.* Airway responsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor : roles of thromboxanes and leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 1621—1627, 1997
- 19) Cuss FM, Dixon CM, Barnes PJ. Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 2 : 189—192, 1986
- 20) Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17 : 144—146, 1997
- 21) Lambert RK, Paré PD. Lung parenchymal shear modulus, airway wall remodeling, and bronchial hyperresponsiveness. *J Appl Physiol* 83 : 140—147, 1997
- 22) Stewart AG, Dubbin PN, Harris T, *et al.* Platelet-activating factor may act as a second messenger in the release of eicosanoids and superoxide anions from leukocytes and endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 3215—3219, 1990
- 23) Nagase T, Ishii S, Shindou H, Ouchi Y, Shimizu T. Airway hyperresponsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor is mediated by an atropine-sensitive pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 165 : 200—205, 2002
- 24) Shirasaki H, Nishikawa M, Adcock IM, *et al.* Expression of platelet-activating factor receptor mRNA in human and guinea pig lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10 : 533—537, 1994
- 25) Wang CG, Du T, Xu LJ, *et al.* Role of leukotriene D₄ in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat. *Am Rev Respir Dis* 148 : 413—417, 1993
- 26) Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, *et al.* Miller-Dieker lissencephalopathy gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 370 : 216—218, 1994
- 27) DeSanctis GT, Merchant M, Beier DR, *et al.* Quantitative locus analysis of airway hyperresponsiveness in A/J and C 57 BL/6 J mice. *Nat Genet* 11 : 150—154, 1995
- 28) Ishii S, Matsuda Y, Nakamura M, *et al.* A murine platelet-activating factor receptor gene : cloning, chromosomal localization and up-regulation of expression by lipopolysaccharide in peritoneal resident macrophages. *Biochem J* 314 : 671—678, 1996
- 29) Nagase T, Kurihara H, Kurihara Y, *et al.* Airway hyperresponsiveness to methacholine in mutant mice deficient in endothelin-1. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 560—564, 1998
- 30) Ishii S, Kuwaki T, Nagase T, *et al.* Impaired anaphylactic responses but intact sensitivity to endotoxin in mice lacking a platelet-activating factor receptor. *J Exp Med* 187 : 1779—1788, 1998
- 31) Nagase T, Ishii S, Kume K, *et al.* Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. *J Clin Invest* 104 : 1071—1076, 1999
- 32) Uozumi N, Kume K, Nagase T, *et al.* Role of cytosolic

- phospholipase A_2 in allergic response and parturition. *Nature* 390 : 618—622, 1997
- 33) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, *et al.* Acute lung injury by sepsis and acid aspiration : a key role for cytosolic phospholipase A_2 . *Nature Immunol* 1 : 42—46, 2000
- 34) Nagase T, Uozumi N, Ishii S, *et al.* A pivotal role of cytosolic phospholipase A_2 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Nature Med* 8 : 480—484, 2002



話題

CGRPノックアウトマウスと 気管支喘息*

長瀬 隆 英**

Key Words : calcitonin gene-related peptide (CGRP), neuropeptide, asthma, airway hyper-responsiveness, knockout mouse

はじめに

気管支喘息は、乳幼児から高齢者に至る発達・加齢のいずれのプロセスにおいても発症しうる呼吸器疾患である。近年、わが国において、治療法の進歩にもかかわらず、気管支喘息の発症頻度および死亡率の増加が指摘されている。また世界においても喘息の発症頻度および重症度が増加している¹⁾。とくに、治療を施す間もなく急激な経過で死亡する例が増加していることも報告されている。

気管支喘息はきわめて多数の因子から病像が形成されており、その発症機序についてはまだ解明されていないことも多い。気管支喘息の病態的・生理学的特徴として、慢性的な気道炎症・気道過敏性・可逆的な気流制限の3つがあげられる。気道炎症・気道過敏性がいまって気流制限が生じ、気管支喘息の症状が発生する。また、炎症が繰り返して起こった結果、上皮化生(杯細胞化)・上皮下線維増生・平滑筋肥厚・粘膜下腺過形成などが生じ、気道壁リモデリングが進展する。これによって喘息症状の重症化・不可逆化が進むと考えられる。

気道過敏性は、気管支喘息のもっとも重要な病態生理学的特徴であり、喘息の発症にとって不可欠なものである。気道過敏性の機序はこれまで不明の部分が多かったが、好酸球浸潤を特徴とする喘息特有の気道炎症に起因していることが明らかになってきた。近年吸入ステロイド

表1 気道過敏性関連候補mediator

- | | |
|---------------|--------------------------|
| 1. 脂質mediator | エイコサノイド, PAF |
| 2. アミン | ヒスタミン・セロトニンなど |
| 3. サイトカイン | IL-4・5・9・13など(Th2サイトカイン) |
| 4. ケモカイン | エオタキシン・RANTES・MCPなど |
| 5. 神経ペプチド | タキキニン, CGRPなど |

療法の普及により、気道炎症はほぼ完全に制御することも可能になってきた。しかしながら、炎症が完全に鎮まっても気道過敏性は健常人よりかなり高い状態が続くことが多いことから、炎症に起因しない気道過敏性の存在も考えられており、そのメカニズムはまだ明らかではない。したがって、気道過敏性を特異的に抑制する薬は現時点ではないのが実状である。気道過敏性にかかわる生理活性物質として表1に示すものが想定され、研究が進められている^{2)~8)}。

しかしながら、気管支喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。気管支喘息の発症分子機序の解明についても、実験動物としての遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。

* Bronchial asthma: lessons from CGRP knockout mice.

** Takahide NAGASE, M.D.: 東京大学大学院医学系研究科加齢医学[〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]; Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, JAPAN