

周術期炎症管理の戦略 炎症に対する遺伝子治療

富山大学大学院医学薬学研究部分子医科薬理学講座 松田直之

【はじめに】全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) が、米国胸部疾患学会と米国集中治療医学会により公式に定義されたのは1992年である¹⁾。外傷、手術、敗血症、急性膵炎、広範囲熱傷はSIRSを惹起する代表疾患であり、さらに2次性侵害刺激 (2nd hit, 2nd attack) として感染症を合併することにより、重症敗血症として急性肺障害、ショック、急性腎不全などの多臓器不全や播種性血管内凝固症候群 (DIC) に至る。SIRSの重篤化に伴う死亡率は現在も決して低下しておらず、手術に合併するSIRSの抑制には、術前管理、術中管理、術後管理の3つの連動した指針が必要とされている。しかし、外科手技の向上とは裏腹に、周術期炎症に焦点を当てた創薬は、未だ世界規模で十分とは言えない。2004年にはSurviving Sepsis Campaign guidelines²⁾が発表され、周術期敗血症管理の必要基準が提示されたものの、そのエビデンスグレードは残念ながら低い。米国集中治療医学会や日本集中治療医学会は今もなお、周術期管理医学に、より一層の基礎研究と臨床研究の充実を呼びかけている。SIRSに対応する創薬には、周術期病態生理の把握に基づいた「新規創薬」と、これまで用いられてきた薬剤の「操薬」が必要である。

全身性炎症反応症候群 (SIRS)

American College of Chest Physicians
/Critical Care Medicine Consensus Conference



Severe Sepsis: 多臓器不全, DIC, 急性肺障害, ショック

表 2004 Surviving Sepsis Campaign guidelines

- 鎮静によるストレスの軽減
- カテコラミン投与方法
- 血糖コントロール
- 血管内皮細胞保護の戦略
- Early-goal directed Therapy (ショックに対する輸液優先の指針)
- 少量ステロイドの適応 (副腎機能低下対策)
- 重炭酸イオンの補充制限 (pH ≤ 7.15のみ)
- 2004年のガイドラインの弱点
- 抗菌薬の具体的な使用法
- 急性腎不全の管理・血液浄化法の併用の基準
- ALI/ARDS対策
- 消化管潰瘍対策
- 深部静脈血栓症対策

図1 全身性炎症反応症候群

上記4つのクライテリアのうち、2つ以上を満たす。

上記条件は炎症管理において考慮すべき必要条件ではあるが、SIRS救命の十分条件ではない。

【Alert Cell Strategy】

SIRSや虚血ではさまざまな炎症性サイトカインの血中濃度が上昇するが、これらの受容体は、免疫担当細胞のみならず、主要臓器の構成細胞や血管内皮細胞にも比較的高密度に存在する。主要臓器の細胞も、その一部は炎症性受容体を細胞膜上に発現させ、炎症性物質を産生するとともに、自らはアポトーシスに至る傾向を示す。主要臓器における炎症性警笛作用を持つ細胞を、後のアポトーシスから救命する治療戦略を、alert cell strategy と呼び、転写因子の関与とアポトーシスとの関連から評価してきた³⁾。

【全身性炎症反応症候群における転写因子の遺伝子治療】

SIRS 病態では、いくつかの転写因子の活性化により、炎症性サイトカインや炎症性物質、さらには、炎症性受容体、デス受容体の発現が調節されている。我々は転写因子 nuclear factor- κ B (NF- κ B) と activator proteion-1 (AP-1) について、研究を進めてきた。この2つの転写因子活性の主な細胞内情報伝達系を図2に示す。

Toll-like 受容体 (TLR) やインターロイキン-1 受容体 (IL-1R) は、アダプター蛋白である myeloid differentiation factor 88 (MyD88) や interleukin-1 receptor-associated kinases (IRAKs) を介して、NF- κ B と AP-1 を活性化させる。また、tumor necrosis factor 受容体 (TNFR) は、TNFR-associated death domain (TRADD) を介した炎症を惹起する経路以外に、Fas-associated protein with death domain (FADD) を介したアポトーシスを誘導する経路を持つ。TLR や IL-1R の刺激により活性化された TNFR-associated factor 6 (TRAF6) や tumor growth factor- β associated kinase 1 (TAK1) の活性化は、直接的、あるいは、間接的に NF- κ B-inducing kinase (NIK) を介して I- κ B キナーゼ (IKK) をリン酸化し、NF- κ B を活性化させる。また、TAK1 は、MAPK キナーゼ (MAPKK) を介して mitogen-activated protein kinase (MAPK) を活性化させることにより、Jun ファミリーや Fos ファミリーによる DNA 上の AP-1 転写領域の活性を高める。このようなシグナルによる転写因子活性は、免疫担当細胞だけではなく、肺や血管内皮細胞でも確認できる

転写因子活性を抑制する手段として、転写領域と同様の塩基配列を含むオリゴヌクレオチドを作成し、炎症細胞に取り込ませ、あたかも「おとり」のように転写因子活性を抑制することができる^{4,6)}。これらのおとり核酸(デコイ核酸: decoy oligodeoxynucleotides)により、複数の炎症性物質や炎症性受容体の発現を制御できることを確認した。

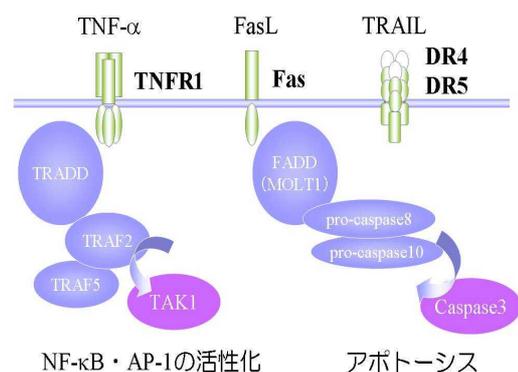
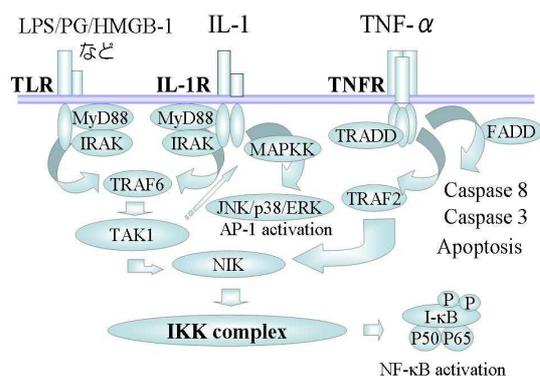


図2 炎症性受容体を介した細胞内シグナル

図3 デス受容体を介したアポトーシス誘導

【デス受容体シグナルの siRNA による制御】

SIRS の重篤化や遷延により、さまざまな臓器や免疫担当細胞でアポトーシスが惹起される。この作用は Death 受容体ファミリーの細胞膜発現に伴う Caspase の活性化が関与する(図3)。また、敗血症モデル動物では、FADD や Caspase の siRNA の導入により、肺や大動脈をはじめとするさまざまな臓器のアポトーシスが抑制され、生存率を高めることができた。

【全身性炎症反応症候群における操薬】

SIRS における主要臓器と血管内皮細胞では、PI3 キナーゼ-Akt の活性が低下し、細胞のホメオスタシスが障害される。Akt は AKT8 と呼ばれるレトロウイルス由来の癌遺伝子 v-akt に対応する癌原遺伝子として命名されたセリン・スレオニンキナーゼである。この Akt は、血管内皮細胞をはじめとする主要臓器の細胞で、Bad のリン酸化を介したアポトーシス抑制作用、mTOR の活性化による蛋白合成促進作用を持つ。現在、いくつもの大規模臨床研究により、スタチンによる術後合併症の低下や急性病態の予後の改善が確認されているが^{7, 8)}、Akt の活性を高めるスタチン⁹⁾やインスリンは、特に SIRS における血管内皮細胞の恒常性を維持するために重要な役割を担うと考えられる。このように、従来薬物の作用点を有効に利用することで、SIRS 病態の悪化を抑制できる可能性があると考えている。

【おわりに】

本フォーラムでは、周術期炎症管理の戦略を SIRS の病態生理に基づき「新規創薬」と「操薬」の観点から論じる。抗菌薬の適正使用¹⁰⁾に加えて、死にゆく炎症細胞をどのように救命するかの視点が、周術期の創薬に求められている。

【参考文献】

1. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
2. Dellinger R, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
3. 松田直之: 全身性炎症反応症候群と Toll-like 受容体シグナル -Alert Cell Strategy-. *循環制御* 2004; 25 : 276-84.
4. Matsuda N, Hattori Y: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Molecular pathophysiology and gene therapy. *J Pharmacol Sci* 2006;101: 189-98.
5. Matsuda N, Hattori Y, Jesmin S, et al: Nuclear factor- κ B decoy oligodeoxynucleotides prevent acute lung injury in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis. *Mol Pharmacol* 2005; 67:1018-25.
6. Matsuda N, Hattori Y, Takahashi Y, et al: Therapeutic effect of in vivo transfection of transcription factor decoy to NF- κ B on septic lung in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L1248-55.
7. Hackam DG, Mamdani M, Li P, et al. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006; 367: 413-18.
8. Almog Y, Shefer A, Novack V, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004; 110: 880-5.
9. Matsuda N, Hayashi Y, Takahashi Y, et al: Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase is diminished in mesenteric arteries from septic rabbits depending on the altered phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: reversal effect of fluvastatin therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:1348-54.
10. 松田直之, 秋沢宏次, 南須原康行, など. ICU における抗菌薬サイクリング. *Prog Med* 2005; 25:2329-36.

演者略歴

まつだ なおゆき
松田直之

E-mail: nmatsuda@med.u-toyama.ac.jp

現職：

富山大学大学院 分子医科薬理学講座 准教授

富山大学病院 麻酔科 診療教授（兼任）

略歴：

平成 5年 3月 北海道大学医学部卒業

平成 5年 4月 北海道大学医学部麻酔学講座入局

平成 7年 4月 北海道大学大学院 外科学専攻 進学

平成 12年 3月 北海道大学大学院 修了（北海道大学博士課程第 5455 号，医学博士）

平成 12年 10月 北海道大学大学院医学研究科 救急医学分野 助手

平成 16年 4月 北海道大学大学院医学研究科 救急医学分野 講師
北海道大学病院 救急部・集中治療部 副部長

平成 18年 1月 北海道大学 退職

平成 18年 2月 富山大学医学部 薬理学講座 助教授

平成 19年 1月 富山大学病院 麻酔科 診療教授（兼任）

現在に至る。

専門： 薬理学，麻酔科学，救急医学，集中治療医学，感染症学

医療資格：

日本麻酔科学会 麻酔科指導医（認定番号：第 4508 号）

日本集中治療医学会 集中治療専門医（認定番号：第 040044 号）

日本救急医学会 救急科専門医（認定番号：第 3407 号）

日本感染症学会 Infection Control Doctor（ICD）認定資格（認定番号 AM0250）など

主な研究テーマ： 全身性炎症反応症候群の病態解析と治療

主な学術賞与：

2003年 11月 2003年日本救急医学会 丸茂賞，2004年 2月 日本集中治療医学会 最優秀論文賞，
2004年 2月 2004年米国集中治療医学会 Annual scientific award ，2006年 1月 米国集中治療医学
会 Research citation award ，2006年 10月 米国麻酔科学会 Special award for ASCCA/ASA など