

呼吸器疾患とアポトーシス

桑野, 和善
九州大学大学院医学系研究科胸部疾患研究施設 : 講師

<https://doi.org/10.15017/7238301>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 90 (8), pp.333-338, 1999-08-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



解 説

呼吸器疾患とアポトーシス

九州大学大学院医学系研究科胸部疾患研究施設講師

桑 野 和 善

1. アポトーシスの概念

アポトーシスとは元来、細胞形態学的に定義され、発生過程でプログラムされた細胞死(programmed cell death)として理解されていた。即ち、プログラムされた細胞死は、細胞や核の凝縮、断片化とともに、染色体 DNA の断片化を伴うアポトーシスと呼ばれる過程を経て死滅する。これに対して、物理的・化学的要因で引き起こされる不慮の死は、細胞や核が膨潤し破裂するネクロシスの過程を経て死ぬと考えられていた。ところが最近では細胞外部からの刺激、例えば抗癌剤や放射線による細胞死、毒素やウイルス感染による細胞死や、細胞傷害性リンパ球による標的細胞死などでもアポトーシスの過程を経る事が明らかにされ、アポトーシスはプログラムされた細胞死を含む広義の細胞死と考えられている。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、ホメオスターシスの維持に重要である。アポトーシスの分子機構が明らかになるにつれて、疾病を組織や細胞におけるアポトーシス誘導の異常として捉え、この面からの研究が盛んに行われている。自己免疫疾患、膠原病、肝疾患、腎疾患、心疾患などあらゆる臓器の疾病において、アポトーシスの重要性が注目されている。本稿では、各呼吸器疾患におけるアポトーシスの意義について解説する。

2. 急性肺損傷とアポトーシス

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) の気管支肺泡洗浄液 (BALF) 中には、炎症細胞のアポトーシスを抑制する因子が、また損傷修復期には、線維芽細胞や血管内皮細胞のアポトーシスを誘導する因子が存在することから、炎症の消退や肺損傷・修復においてアポトーシスが重要であると考えられている。また、肺損傷の際には、肺胞上皮細胞に p53, p21 といった細胞周期とアポトーシスに関与する因子の発現増強に伴ってアポトーシスが誘導され、肺損傷とアポトーシスの程度は相関することが示唆されている²⁾。

急性肺損傷のモデルであるマウスの免疫複合体誘起性肺胞隔炎モデルでも、肺胞上皮細胞の DNA 損傷やアポトーシス、及びそれに伴う p53 や p21 の発現増強が認められる。また、マウスに lipopolysaccharide (LPS) や、tumor necrosis factor- α (TNF- α) を静注すると、肺血管内皮細胞や、肺胞上皮細胞にアポトーシスが生じる。このように、急性肺損傷の病態においてアポトーシスは重要であるが、炎症細胞の消退にとって重要である一方、内皮細胞、上皮細胞の損傷といった両刃の剣の役割を持つため、アポトーシスの制御を治療法として確立するためには解明すべき問題が残されている。

3. 間質性肺炎・肺線維症とアポトーシス

特発性間質性肺炎、肺線維症 (IPF) は、いまだ原因不明の難治性疾患である。IPF のほとんどの症例において細気管支上皮及び肺胞上皮細胞に DNA 損傷又はアポトーシスを示す TUNEL (組織学的に DNA 損傷を検出する方

Kazuyoshi KUWANO

Research Institute for Diseases of the chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,

Fukuoka 812-8582

法) 陽性所見と p53, p21 の発現が認められる⁴⁾。同様の所見は膠原病に伴う間質性肺炎 (CVD-IP) や慢性の過敏性肺臓炎に伴う線維症でも認められる。これらの所見は、肺損傷に伴う線維化の過程には、p53 や p21 といった細胞周期・アポトーシス関連因子が関与していることを示している。

アポトーシスを導く代表的な因子の一つに Fas-Fas ligand (FasL) pathway がある (図 1)。Fas はあらゆる細胞に発現しているが、FasL は主に活性化した T リンパ球に発現する。Fas を発現する細胞に FasL が結合するとアポトーシスを誘導する。IPF や CVD-IP の細気管支上皮、肺胞上皮細胞には、Fas の発現が正常肺に比較して増強しており、アポトーシスに陥りやすいことを示唆している。また、BALF 中、及び組織に浸潤する好中球やリンパ球には、FasL の発現が認められ、正常肺組織と比較し、有意に増強し、Fas を発現する上皮細胞をアポトーシスに誘導し、肺損傷・線維化の原因となることが示唆される。同様に、マウスのプレオマイシン肺線維症モデルにおいて、細気管支・肺胞上皮細胞は Fas を発現し、FasL を発現するリンパ球の浸潤に伴って過剰にアポトーシスに誘導される。また、アポトーシスを誘導する抗 Fas 抗体を連日吸入させると、細気管支上皮、肺胞上皮にアポトーシスを誘導し、肺線維症が生じる。さらに、FasL を中和する Fas-Fc や抗 FasL 中和抗体投与によってプレオマイシン肺臓炎・肺線維症は明らかに抑制された⁵⁾。これらのことから、Fas-FasL pathway とアポトーシスが線維化の過程に密接に関与していると考えられる (図 2)。Fas-FasL pathway のほかにも、hepatocyte growth factor (HGF) は肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制し、上皮の再生を促すことによってプレオマイシン肺線維症の形成を阻害することも報告されている。肺線維症は未だ効果的な治療法がないことから難治性であり、進行を有効に止める手段がないため、上皮細胞のアポトーシスを抑制する治療も一つの方法として期待される。

4. 気管支喘息とアポトーシス

気管支喘息の病態には、好酸球、肥満細胞、リンパ球等の免疫担当細胞を中心とした気道の慢性炎症が関与している。気管支喘息患者の気道壁では、IL-3, IL-5, GM-CSF 等のサイトカインが産出されるが、これらの因子が好酸球性気道炎症を増強している原因として好酸球のアポトーシスを抑制していることがあげられる。したがって、好酸球のアポトーシスを誘導することは気管支喘息の治療の一つとして考えられる。実際に、好酸球性気道炎症を惹起したマウスに、抗 Fas 抗体を経気道的に投与することによって好酸球にアポトーシスを誘導すると、気道炎症が消退することが報告されている⁶⁾。又、気管支喘息治療薬であるグルココルチコイド、テオフィリンやマクロライド系抗生剤も好酸球のアポトーシスを誘導する。また、気管支喘息患者の肺内のリンパ球には Fas の発現が低下し、アポトーシスに陥りにくいことが報告され、慢性炎症の原因の一つと考えられている。アポトーシスは炎症との関連ばかりでなく、気道上皮細胞の傷害との関連性も報告されている。気管支喘息患者には、しばしば気道上皮の剝離が認められ、剝離した細胞にはアポトーシスが認められる。気管支喘息における気道上皮細胞のアポトーシスに関する研究は今後の課題であり、好酸球をはじめとした炎症細胞のアポトーシス誘導を治療法として用いる以前に解明すべき問題と考えられる。

5. 肺癌とアポトーシス

癌細胞では生理的アポトーシスの経路に異常があり、細胞の生存に有意な延長が認められる。アポトーシスに抵抗性となった癌細胞は免疫機構から免れる。また抗癌剤や放射線療法に対しても抵抗性を有するようになる。癌細胞のアポトーシス抵抗性の機構としては、(a) p53 等の癌抑制遺伝子、癌遺伝子の変異や発現の異常、(b) 細胞膜表面の Fas 発現の異常、(c) bcl-2 family などのアポトーシス阻害蛋白の過剰発現、(d) アポトーシスの細胞内シグナルの異常などが考えられている。最近、癌細胞に FasL が発現するとの報告がなされている。癌細胞上の FasL が Fas を発現した免疫細胞にアポトーシスを惹起し、いわゆる immunoprivilege site を形成することで免疫機構から免れる機序が示唆されている。

放射線、抗癌剤は癌細胞にアポトーシスを惹起し、その効果を現すことが知られている。それらの大部分は DNA

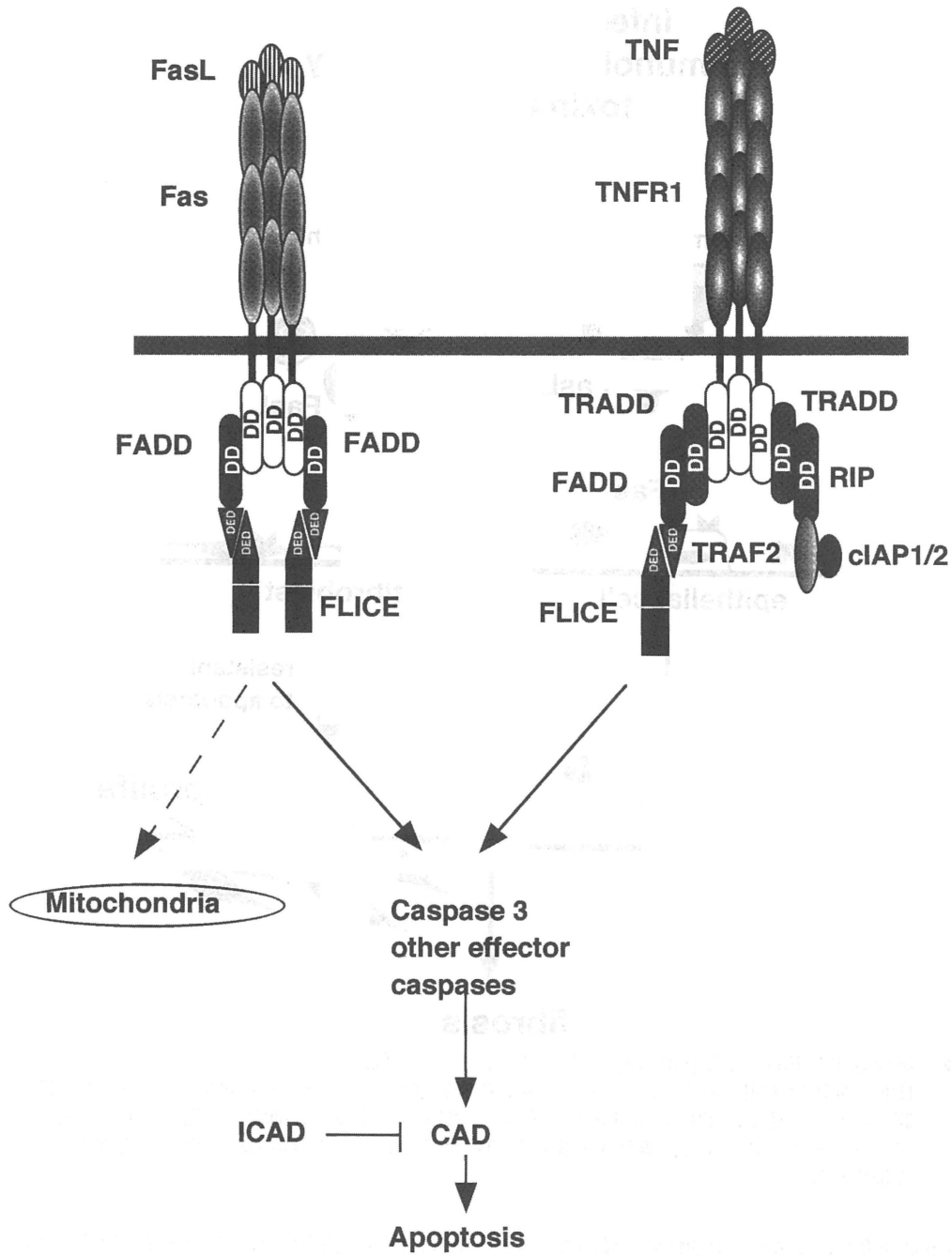


図1 Fas-Fas ligand pathway のシグナル伝達機構

Fas や TNF receptor 等の death receptor を介したアポトーシス刺激は、FADD (Fas-associated death domain) や TRADD (TNFR1-associated death domain) といったアダプター・プロテインを介して、カスパーゼを活性化し、ミトコンドリアを場とするアポトーシスのチェック・ポイントへシグナルを伝達する一方で、下流のカスパーゼを活性化し、速やかにアポトーシスを実行する。

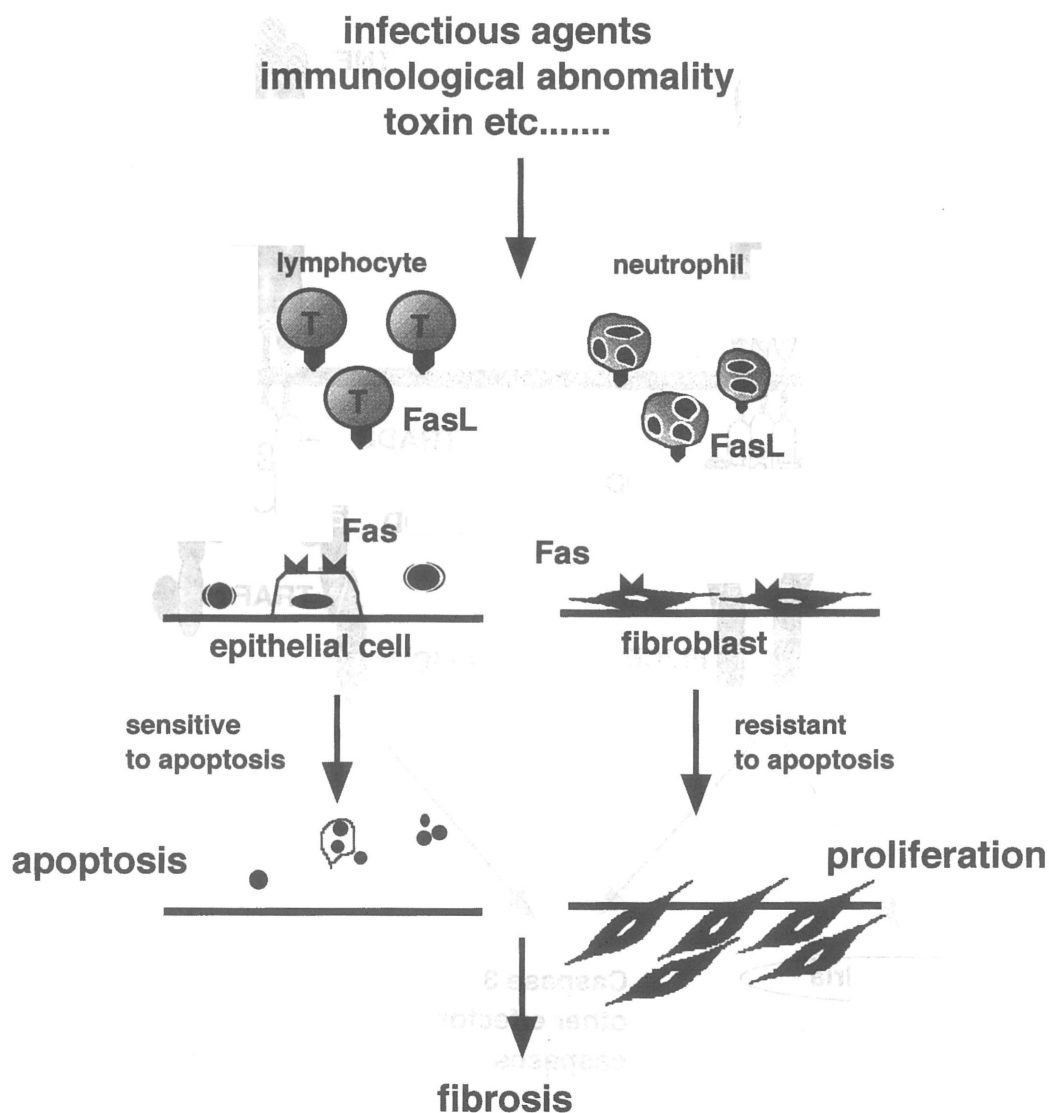


図2 肺線維化と Fas-FasL pathway によるアポトーシス (仮説)

IPF の原因は不明であるが、ウイルス感染、免疫異常などが関与する胞隔炎に始まる。肺胞壁に浸潤したリンパ球や、好中球は、FasL を発現し、細気管支上皮や、肺胞上皮細胞の Fas と結合してアポトーシスを誘導する。遷延する炎症と過剰なアポトーシスの結果、正常な上皮細胞は失われ、線維化が進行する。

損傷より p53 を介し、カスパーゼ活性の上昇からアポトーシスに陥る。肺癌では、p53 の遺伝子変異が約 50% の症例で報告されており、治療抵抗性の一躍を担っていると考えられる。しかし、小細胞肺癌では非小細胞肺癌よりも高率に p53 異常を認めるものの治療反応性はよく、p53 のみで抗癌剤の感受性は説明できない。抗癌剤によって癌細胞が FasL あるいは Fas の発現増強を引き起こし、autocrine 的にアポトーシスを誘導することが新たな抗癌剤のメカニズムとして報告されたが、否定的な意見も多い。放射線、抗癌剤投与によって Fas や p53 に非依存的にミトコンドリアにおける膜透過性が変化し、cytochrome c が放出され、Apaf-1 (apoptotic protease-activating fac-

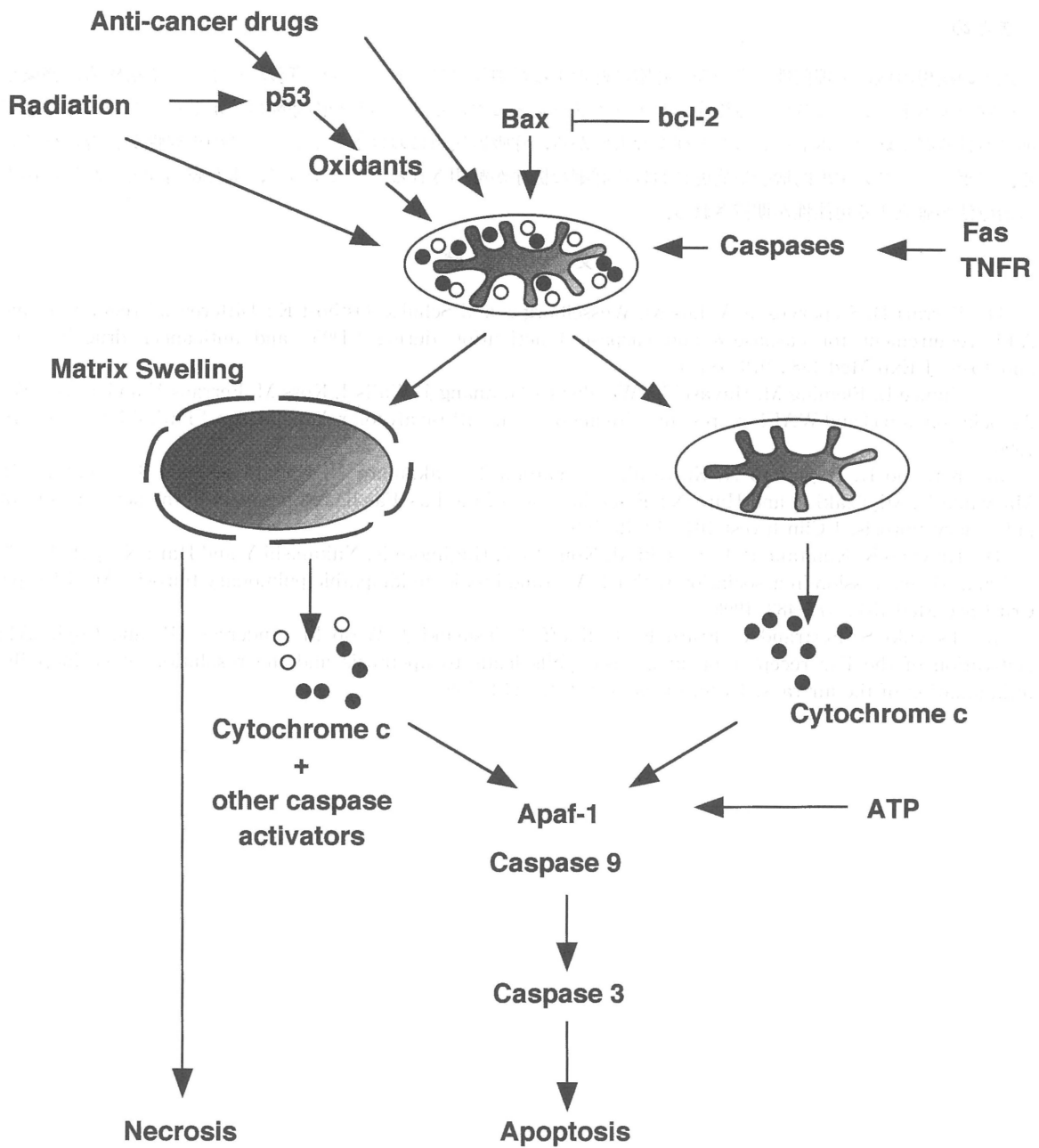


図3 ミトコンドリアにおけるアポトーシスのシグナル伝達

アポトーシスのシグナルは、Fas や TNF receptor 等の death receptor を介する刺激、紫外線、放射線などストレス刺激、抗癌剤や放射線照射による DNA の直接損傷、増殖因子依存細胞における同因子の除去等は、ミトコンドリアの膜電位を低下させ、その結果、チトクロームが流出すると、ATP、Apaf-1、カスパーゼ-9 と結合し、最終的にカスパーゼ3 を活性化し DNA 断片化が生じる。

tor1)/caspase9 を活性化し、アポトーシスを惹起する機序も報告されている¹⁾ (図3)。

まとめ

以上の疾患の他にも細菌性肺炎の際に肺胞に遊走する好中球のアポトーシスの意義、ウイルスや結核菌に感染した細胞をアポトーシスに誘導する機序、サルコイドーシスにおけるリンパ球や肉芽腫のアポトーシスの意義、肺気腫における好中球のアポトーシスなど様々な方向から、呼吸器疾患におけるアポトーシスの重要性が報告されている。アポトーシスの生理的機能や病態における詳細な機序が解明されることによって、未だ難治性といわれる疾患の治療法が確立する可能性が期待される。

文 献

- 1) Ferrari D, Stepczynska A, Los M, Wesselborg S and Schulze-Osthoff K: Differential regulation and ATP requirement for caspase-8 and caspase-3 activation during CD95- and anticancer drug-induced apoptosis. *J Exp Med* 188: 979-984, 1998.
- 2) Guinee D, Fleming M, Hayashi T, Woodward M, Zhang J, Walls J, Koss M, Ferrans V and Travis W: Association of p53 and WAF1 expression with apoptosis in diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 149: 531-538, 1996.
- 3) Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M, Yatomi T, Nakamura N, Nagata S, Suda T, Kunitake R, Maeyama T, Miyazaki H and Hara N: Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 104: 13-19, 1999.
- 4) Kuwano K, Kunitake R, Kawasaki M, Nomoto Y, Hagimoto N, Nakanishi Y and Hara N: p21^{Waf1/Cip1}/Sd11 and p53 expression in association with DNA strand breaks in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 477-483, 1996.
- 5) Tsuyuki S, Bertrand C, Erard F, Trifilieff A, Tsuyuki J, Wesp M, Anderson GP and Coyle AJ: Activation of the Fas receptor on lung eosinophils leads to apoptosis and the resolution of eosinophilic inflammation of the airways. *J Clin Invest* 96: 2924-2931, 1995.