

特集

# 内因性マリファナによる循環制御とその破綻の病態 —エンドトキシンショックの新規メディエーター—

丸山 征郎\*

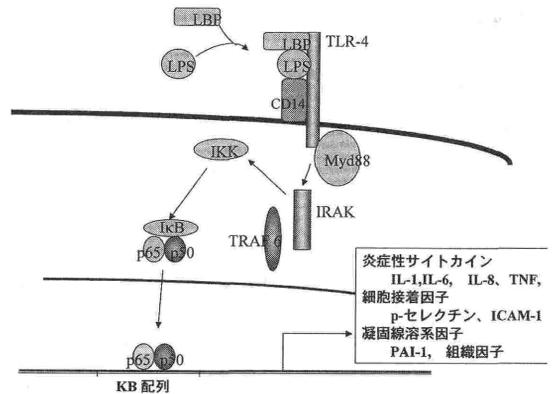
### はじめに

ヒトの歴史は飢餓や怪我，感染症との闘いであつたので，血糖維持，止血，感染防御の機構が非常に発達してきている．即ち体内の多くのホルモンは血糖を上げる方向の活性をもっており，血糖を下げるホルモンはわずかにインスリンのみである．止血に関しても，止血にあずかる因子である血小板，凝固因子類は実際に止血に必要な量の数倍～10倍もそなわっており，その上質的にもビタミンK依存性の凝固因子（F.VII，IX，X，プロトロンビン）が活性化血小板表面で濃縮されて，反応が増幅されるというカスケード反応となっており，瞬時に止血を営むことができるようになっている．感染に関しても，自然免疫と獲得免疫という重層的な反応系となっており，獲得免疫系ではありとあらゆる抗原に対して応答できるのみか，一度応答した抗原は記憶して再度の刺激に対してはクイックに応答できる仕組みを備えている．今回のテーマであるエンドトキシンショックの場合にも，循環系の破綻に留まらず，この重層的な免疫の仕組みの破綻という側面を持っている．

本講では，循環，意識，免疫などの生体システムの破綻をきたすエンドトキシンショックのメディエーターについて著者らに最近のデータを中心に解説する．

### エンドトキシンが生体の免疫系細胞に認識される仕組み

エンドトキシン（リポポリサッカライド，LPS）がマクロファージ系細胞に認識される仕組みが最近詳しく判明してきた<sup>1)</sup>．従来LPSはマクロファージ上のCD14からシグナルを入れると考えられてきたが，最近になり，CD14のほかに，Toll-like receptor (TLR)-4 (TLR-4) という分子が必須であることが明らかとなってきた<sup>2)</sup>．TLRには10種類以上もあり，グラム陰性，陽性などに限らず，種々の病原微生物の分子を認識していることが明らかとなってきた．グラム陰性菌の場合にはLPSが先ず血中のLPS結合蛋白のLBPと結合し，このLPS・LBP複合体が，マクロファージ膜上のCD14・TLR-4と結合して，細胞内にシグナルを入れる（図1）．LPS・LBPがCD14・TLR-4からシグナルを入れる経路は図1に示し



- 炎症性サイトカイン  
IL-1, IL-6, IL-8, TNF,
- 細胞接着因子  
p-セレクトリン, ICAM-1
- 凝固線溶系因子  
PAI-1, 組織因子

\*鹿児島大学医学部臨床検査医学講座

たとおりである。すなわちマクロファージ内では基本的にはNF-KBが活性化される。NF-KBが活性化されると、炎症性サイトカイン (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-18など), 細胞接着因子 (ICAM-1, VCAM-1, P-selectinなど), 凝固線溶系因子 (組織因子, t-PAインヒビターなど) など, 生体防御に重要な役割を果たす因子類が発現増強される。これもLPSショックの炎症や播種性血管内凝固症候群 (DIC)などの誘因となる。

**内因性カンナビノイドとエンドトキシン**

一般的に細胞は刺激に際して、まずは貯蔵している因子類を放出して応答するが、2番目に脂質膜から脂質メディエーターを産生、放出して応答する。これらはプロスタグランジン (PGs), ロイコトリエン (LTs) などであるが、最近になり、マクロファージ、血小板がLPSで刺激されると、内因性カンナビノイドを産生することが判明してきた<sup>2)</sup>。

内因性カンナビノイドとは内因性マリファナのことで、アナンダマイド、2-arachidonylglycerol (2-AG)などがこれにあたる。アナンダマイド、2-AGはマリファナと同じように、CB1, CB2, トランスポーター, VR1などに作用して生体に多彩な生理活性を発現させる。すなわち中枢神経系、血管系に発現しているCB1に作用すると、意識の変容、痛覚の過敏・低下、血圧の低下などである。CB2は免疫系細胞をはじめ種々の細胞に発現しており、大量のアナンダマイド、2-AG刺激で、免疫は不全に陥る(図2)。これらの事実から、当然、LPSショックのメディエーターとしてアナンダマイド、2-AGが浮かびあがってくる<sup>2)</sup>。著者らは、ヒトのLPSショックの患者においてアナンダマイド、2-AGが高値を示して、エンドトキシンショックの早期メディエーターであることを証明した<sup>3)</sup>。

**血液浄化による内因性カンナビノイドの除去とその効果**

従来からLPSは抗生物質ポリミキシンB (PMB)と吸着して、活性化が中和されることが知られていた。それでPMBを固相化したカラムで循環血中のLPSを除去する方法が臨床で応用されて効果を示すことが知られていた。このカラ

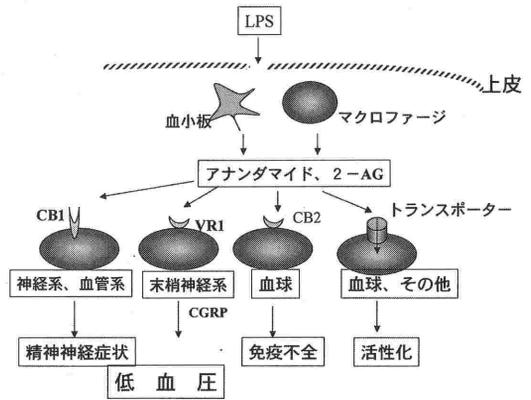


図2 エンドトキシンショックの早期フェーズ

ム (トレミキシン) による体外循環で、開始後20分前後から血圧が上昇し始める。但しこのカラムの効果の説明としては、LPSの低い患者でも血圧上昇などの効果が見られること、開始間もなくから効果がみられること、などが理解しにくい点であった。そこで著者らはPMBが、アナンダマイド、2-AGを除去する可能性を想定して、インビトロで実験したところ、プラズモン解析装置にて、アナンダマイド、2-AGがPMBに結合すること、そしてPMB固相化カラムが血液中のアナンダマイド、2-AGを効率よく吸着除去することを証明しえた<sup>4)</sup>。これらのことから、LPSショックの早期メディエーターはアナンダマイド、2-AGであり、PMBカラムはこれらの内因性カンナビノイドを吸着することが、臨床効果の分子基盤であると結論した。

**エンドトキシンショックの後期メディエーター**

その後、アナンダマイド、2-AGはNF-KBを活性化して、TNF $\alpha$ , IL-1などの炎症性サイトカインの遊離を促進することを明らかにしえた。そしてアナンダマイド、2-AG刺激、あるいはTNF $\alpha$ 刺激で、マクロファージをはじめとする細胞の核から、HMG-1 (High Mobility Group-1)が細胞外に遊離することが判明してきた。HMG-1はMulti-Ligand systemであるRACE (Receptor for AGE)に作用して、基本的には上皮系のバリアーを破壊して、MOF (多臓器不全)のメディエーターとして働くようである<sup>5)</sup>。これらの知見に基づき、著者らが提案しているエンドトキシン

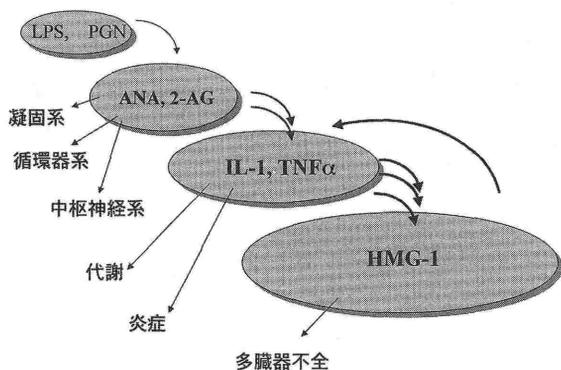


図3 エンドトキシンショックのカスケード

ショックのモデルは図3のようなものである。

### 終わりに

エンドトキシンショックは本邦で今なお、年間20万人以上が罹患し、その半数が死亡するという重大な疾患である。エンドトキシンショックは生体の循環、凝固、免疫系などの各システムのホメオステシスが破綻したいわばカタストロフィーの状態である。従ってほとんどあらゆるメディエーターが狂っているが、時間軸で見た場合には

[内因性カンナビノイド]→[NF-KB]→[HMG-1] 軸の異常である、というのが著者らの考えである。

本研究は、今泉均博士(札幌医大集中治療部)、中部労災病院腎臓内科伊藤博士、鹿児島大学麻酔科蘇生科(上村教授)らとの共同研究の一部である。

### 文 献

- 1) Lien E, Means LE, Heine H, et al : Toll-like receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 105 : 497-504, 2000
- 2) Thomas JA : Toll genes and responsiveness to bacterial endotoxins. *New Engl J Med* 342 : 664-665, 2000
- 3) Varga K, Wagner JA, Bridgen T, et al : Platelet- and macrophage derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* 12 : 1035-1044, 1998
- 4) Waang Y, Liu Y, Ito Y, et al : Simultaneous measurement of anandamide and 2-arachidonylglycerol by polymyxin B-selective adsorption and subsequent high-performance liquid chromatography analysis: Increase in endogenous cannabinoids in the sera of patients with endotoxic shock. *Anal Biochem* 294 : 73-82, 2001/09/04
- 5) Wang Y, Liu Y, Saarker KP, et al : Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* 470 : 151-155, 2000