

SP1-4

敗血症性アポトーシスに対する薬理的展望

富山大学大学院医学薬学研究部分子医科薬理学

○服部 裕一

敗血症は、感染症に起因する全身性炎症反応症候群であるため、適切な抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬による治療以外の特異的な治療法として開発されてきたものの多くは、抗炎症を目的としたものであった。古くから抗炎症治療の基本的存在となっている大量グルココルチコイド療法をはじめとして、抗サイトカイン療法、抗エンドトキシン療法など様々な抗炎症療法が臨床試験されてきたが、いずれも有意に生存率を改善させるには至らなかった。唯一、グルココルチコイドを少量投与したとき、副腎不全を合併した敗血症性ショックの患者に対し有効性を認めたが、副腎不全補充という意味合いが強く、抗炎症療法が有効であるというエビデンスに至っていない。

アポトーシスは、敗血症の第二の大きな特徴であり、リンパ球、腸管や肺胞上皮細胞、血管内皮細胞のアポトーシス死は、敗血症時の多臓器不全の発達と関係する重要なメカニズムであると考えられている。薬理的には、広域抗カスパーゼ阻害薬の効果が敗血症モデル動物で試行され、有効性を示す報告がみられるが、毒性効果もみられ、臨床応用には至っていない。

我々は、盲腸結紮穿孔 (CLP) による敗血症モデルマウスを用いた実験で、スタチン系薬剤の1つであるピタバスタチンは肺組織のアポトーシスを抑制し、肺機能低下を軽減して、生存予後を改善する効果があることを確認した。このスタチンの効果は、Akt リン酸化レベルの増加と強く関係しており、PI3-K 阻害薬である wortmannin を投与して Akt リン酸化増強を打ち消すと、スタチンの有益な作用は消失した。我々は、また cyclic AMP-related 薬物で、臨床現場で急性循環不全時に使用されている、PDE III 阻害薬オルプリノンとアデニル酸シクラーゼ活性化薬コルホルシンもまた、優れた抗炎症作用とともに、Akt リン酸化レベルを増加し、肺や脾組織のアポトーシス抑制効果を認め、生存率を改善することを見出した。この系においても、wortmannin を介入させると、有益性の消失がみられた。

敗血症において、アポトーシスは、この病態の不利益な結果をもたらし、アポトーシス関連分子を鍵と考える薬物治療は今後さらなる発展が期待されるが、最近注目されている新規のHDAC 阻害薬のCLP 敗血症マウスに対する効果をみたところ、そのアポトーシス改善作用が急性肺傷害を軽減しなかったことから、この複雑な病態におけるアポトーシスの意義を解明するためには調節系の枠組みを超えた研究が重要となろう。



服部 裕一 (はっとり ゆういち)

秋田市生まれ。北海道大学医学部卒業。北海道大学大学院医学研究科博士課程修了後、北海道大学医学部薬理学第二講座(現大学院医学研究科細胞薬理学分野)助手、講師、助教授を経て、平成17年7月より富山大学医学薬学研究部分子医科薬理学教授(当時:富山医科薬科大学医学部薬理学教授)。平成23年11月より富山大学医学部医学科長併任。