

# 全身性炎症反応症候群と Toll-like 受容体シグナル —Alert Cell Strategy—

松田直之\*

## はじめに

全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) は外傷, 手術, 感染症, 肺炎, 熱傷, bacterial translocation などに合併し, 体温, 心拍数, 呼吸, 白血球数の 4 項目で診断される<sup>1,2)</sup>. このような全身性炎症では続発する感染症により炎症が増幅する可能性があり, これを 2nd hit (2nd attack) と呼ぶ<sup>3~5)</sup>. Sepsis (セプシス) は感染症を原因とする SIRS であり, 従来日本で用いられてきた敗血症や菌血症と定義を異にする<sup>1)</sup>. Severe sepsis は主要臓器障害を伴うセプシスと定

義されている<sup>1,6)</sup>. このような病態は炎症性サイトカインの過剰産生に伴う主要臓器や血管の炎症を主体とし, マクロファージや好中球などの血球細胞浸潤で説明されてきた. これらの血球細胞は炎症性サイトカインを放出する能力があり, 血中および組織に浸潤した血球細胞より放出されたサイトカインが主要臓器にアタックをかけると考えられてきた<sup>3~5)</sup> (図1).

一方, 主要臓器や血管などの炎症を受ける側に関する研究も散見されるようになり, サイトカインをリガンドとする受容体の解明も進んでいる. 主要臓器の細胞や血管が独自にサイトカインを産

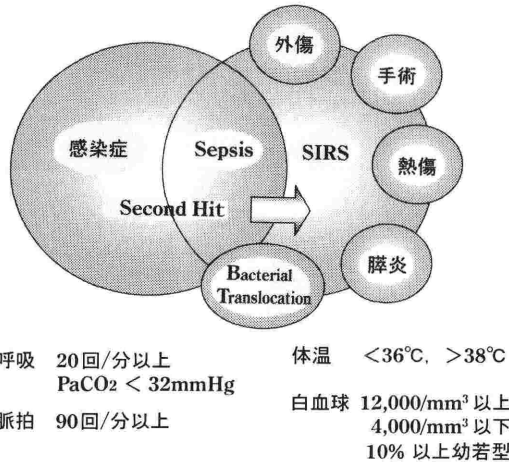


図1 全身性炎症反応症候群 (SIRS) の定義と診断項目<sup>1)</sup>

SIRS は外傷, 手術, 熱傷, 肺炎, bacterial translocation や感染などで生じる症候群である. 呼吸, 体温, 脈拍, 白血球の 4 項目の上記の基準のうち, 2 つ以上を満たす場合に SIRS と診断される. 現在, sepsis は感染を基盤とする SIRS と定義されている. また, SIRS に感染症を合併すると, 2nd hit として他臓器不全が生じやすいことが知られている.

\*北海道大学大学院医学研究科侵襲制御医学講座  
救急医学分野

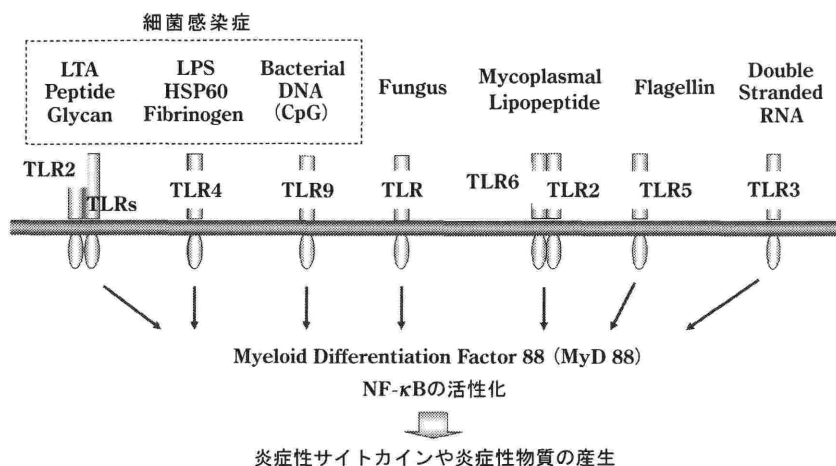


図2 Toll-like 受容体のサブタイプとリガンド  
LTA: リボテイコ酸, PG: ペプチドグリカン

生する可能性も示唆されるようになり、特に血管内皮細胞は重要な炎症の場と考えられるようになった<sup>7,8)</sup>。今回はこうしたサイトカインシグナルのまさにトリガーとなる Toll-like 受容体 (TLR) と転写因子 nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) を紹介し、特に炎症を受ける主要臓器や血管の立場から全身性炎症を論じる。

### Toll-like 受容体 (TLR)

TLR は sepsis 研究で用いるグラム陰性桿菌 lipopolysaccharide (LPS) やグラム陽性菌 peptideglycan (PG) の受容体である。TLR の同定により、細菌やウイルスや真菌感染症で炎症性サイトカイン産生の高まる機序が明解なものとなった。この反応のトリガーとなる TLR は、ヒトで 10 種類、マウスで 12 種類、現在、13 種類のサブタイプが同定され、そのリガンドもさらに同定されてきており、今後も詳細な検討が進むと考えられる<sup>9~11)</sup> (図2)。

TLR はショウジョウバエの膜蛋白受容体 Toll に類似する受容体として、まさに Toll 様受容体と命名された。ショウジョウバエは、真菌感染では Toll シグナル、細菌感染では 18-Wheeler シグナルの活性化により抗真菌ペプチド、抗菌ペプチドなどの生体防御蛋白を生成する。ショウジョウバエの遺伝子群 *spätzle/Toll/cactus* をノックアウトすると、ショウジョウバエの頸部に真菌の襟巻きができるが、これは Toll がいかにショウジョウバエの自然免疫に重要な役割を示唆する<sup>12)</sup>。

Sepsis に関与する TLR として特に注目すべきものは TLR4, TLR2, TLR9, TLR5, TLR6 である (図2)。TLR4 はグラム陰性菌外膜の LPS, TLR2 はグラム陽性菌細胞壁の PG やリボテイコ酸、TLR9 は細菌感染症で破壊された菌の DNA やウイルス DNA, TLR2 と TLR6 はマイコプラズマ由来のリボペプチド、TLR5 はサルモネラなどが持つ鞭毛のフラジリンを認識する<sup>9~11,13)</sup>。サルモネラ感染症でも重篤な敗血症に至ることが報告されている<sup>14)</sup>。また、細菌由来の DNA はメチル化されない CpG モチーフに富み TLR9 と結合するため、抗菌薬の使用により破壊された細菌由来の DNA が臓器障害を修飾する可能性がある<sup>16)</sup>。これらのリガンドは、病原体には存在するものの、生体内には通常存在しないものとして、病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) と呼ばれている。

こうした TLR 刺激後のシグナル伝達蛋白に対して、特に TLR4 シグナルについて詳細な検討が進んでいる (図3)。グラム陰性菌 LPS は血中で LPS binding protein (LBP) と結合し、マクロファージや血管内皮細胞や主要臓器細胞の CD14 と結合する。CD14 は glycosylphosphatidyl inositol anchor protein であり、膜貫通領域や細胞質内ドメインを持たないため細胞内に情報を伝えることができない。このため、細胞内に情報伝達できる細胞膜受容体の存在が指摘されてきたが、現在知られているものは TLR4 と radioprotective105 (RP105) である<sup>16)</sup>。1999

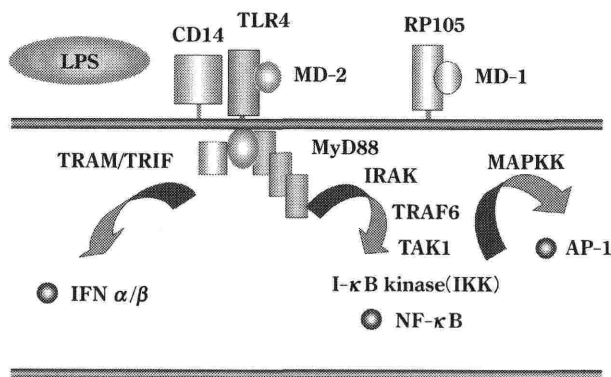


図3 Toll-like 受容体 4 のシグナル

MyD88: myeloid differentiation factor 88, IRAK: interleukin-1 receptor-associated kinase, TRAF6: tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TAK1: TGF- $\beta$  associated kinase 1, MAPKK: mitogen-activated protein kinase kinase, RP105: radioprotective105, TRAM: Toll-receptor-associated molecule, TRIF: Toll-receptor-associated activator of interferon, IFN  $\alpha/\beta$ : interferon  $\alpha/\beta$ , AP-1: activator protein-1, NF- $\kappa$ B: nuclear factor- $\kappa$ B.

年には LPS の受容体として TLR2 が関与するとして報告が散見されたが、受容体ノックアウト研究などにより TLR4 が LPS シグナルを細胞質内へ伝播することが証明された<sup>13)</sup>。また、TLR は一般的に細胞質内に多く存在することが免疫組織染色で確認でき、多くはゴルジ体に存在し、糖化などの翻訳後修飾を受けたのち微小管を介して細胞膜に浮上する傾向がある。TLR4 においては MD2 により膜上で安定化され、LPS との親和性が高まるとされている<sup>17)</sup>。細胞質内では特に、myeloid differentiation factor 88 (MyD88)<sup>18)</sup>、Interleukin-1 receptor-associated kinases (IRAK1, ILAK4 など)、tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6 (TRAF6) などのアダプター蛋白が次々にリン酸化され、最終的に転写因子 NF- $\kappa$ B を活性化させる<sup>9~11,13)</sup>。TLR4 以外の TLR では MyD88 をノックアウトすると炎症作用が消失するため、MyD88 を介した NF- $\kappa$ B の活性化こそが、TLR シグナルの中心的経路と考えられる。しかし、TLR4 に関しては MyD88 を介さずに interferon  $\alpha/\beta$  を産生する別な経路の存在が確認されており、現在もこのアダプター蛋白の解析が継続されている<sup>19,20)</sup>。

TLR 刺激はアポトーシスを誘導できるが、TRAF6 を介して mitogen-activated protein kinases (MAPKs)、すなわち、p38s, extracellular signal-regulated kinases (ERKs), c-Jun N-terminal kinase (JNK) を活性化させる<sup>9~11)</sup>。また、NF- $\kappa$ B 活性化により様々なアポトーシス関連因子が転写段階で

過剰産生される。このように、TLR 刺激により NF- $\kappa$ B の活性化を起こし、炎症性物質を産生した細胞は、死にゆく傾向が強い。

従来、マクロファージ、樹状細胞や T 細胞などの血球細胞を中心とした研究で解明されてきた TLR だが、TLR を主要臓器の多くの細胞が持つことを確認した。TLR は主要臓器の中でも、特に肺に多く存在し、気管上皮細胞やクララ細胞に多く、II 型肺胞上皮細胞や血管内皮細胞にも認められる。肺について心房筋にも多く認められ、肝臓、腎臓にも発現している。アダプター蛋白の中心となる MyD88 も各臓器に認められるが、特に脾臓に多く存在する。こうした主要臓器における TLR は、すべての細胞膜に均一に発現しているわけではなく、同種の細胞であってもゴルジに多く存在し、細胞膜上に少ないものもある。病原体関連分子パターンを認識するのは限られた一部の TLR 陽性細胞であると考えられる。この病原体関連分子パターンを認識する限られた一部の細胞を警笛細胞 (Alert cell) と名づけ、現在、肺をはじめとする主要臓器で、cell-to-cell communication (細胞間情報伝達) の解析を行っている。警笛細胞は近傍の細胞に違うサブタイプの TLR や、interleukin (IL) 受容体、TNF 受容体などの別な種類の炎症性受容体を発現させる可能性がある (図4)。警笛細胞が自らに新しい受容体を発現させるか否かは、現在、不明であるが、近傍の細胞に次のシグナルを受感できる受容体の準備を施し、警笛細胞は死に行く傾向がある。

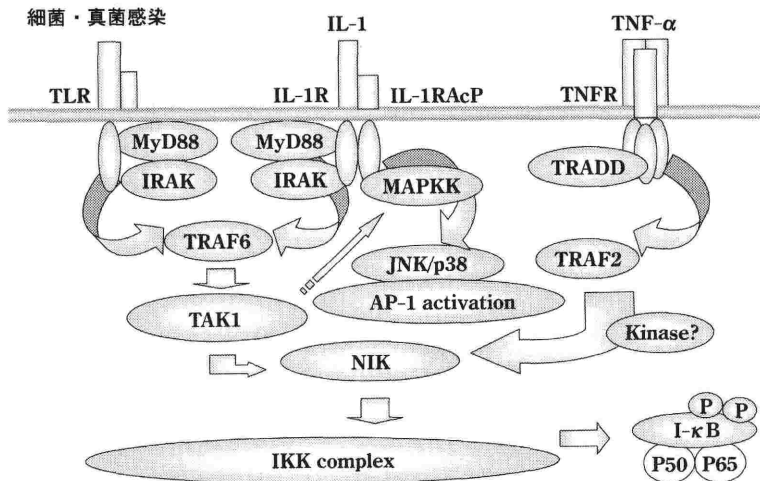


図4 主要臓器や血管内皮細胞における警笛細胞の特徴

TLR や IL-1 受容体, TNF 受容体をすべての細胞が均質に持ち合わせているわけではない。異種の細胞のみならず, 同種の細胞でも, 炎症を惹起する受容体が異なる可能性がある。これらの受容体は IKK 複合体を活性化させて, 転写因子 NF- $\kappa$ B を活性化させる。NF- $\kappa$ B: nuclear factor- $\kappa$ B, MyD88: myeloid differentiation factor 88, IRAK: Interleukin-1 receptor-associated kinase, TRAF: tumor necrosis factor receptor-associated factor, TAK1: TGF- $\beta$  associated kinase 1, MAPKK: mitogen-activated protein kinase kinase, JNK: c-Jun N-terminal kinase, AP-1: activator protein-1, NIK: NF- $\kappa$ B-inducing kinase, IKK: inhibitory  $\kappa$ B kinase, I- $\kappa$ B: inhibitory- $\kappa$ B.

### NF- $\kappa$ B 活性化と炎症性サイトカイン

炎症性サイトカインが過剰産生されるには転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化が必要となる<sup>21)</sup>。すなわち, SIRS では NF- $\kappa$ B が活性化されるが, この NF- $\kappa$ B 活性化のための細胞内シグナルを図5にまとめた。

NF- $\kappa$ B は 1986 年に Baltimore らにより免疫グロブリン軽鎖遺伝子のエンハンサーに結合する転写因子として同定された<sup>22)</sup>。哺乳類では RelA (p65), p50, p52, c-Rel, RelB の 5 つからなる Rel/NF- $\kappa$ B ファミリーとして知られ, N 末端に約 300 のアミノ酸からなる Rel ドメイン (DNA 結合ドメイン) を持つ蛋白である<sup>23)</sup>。Rel ドメインは 2 つの免疫グロブリン様のドメインで形成され, DNA との結合には N 末端側のドメインが, 2 量体形成には C 末端側のドメインが関与する。これら NF- $\kappa$ B サブユニットはホモあるいはヘテロ 2 量体を形成し, その組み合わせにより核内の  $\kappa$ B モチーフ (GGGACTTTC) との結合親和性や転写活性を変化させている。これら 2 量体 NF- $\kappa$ B は, 通常は細胞質内で inhibitory  $\kappa$ B (I- $\kappa$ B) ファミリー (I- $\kappa$ B $\alpha$ , I- $\kappa$ B $\beta$ , I- $\kappa$ B $\epsilon$ , I- $\kappa$ B $\gamma$ , Bcl-3 など) と結合し, 核内への移行を妨げられており, 転写活性が減じられている<sup>24)</sup>。

TLR や TNF 受容体, IL 受容体シグナルにより, 上述した系 (図4) を介して 700kDa を超える I- $\kappa$ B kinase (IKK) 複合体が活性化されると, I- $\kappa$ B の 2 箇所のセリンがリン酸化を受け, I- $\kappa$ B がマルチユビキチン化を受ける<sup>25)</sup>。これにより細胞質内のプロテアソームにより I- $\kappa$ B が消化され, 細胞質内で 2 量体 NF- $\kappa$ B が遊離し, 核膜を通過した後, DNA の  $\kappa$ B モチーフに結合し, 炎症性サイトカインやアポトーシス関連因子の転写活性を高める。結果的には, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカイン, 誘導型 NO 合成酵素 (iNOS), 誘導型シクロオキシゲナーゼ (COX2), 接着分子, ケモカイン, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) などが過剰産生される。過剰産生された iNOS により産生された NO は血管拡張反応を施し, warm shock の原因となる。また, 発熱に関与する PGE2 の発現も COX2 の誘導により高められる。産生された TNF- $\alpha$ , IL-1 などの炎症性サイトカインは各々の受容体を介して NF- $\kappa$ B 活性を増幅させる。また, 血管内皮細胞に過剰産生された接着分子により好中球などの細胞接着が高められる。応援に駆けつける血球細胞の産生も GM-CSF, G-CSF

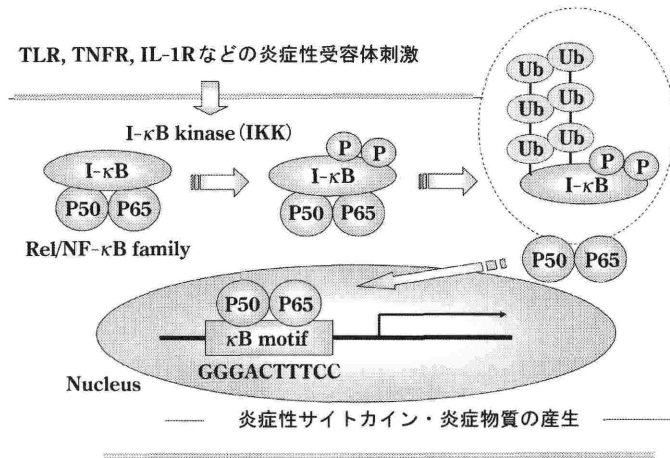


図5 NF-κB 活性化のメカニズム

nuclear factor-κB (NF-κB) は5種類のサブタイプからなる2量体として細胞質内に存在する。炎症性受容体刺激により、IKKがinhibitory κB (I-κB)のリン酸化を生じさせ、I-κBがユビキチン化されて細胞質内で消化される。これによりペッドキャップ構造のとれた2量体NF-κBが核内へ移行し、DNAと結合することで炎症性サイトカインやアポトーシス因子の転写を高めることになる。遺伝子治療に用いたNF-κBデコイ核酸は主に細胞質内で2量体NF-κBを補綴する2本鎖のオリゴヌクレオチドのことである。IL-1R: interleukin-1 receptor, TNFR: tumor necrosis factor receptor I, tumor necrosis factor receptor II.

などにより高められる。NO, プラジキニン, ヒスタミンなどの様々な血管透過性物質の産生も局所で高まり、血管透過性亢進により病原体進入を阻止するように組織隔離が進む。随伴する血管内凝固反応も全身から見れば炎症局所を切り離す隔離政策と考えられる。

こうしたNF-κB活性を高めることは、抗菌薬などで医療介入しない状態では局所の炎症状態を全身に波及させないための生体防御と考えられる。臓器のNF-κB活性を沈下させることにより、前述の警笛細胞が警笛機能を失い、例えるならば、熊がそばにいるのに家族が笑ってサンドイッチを食べている状態となる。火をたかずにジャングルにいるようなものである。あくまでも病原体の進入や繁殖を空間的に阻止できる抗菌薬、抗真菌薬などの十分な対応があってこそ、警笛細胞を守るためにNF-κB活性を抑制する意義があるのかもしれない。

そこでNF-κB活性の是非を検討する目的で、NF-κBを主に細胞質内でトラップし、DNA上のκBモチーフを抑制するNF-κBデコイ核酸(おとり核酸)を用いた研究を行った<sup>26)</sup>。マウスにLPSを投与したモデルにおける*in vivo* transfectionでは、特に障害を受けた肺組織でデコイ導入効率が高か

った。これらは肺血管透過性を著明に改善し、肺重量を減少させた。NF-κBデコイ核酸は、上述した血管透過性物質の産生やそれに関与する受容体発現レベル、炎症性サイトカインレベル、接着分子発現を有意に低下させた<sup>26)</sup>。このようにSIRSにおける急性肺障害にはNF-κBデコイ核酸が有効となる可能性があり、十分な抗菌対策が整えば、NF-κB抑制は有効な急性肺障害の治療となりうる。アスピリンやステロイドなどは強いNF-κB抑制作用を持つが、デコイ核酸は遺伝子導入法の工夫により警笛細胞や障害を受けつつある細胞に選択性をもつ可能性がある。現在、盲腸結紮・穿孔モデルを用いて、遺伝子導入<sup>27,28)</sup>を含めた*in vivo*の検討を加えている。

### SIRS と心血管病態

TLRは心血管系にも豊富に存在しており、様々な心血管研究に散見されるようになった<sup>29~33)</sup>。Sepsisでは心臓でTLRを介してNOなどの心収縮性抑制物質を過剰産生させ、心収縮性に抑制をかける<sup>34)</sup>。こうした心臓におけるNOやキニン類などの炎症性物質は、心筋の虚血再灌流でも認め、late phaseのプレコンディショニングに寄与することが知られている<sup>35~37)</sup>。Sepsisの心筋は虚血にな

りにくいことで知られているが<sup>34)</sup>、炎症性物質によりプレコンディショニングがかかっている可能性がある。

ウサギに LPS を投与した sepsis モデルでは、初期からアドレナリン  $\beta$  受容体刺激による摘出乳頭筋の陽性変力作用が減弱し、この障害は Gs 蛋白の転写段階での減少によるものだった<sup>38)</sup>。Sepsis の進行に伴い過剰産生された NO が L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを抑制し、アドレナリン  $\beta$  受容体刺激による  $\text{Ca}^{2+}$  流入を抑制する可能性、また、ホスホジエステラーゼを抑制し心収縮性を損なわせる可能性もある。そして、sepsis が進行するとリアノジン受容体機能が損なわれるとともに、筋小胞体の  $\text{Ca}^{2+}$  緩衝機能が損なわれ、心筋細胞内が  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷となりうる<sup>39,40)</sup>。進行した sepsis における心筋細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  排泄の検討は必要であるが、現在まで、sepsis における  $\text{Na}^{2+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交換系<sup>41)</sup> の十分な検討はなされていない。以上のように sepsis では初期から心収縮性が抑制され、心筋のエネルギー代謝を抑制し、かつ、心筋保護の方向に調整されており、進行に伴って細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  過負荷が生じていくようだ。

さて一方で、SIRS 診断の基準にあるように、SIRS では頻脈が生じやすい。これには、洞房結節の交感神経終末のノルエピネフリン放出機構の変容、急性相反応に伴う高カテコラミン状態、そして心房筋でのオータコイド反応性の増強が関与する。心房筋には心室筋以上に TLR, IL-1 受容体, TNF 受容体が多く分布するため、NO 以外にもヒスタミンやプロスタグランジンなどのオータコイドが NF- $\kappa$ B 活性に依存して心房筋で過剰産生され、各々の受容体を介して心房筋で陽性変時作用を高める<sup>42,43)</sup>。ヒスタミン受容体はヒトを含めた哺乳類の刺激伝導系に十分に発現しており、主にヒトでは  $\text{H}_2$  受容体を介して頻脈が惹起される<sup>44)</sup>。こうしたオータコイドの作用が、交感神経終末のノルエピネフリン放出機構への修飾<sup>45)</sup>、高カテコラミン状態とともに脈拍変動の少ない頻脈を生じさせる。

心収縮性が抑制され、頻脈が持続する sepsis において、血管系は NO の過剰産生により拡張し、心後負荷が減じられ、血圧が低下する傾向を示す。こうした warm shock は、iNOS 選択的抑制薬 FR260330 を用いると、むしろ、cold shock に転じ

る傾向がウサギモデルで観察された。Sepsis の進行により、血管内皮細胞障害、eNOS の量や機能の障害が生じ、ずり応力やオータコイドによる血管拡張性が損なわれるためと考えられる<sup>45)</sup>。Sepsis では腸間膜動脈や肺動脈を含めた全身の血管が iNOS 依存的に血管拡張と凝固抑制を維持している。末梢循環の保たれた warm shock から末梢循環の損なわれた cold shock へ移行する過程には、エンドセリンなどの血管収縮物質の過剰産生が関与する一方で<sup>46)</sup>、従来、血管内皮細胞に作用し血管拡張に働いていたオータコイドなどの物質が、血管平滑筋作用を高め収縮に転じる可能性があることに留意が必要である。従来唱えられてきた sepsis による cold shock の説明は、心収縮性の低下、stone heart によるものであったが、心収縮性は sepsis 初期より減じており、結果的には血管内皮細胞障害が具現化した時点で warm shock が cold shock に変容するため、若干の病態理論の修正が必要と考えている。

このような血管内皮細胞障害をどのようにして改善させるか、増悪させないかが SIRS における一つの重大なテーマとなる。T 細胞などでは、樹状細胞により Th1/Th2 細胞の分化が誘導されるが、血管内皮細胞や主要臓器では、炎症と抗炎症のバランスを炎症期に同時に行うことができるかは不明である。血中では炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインがともに上昇した状態となるが、炎症期に CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) 情報を<sup>47)</sup>を主要臓器や血管内皮の細胞が受け取ることができるかは、受容体シグナルレベルで全く解明されていない。現在、血管内皮保護の観点から sepsis の余後を改善するものとして活性化プロテイン C のみが有効と評価されている<sup>48,49)</sup>。

炎症の生じた血管内皮細胞を保護するにはアポトーシスを抑制し、恒常性を維持させる効果をもたらせばよい。こう考えると血管内皮細胞のアポトーシスを抑制し、eNOS のリン酸化を改善させる PI3 キナーゼ、Akt が sepsis においても注目されるべきであろう。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であり、その構造が PKA や PKC に類似するため、PKB とも呼ばれるセリン・スレオニンキ

ナーゼである。Akt は ずり 応力, 増殖因子(インスリン, vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor, angiopoietin-1, アドレノメデュリン, スフィンゴシン 1-リン酸など), スタチンなどにより活性化されることが知られており, 血管内皮細胞のアポトーシスを抑制し, 血管内皮細胞を保護する可能性がある<sup>37)</sup>。インスリンやスタチンは Akt を活性化させることにより, 血管保護作用を示す可能性がある<sup>50,51)</sup>。感染創を除去しきれない術後の sepsis や生体侵襲が連続と続く感染病態を集中治療室で経験するが, 急性相反応により生じる蛋白異化や高血糖のために栄養管理が難しい。Surviving Sepsis Campaign guidelines<sup>48)</sup>では, 十分な栄養を与え, 血糖値 150mg/dl を目標としたインスリン持続投与を推奨しているが, インスリンには Akt を活性化させる作用があり, 血管内皮細胞保護の観点からも sepsis におけるインスリン投与は興味深い。インスリン受容体は血管内皮にも存在し, 血管内皮のホメオスタシスを調節している<sup>52,53)</sup>。

## おわりに

SIRS の病態を TLR の観点から概説した。TLR に限らず, IL-1 受容体, TNF 受容体, protease activated receptor (PAR), さらに glucocorticoid 受容体など様々な受容体が主要臓器や血管内皮細胞上で受容体制御をしていると考えられる。これらのリガンドやサイトカインは, まさに局所応答の主役として, 主要臓器内や細胞間での糸電話として働き, 組織防衛を強化させているのだろう。炎症に燃え, 死に急ぐ感受性のある警笛細胞に, いかにか医療介入すべきか, これを alert cell strategy と名づけ, 考察を加えた。

## 文 献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101: 1644-55.
- 2) Pezzilli R, Ceciliato R, Barakat B, et al: Immune-manipulation of the inflammatory response in acute pancreatitis. What can be expected? JOP 2004; 5: 115-21.

- 3) Sheng Z: Prevention of multiple organ dysfunction syndrome in patients with extensive deep burns. Chin J Traumatol 2002; 5: 195-9.
- 4) Giannoudis PV, Smith RM, Bellamy MC, et al: Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. J Bone Joint Surg Br 1999; 81: 356-61.
- 5) Fan J, Marshall JC, Jimenez M, et al: Hemorrhagic shock primes for increased expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in the lung: role in pulmonary inflammation following lipopolysaccharide. J Immunol 1998; 161: 440-7.
- 6) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003; 29: 530-8.
- 7) Caille V, Bossi P, Grimaldi D, et al: Physiopathology of severe sepsis. Presse Med 2004; 33: 256-61.
- 8) de Kleijn D, Pasterkamp G: Toll-like receptors in cardiovascular diseases. Cardiovasc Res 2003; 60: 58-67.
- 9) Beutler B: Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. Nature 2004; 430: 257-63.
- 10) Vogel SN, Fitzgerald KA, Fenton MJ: TLRs: differential adapter utilization by toll-like receptors mediates TLR-specific patterns of gene expression. Mol Interv 2003; 3: 466-77.
- 11) Kaisho T, Akira S: Regulation of dendritic cell function through toll-like receptors. Curr Mol Med 2003; 3: 759-71.
- 12) Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al: The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. Cell 1996; 86: 973-83.
- 13) Akira S, Sato S: Toll-like receptors and their signaling mechanisms. Scand J Infect Dis 2003; 35: 555-62.
- 14) Mofredj A, Danon O, Cadranet JF, et al: Acute cholecystitis and septic shock due to salmonella virchow. QJM 2000; 93: 389-90.
- 15) Harandi AM, Holmgren J: CpG DNA as a potent inducer of mucosal immunity: implications for immunoprophylaxis and immunotherapy of mucosal infections. Curr Opin Investig Drugs 2004; 5: 141-5.
- 16) Kimoto M, Nagasawa K, Miyake K: Role of TLR4/MD-2 and RP105/MD-1 in innate recognition of lipopolysaccharide. Scand J Infect Dis 2003; 35: 568-72.
- 17) Miyake K: Innate recognition of lipopolysaccharide by Toll-like receptor 4-MD-2. Trends Microbiol 2004; 12: 186-92.
- 18) O'Neill LA, Dunne A, Edjeback M, et al: Mal and MyD88: adapter proteins involved in signal transduction by Toll-like receptors. J Endotoxin Res 2003; 9: 55-9.
- 19) O'Neill LA: The role of MyD88-like adapters in Toll-like receptor signal transduction. Biochem Soc Trans 2003;

- 3: 643-7.
- 20) Oshiumi H, Sasai M, Shida K, et al: TIR-containing adapter molecule (TICAM)-2, a bridging adapter recruiting to toll-like receptor 4 TICAM-1 that induces interferon-beta. *J Biol Chem* 2003; 278: 49751-62.
  - 21) Carlsen H, Alexander G, Austenaa LM, et al: Molecular imaging of the transcription factor NF-kappaB, a primary regulator of stress response. *Mutat Res* 2004; 551: 199-211.
  - 22) Sen R, Baltimore D: Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986; 47: 921-8.
  - 23) Chen LF, Greene WC: Shaping the nuclear action of NF-kappaB. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 392-401.
  - 24) Yamamoto Y, Gaynor RB: IkappaB kinases: key regulators of the NF-kappaB pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 72-9.
  - 25) Reinstein E: Immunologic aspects of protein degradation by the ubiquitin-proteasome system. *Isr Med Assoc J* 2004; 6: 420-4.
  - 26) Matsuda N, Hattori Y, Takahashi Y, et al: Therapeutic effect of *in vivo* transfection of transcription factor decoy to NF- $\kappa$ B on septic lung in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; *in press*.
  - 27) Morishita R, Kaneda Y, Ogihara T: Therapeutic potential of oligonucleotide-based therapy in cardiovascular disease. *BioDrugs* 2003; 17: 383-9.
  - 28) Kaneda Y: New vector innovation for drug delivery: development of fusogenic non-viral particles. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 599-602.
  - 29) Shishido T, Nozaki N, Yamaguchi S, et al: Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2905-10.
  - 30) Zeuke S, Ulmer AJ, Kusumoto S, et al: TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 126-34.
  - 31) Nemoto S, Vallejo JG, Knuefermann P, et al: Escherichia coli LPS-induced LV dysfunction: role of toll-like receptor-4 in the adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H2316-23.
  - 32) Dybdahl B, Wahba A, Lien E, et al: Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105: 685-90.
  - 33) Frantz S, Kelly RA, Bourcier T: Role of TLR-2 in the activation of nuclear factor kappaB by oxidative stress in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 5197-203.
  - 34) Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, et al: Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 376-88.
  - 35) Valen G: Cellular signalling mechanisms in adaptation to ischemia-induced myocardial damage. *Ann Med* 2003; 35: 300-7.
  - 36) Simkhovich BZ, Kloner RA, Poizat C, et al: Gene expression profiling—a new approach in the study of myocardial ischemia. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12: 180-5.
  - 37) 松田直之: 2003年心血管系基礎研究の動向—Ischemic Preconditioningと血管内皮保護の戦略—. *Cardiovascular Anesthesia* 2004; 8: 61-7.
  - 38) Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, et al: Impairment of cardiac beta-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of Gs $\alpha$  in septic Rabbits. *Anesthesiology* 2000; 93: 1465-73.
  - 39) Thompson M, Kliewer A, Maass D, et al: Increased cardiomyocyte intracellular calcium during endotoxin-induced cardiac dysfunction in guinea pigs. *Pediatr Res* 2000; 47: 669-76.
  - 40) Dong LW, Wu LL, Ji Y, et al: Impairment of the ryanodine-sensitive calcium release channels in the cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism during the hypodynamic phase of sepsis. *Shock* 2001; 16: 33-9.
  - 41) Hattori Y, Matsuda N, Kimura J, et al: Diminished function and expression of the cardiac Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger in diabetic rats: implication in Ca<sup>2+</sup> overload. *J Physiol* 2000; 527: 85-94.
  - 42) Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya H, et al: Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 366: 513-21.
  - 43) 松田直之, 服部裕一: 敗血症性ショックにおけるヒスタミンシグナルの役割. *循環制御* 2003; 24: 118-123.
  - 44) Matsuda N, Hattori Y, Zhang XH, et al: Contractions to histamine in pulmonary and mesenteric arteries from endotoxemic rabbits: modulation by vascular expressions of inducible nitric-oxide synthase and histamine H<sub>1</sub>-receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 175-81.
  - 45) Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y, et al: Histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 786-95.
  - 46) Iskit AB, Guc O: Effects of endothelin and nitric oxide on organ injury, mesenteric ischemia, and survival in experimental models of septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 953-7.
  - 47) Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL: Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001; 16: 83-96.
  - 48) Dellinger RP, 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.
  - 49) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.



- 50) Das UN: Current advances in sepsis and septic shock with particular emphasis on the role of insulin. *Med Sci Monit* 2003; 9: 181-92.
- 51) Liappis AP, Kan VL, Rochester CG, et al: The effect of statins on mortality in patients with bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1352-7.
- 52) Hattori Y, Matsuda N, Sato A, et al: Predominant contribution of the G protein-mediated mechanism to NaF-induced vascular contractions in diabetic rats: association with an increased level of Gq $\alpha$  expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 761-8.
- 53) Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ: Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004; 117: 109-17.