



第36回日本救急医学会総会・学術集会

ランチオンセミナー7 (LS-7)

日時 2008年10月14日(火) 11:50~12:50

場所 第1会場 (ロイトン札幌 3F ロイトンホールD)
札幌市中央区北1条西11丁目1

敗血症 Alert 細胞理論

～プロテアーゼ阻害薬の可能性を探る～

東北大学大学院医学系研究科 救急医学分野 教授

司会 **篠澤 洋太郎** 先生

京都大学大学院医学研究科
初期診療・救急医学分野 准教授

演者 **松田 直之** 先生

なお、昼食をご用意させて頂いておりますが、本セミナーは整理券制ではございません。
先着順とさせていただきますのでご了承ください。

共催

第36回日本救急医学会総会・学術集会
鳥居薬品株式会社

敗血症 Alert 細胞理論

—プロテアーゼ阻害薬の可能性を探る—

松田 直之 先生

京都大学大学院医学研究科 初期診療・救急医学分野 准教授

はじめに

外傷、術後、急性膵炎などの全身性炎症反応症候群 (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) を導く基礎病態に対して、敗血症が2次性侵害刺激 (2nd hit) として主要臓器炎症を増悪させる機序が、分子レベルで解明されてきている。この病態の理解と新規創薬を考える際には、Toll-like受容体、TNF受容体、IL-1受容体、IL-6受容体、RAGE (receptor of AGE), そしてPAR (protease activated receptor) などの炎症性受容体シグナルの理解が役立つ。主要臓器の組織化学的検討では、同種と分類される細胞にもさまざまな個性があり、よく気が付く細胞もいれば、気が付き始める細胞も存在する。よく気が付き、よく機能する細胞は、ある時、燃え尽きたかのように死に至り、組織構成を譲り渡す。組織を崩壊させぬために、新たな細胞が組織に育成されたのだろうか。炎症性警笛を発する細胞をinflammatory alert cell (Alert細胞) と命名し、Death受容体シグナルなどを介する自爆から選択的に救命する戦略をalert cell strategyとした。

講演内容

1. 敗血症性2nd hitの病態の解説：Alert細胞の役割と炎症性分子産生
2. 炎症性受容体シグナルと転写因子活性の整理

Alert細胞における炎症性受容体シグナルの解説とともに、活性化される転写因子としてNF- κ B (nuclear factor- κ B), AP-1 (activator protein-1), STAT (signal transducer and activator of transcription), CREB (cyclic AMP-responsive binding protein) の役割を解説し、主要臓器における炎症とアポトーシスの関連について考察する。

3. ステロイド補充療法の限界と必要性について

グルココルチコイド受容体シグナルの抗炎症作用の機序をまとめ、敗血症病態におけるグルココルチコイド受容体シグナルの限界を、Alert細胞との関連より考察する。また、下垂体と副腎の構造的変化を電子顕微鏡像で示し、下垂体と副腎の機能を炎症とアポトーシスの観点より考察する。

4. 炎症とアポトーシスの薬剤制御について

炎症病態のアポトーシス進行に対して、過量のステロイドはアポトーシスを進行させる。敗血症における血管内皮細胞のアポトーシスシグナルは、AP-1デコイ核酸やプロテアーゼ阻害薬により抑制されることを確認した。

おわりに

本講演では、敗血症の長期化した炎症病態の究極にAlert細胞に訪れる特異的な細胞死を救命する方法を、分子レベルで考察する。あわせて、敗血症病態のプロテアーゼ阻害薬の有効性について論じる。

参考文献

1. 松田直之. 敗血症における遺伝子発現変化
—主要臓器の警笛細胞を標的とした遺伝子治療—. 麻酔 57:327-40, 2008
2. Matsuda N, et al. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS):
Molecular pathophysiology and gene therapy. J Pharmacol Sci 101: 189-98, 2006