

## ミニレビュー

## 接着分子 ICAM-1 と呼吸器疾患

長瀬 隆英

**要旨：**近年，炎症の発症メカニズムにおいて，接着分子の関与が注目されている．白血球が炎症部位へ遊走し移行・浸潤するには，まず血管内皮に接着することが必要であり，接着分子はその接着作用に不可欠と考えられている．特に，接着分子 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) は，種々の炎症性疾患に重要な役割を果たしていることが報告されている．ICAM-1 は immunoglobulin superfamily に属し，インテグリン lymphocyte-function-associated antigen-1 (LFA-1) のリガンドである．胸部疾患において，炎症性肺疾患は重要な位置を占めており，呼吸器感染症や ARDS のみならず，気管支喘息も基本病態として炎症が主体であることが指摘されている．最近の知見により，ICAM-1 が炎症性呼吸器疾患の発症機序に関与することが明らかになりつつある．今後は，抗 ICAM-1，抗 LFA-1 モノクローナル抗体の活用など，治療への展開を含めた研究の進展が望まれる．

**キーワード：**LFA-1，ライノウイルス，ARDS，気管支喘息

## はじめに

ICAM-1 (CD 54) は，分子量 80～110 kD の glycoprotein で，immunoglobulin superfamily に属している．ICAM-1 は，インテグリン lymphocyte-function-associated antigen-1 (LFA-1, CD 11, CD 18) のリガンドである．受容体 LFA-1 が白血球に限局して存在するのに対し，ICAM-1 は血管内皮や気道上皮を含めて，種々の細胞に広範に存在する．従って，ICAM-1/LFA-1 系は炎症の発症メカニズムに重要な役割を果たしていることが予想される．また，ICAM-1/LFA-1 系によりエイコサノイド，血小板活性化因子，サイトカインなどの炎症性メディエーターの産生が活性化し，炎症を進展，拡大していく機序も想定されている<sup>1)~10)</sup>．本稿では，ICAM-1 と呼吸器疾患について，最新の知見を中心に概説する．

## 1. 呼吸器疾患と ICAM-1 に関する知見

## A) 感染症

ライノウイルス (rhinovirus) の受容体が，ICAM-1 であることが報告されている<sup>11)12)</sup>．ライノウイルスは，急性上気道炎の原因ウイルスの一つであり，ライノウイルス気道感染が気管支喘息の増悪因子である可能性も報告されている<sup>13)</sup>．また，cystic fibrosis 患者では，血清中 ICAM-1 値が高値を呈し，気道感染を反映していると考察される<sup>14)</sup>．

## B) 気管支喘息

近年，気管支喘息の発症メカニズムに気道炎症が重要であることが指摘されており，気道炎症の進展機序に ICAM-1 が大きく関与していることが報告されている．気道炎症が成立するためには，白血球が，まず気管支壁の血管内皮に接着することが必要であり，接着分子はその接着作用に不可欠と考えられている<sup>3)~7)</sup>．しかしながら現時点においては，難治性の気管支喘息治療として接着分子を抑制するといった試みは行われていない．

一方，実験的研究においては，気管支喘息発症と ICAM-1 の関係，治療応用への可能性が解明されつつある．例えば，Brown-Norway ラット喘息モデルは，ヒトの抗原誘発性喘息と同様の早発型・遅発型反応を呈することが報告されている<sup>15)~17)</sup>．アレルギー喘息モデルとして，Brown-Norway ラットを卵白アルブミン (OA) にて感作後，抗原を吸入投与すると喘息発作を誘発する．ところが，抗 ICAM-1，LFA-1 モノクローナル抗体を前処置投与すると，抗原を吸入負荷しても早発型・遅発型反応のいずれも認めないことが観察された．このことより，接着分子 ICAM-1，LFA-1 が，早発型・遅発型反応のいずれにも関与していることが推察される<sup>18)</sup>．

一方，ICAM-1 ノックアウトマウスを，OA にて感作後，抗原を吸入投与した場合，気道過敏性，気道収縮，好酸球浸潤がコントロール群より減少することも報告されている<sup>19)20)</sup>．

気管支喘息発症には，ICAM-1/LFA-1 系のほかに，Mac-1 や VLA-4 などの接着分子が関与することも示されており<sup>21)</sup>，これらの接着分子，エイコサノイド，血小板活性化因子，サイトカインなどの炎症性メディエー

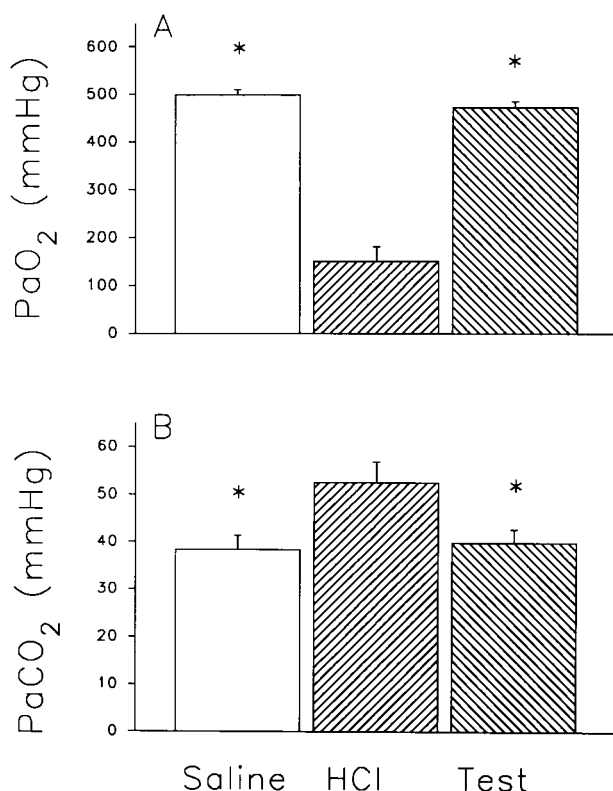


Fig. 1 (A) PaO<sub>2</sub> and (B) PaCO<sub>2</sub> values (2 hr after saline or HCl administration) in each experimental group (n = 6, respectively). Saline: control monoclonal antibodies (mAbs)-pretreated, saline-challenged group; HCl: control mAbs-pretreated, HCl-challenged group; Test: anti-ICAM-1 and LFA-1  $\alpha$  mAbs-pretreated, HCl-challenged group. \*p < 0.01 vs HCl group (ANOVA, Scheffe test).

ターが活性化し、気道炎症を進展させている可能性が考えられる<sup>22)-30)</sup>。

### C) ARDS

ARDSは短時間のうちに好中球浸潤、肺水腫、呼吸不全を呈することが特徴である<sup>31)32)</sup>。ARDSの進展には、エイコサノイド、血小板活性化因子、サイトカインなどの関与が想定されているが、その発症機序は依然として不明であり有効な治療法もない。ARDSにおける炎症性細胞浸潤の発症メカニズムに、接着分子が関与している可能性が考えられるが、従来、十分な研究がなされていなかった。そこで本稿では、実験的ARDSモデルにおける接着分子ICAM-1の関与および治療的アプローチの可能性について詳述したい。

ARDSモデルとして、ラットに塩酸(0.1 N, 3 ml/kg)の気管内投与(HCl群)を行い、経時的に記録する。2時間後、1)肺組織標本を作成、または2)気管支肺胞洗浄(BAL)を施行する。コントロール群にはsalineの気管内投与を行う(Saline群)。また、接着分子(ICAM-

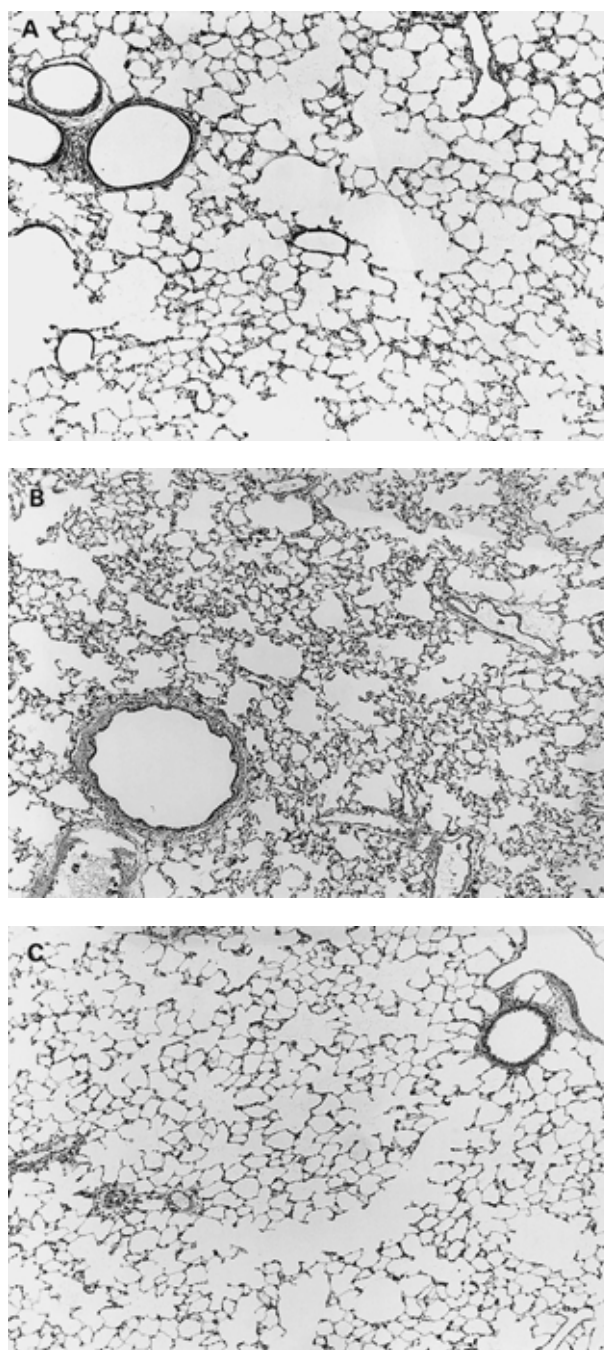


Fig. 2 Photomicrographs of rat lungs: (A) a saline-challenged animal pretreated with control mouse mAbs; (B) an HCl-challenged animal pretreated with control mouse mAbs; and (C) a test animal pretreated with anti-ICAM-1 and LFA-1  $\alpha$  mAbs. Hematoxylin-eosin stain. Original magnification,  $\times 40$ .

1)の関与について検討するため、試験群として、塩酸気管内投与30 min前に、抗ICAM-1、抗LFA-1モノクローナル抗体<sup>33)34)</sup>(各々1.7 mg/kg, iv)を投与する(Test群)。塩酸気管内投与後、ガス交換は悪化し、肺エラストナス、肺組織抵抗は有意の上昇を呈した<sup>35)</sup>。また組織

標本にては肺組織の distortion を認めた。BAL 液中の好中球数および蛋白濃度、肺湿乾重量比は有意に増加が認められ、好中球浸潤、肺水腫が示唆された。一方、抗 ICAM-1、抗 LFA-1 モノクローナル抗体投与群では、ガス交換障害、生理学的変化、好中球浸潤、肺水腫は極めて軽度であり、BAL 液中の好中球増加は有意に抑制された。Saline コントロール群では、ガス交換、組織所見、BAL 液所見とも異常を認めなかった (Fig. 1, 2)。本モデルは、ヒトの胃液誤嚥性肺炎 (メンデルソン症候群)・ARDS と同様の時間経過・特徴を呈することが報告されている<sup>36)37)</sup>。本研究により、肺組織抵抗は、実験的 ARDS においても上昇することが示され、末梢肺における生理的・組織学的変化のパラメーターであることが示唆される<sup>38)-45)</sup>。しかも、抗 ICAM-1、抗 LFA-1 モノクローナル抗体の投与により肺組織抵抗の上昇が抑制され、ARDS における肺病変の進展に、接着分子が関与している可能性が示唆された。

ARDS に対する有効な治療法は、現時点においては無いに等しく、ARDS の死亡率は 50~70% にも達する。ICAM-1/LFA-1 系のアンタゴニズムは、胃液誤嚥性肺炎 (メンデルソン症候群)・ARDS の新しい治療法を呈示する可能性が見込まれ、今後の研究の進展が期待される。

#### D) その他

ICAM-1 は、粟粒結核、放射線肺炎、肺線維症、サルコイドーシス、転移性肺癌など、種々の呼吸器疾患の発症に関わる可能性が想定される。

循環器疾患においては、ICAM-1 過剰発現が、血管内皮障害を進展させ、動脈硬化に至る機序が提唱されている。ICAM-1 は、虚血性心疾患、脳血管障害の発症に極めて重要であり、血中 ICAM-1 値を、心筋梗塞発症の予知に用いる試みもある<sup>46)47)</sup>。ちなみに、近年、特に注目されている睡眠時無呼吸症候群では、虚血性心疾患、脳血管障害の発症頻度が高いことが報告されており<sup>48)-52)</sup>、その原因機序について解明が進められている<sup>52)</sup>。

#### 2. 今後の展望

最近の知見により、ICAM-1 が炎症性呼吸器疾患の発症機序に関与することが明らかになりつつある。また、抗 ICAM-1、抗 LFA-1 モノクローナル抗体などを用いる ICAM-1/LFA-1 系のアンタゴニズムは、ARDS などの難治性呼吸器疾患に新しい治療法を呈示する可能性が見込まれる。しかしながら、治療コストの問題などで、現状では、臨床に応用することが困難である。今後は、抗 ICAM-1、抗 LFA-1 モノクローナル抗体の量産など、治療への展開を含めた研究の進展が望まれる。最近における遺伝子操作技術、クローン作成技術の急速な進歩な

どを考慮すると<sup>54)</sup>、臨床応用の開始は、比較的近い将来のように思われる。

#### 文 献

- 1) Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
- 2) Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, et al: Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 62-69.
- 3) Springer TA: Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-434.
- 4) Marlin SD, Springer TA: Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1). *Cell* 1987; 51: 813-819.
- 5) Smith CW, Rothlein R, Hughes BJ, et al: Recognition of an endothelial determinant for CD 18-dependent human neutrophil adherence and transendothelial migration. *J Clin Invest* 1988; 82: 1746-1756.
- 6) Barton RW, Rothlein R, Ksiazek J, et al: The effect of anti-intercellular adhesion molecule-1 on phorbol-ester-induced rabbit lung inflammation. *J Immunol* 1989; 143: 1278-1282.
- 7) Boyd AW, Wawryk SO, Burns GF, et al: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) has a central role in cell-cell contact-mediated immune mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3095-3099.
- 8) Wegner CG, Gundel RH, Reilly P, et al: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 1990; 247: 456-459.
- 9) Shijubo N, Imai K, Nakanishi F, et al: Elevated concentrations of circulating ICAM-1 in far advanced and miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1298-1301.
- 10) Kang BH, Crapo JD, Wegner CD, et al: Intercellular adhesion molecule-1 expression on the alveolar epithelium and its modification by hyperoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 350-355.
- 11) Grave JM, Davis G, Meyer AM, et al: The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989; 56: 839-847.
- 12) Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, et al: A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989; 56: 849-853.
- 13) Terajima M, Yamaya M, Sekizawa K, et al: Rhinovirus infection of primary cultures of human tracheal epithelium: role of ICAM-1 and IL-1 beta. *Am J*

- Physiol 1997 ; 273 : L 749 L 759.
- 14 ) De Rose V, Oliva A, Messori B, et al : Circulating adhesion molecules in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1234 1239.
- 15 ) Eidelman DH, Bellofiore S, Martin JG : Late airway responses to antigen challenge in sensitized inbred rats. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 137 : 1033 1037.
- 16 ) Kips JC, Cuvelier CA, Pauwels RA : Effect of acute and chronic antigen inhalation on airway morphology and responsiveness in actively sensitized rats. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 1306 1310.
- 17 ) Nagase T, Moretto A, Dallaire MJ, et al : Airway and tissue responses to antigen challenge in sensitized Brown-Norway rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 150 : 218 226.
- 18 ) Nagase T, Fukuchi Y, Matsuse T, et al : Antagonism of ICAM-1 attenuates airway and tissue responses to antigen in sensitized rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1244 1249.
- 19 ) Broide DH, Sullivan S, Gifford T, et al : Inhibition of pulmonary eosinophilia in P-selectin and ICAM-1-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998 ; 18 : 218 225.
- 20 ) Hatfield CA, Brashler JR, Winterrowd GE, et al : Intercellular adhesion molecule-1 deficient mice have antibody responses but impaired leukocyte recruitment. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : L 513 L 523.
- 21 ) Rabb HA, Olivenstein R, Issekutz TB, et al : The role of the leukocyte adhesion molecules VLA-4, LFA-1, and Mac-1 in allergic airway responses in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1186 1191.
- 22 ) Sapienza S, Eidelman DH, Renzi PM, et al : Role of leukotriene D<sub>4</sub> in the early and late pulmonary responses of rats to allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 353 358.
- 23 ) Holgate ST, Benyon RC, Howarth PH, et al : Relationship between mediator release from human lung mast cells in vitro and in vivo. *Int Arch Allergy Appl Immun* 1985 ; 77 : 47 56.
- 24 ) Valent P, Bevec D, Maurer D, et al : Interleukin 4 promotes expression of mast cell ICAM-1 antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 3339 3342.
- 25 ) Valent P, Majdic O, Maurer D, et al : Further characterization of surface membrane structures expressed on human basophiles and mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990 ; 91 : 198 203.
- 26 ) Friedman MM, Kaliner MA : Human mast cells and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 1157 1164.
- 27 ) Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA, et al : Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mediates antigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1407 1411.
- 28 ) Ishii S, Nagase T, Tashiro F, et al : Bronchial hyper-reactivity, increased endotoxin lethality and melanocytic tumorigenesis in transgenic mice over-expressing platelet-activating factor receptor. *EMBO J* 1997 ; 16 : 133 142.
- 29 ) Nagase T, Ishii S, Katayama H, et al : Airway responsiveness in transgenic mice overexpressing platelet-activating factor receptor : roles of thromboxanes and leukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1621 1627.
- 30 ) Uozumi N, Kume K, Nagase T, et al : Role of cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> in allergic response and parturition. *Nature* 1997 ; 390 : 618 622.
- 31 ) Eijking EP, Gommers D, So KL, et al : Surfactant treatment of respiratory failure induced by hydrochloric acid aspiration in rats. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 1145 1151.
- 32 ) Goldman G, Welbourn R, Kobzik L, et al : Reactive oxygen species and elastase mediate lung permeability after acid aspiration. *J Appl Physiol* 1992 ; 73 : 571 575.
- 33 ) Tamatani T, Miyasaka M : Identification of monoclonal antibodies reactive with the rat homolog of ICAM-1, and evidence for a differential involvement of ICAM-1 in the adherence of resting versus activated lymphocytes to high endothelial cells. *Int Immunol* 1990 ; 2 : 165 171.
- 34 ) Tamatani T, Kotani M, Miyasaka M : Characterization of the rat leukocyte integrin, CD 11/CD 18, by the use of LFA-1 subunit-specific monoclonal antibodies. *Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 621 633.
- 35 ) Nagase T, Ohga E, Sudo E, et al : Intercellular adhesion molecule-1 mediates acid aspiration-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 504 510.
- 36 ) Folkesson HG, Matthay MA, Hébert CA, et al : Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 107 116.
- 37 ) Goldman G, Welbourn R, Kobzik L, et al : Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates acid aspiration-induced systemic organ injury. *Ann Surg* 1990 ; 212 : 513 520.
- 38 ) Ludwig MS, Dreshaj I, Solway J, et al : Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog : effects of volume history. *J Appl Physiol* 1987 ; 62 : 807 815.

- 39) Nagase T, Martin JG, Ludwig MS: Comparative study of mechanical interdependence: effect of lung volume on Raw during induced constriction. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2500-2505.
- 40) Ingenito EP, Davison B, Fredberg JJ: Tissue resistance in the guinea pig at baseline and during methacholine constriction. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2541-2548.
- 41) Romero PV, Ludwig MS: Maximal methacholine-induced constriction in rabbit lungs: interactions between airways and tissues? *J Appl Physiol* 1991; 70: 1044-1050.
- 42) Nagase T, Lei M, Robatto FM, et al: Tissue viscoelasticity during methacholine-induced constriction in rabbit lungs: morphological-physiological correlations. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1900-1907.
- 43) Fredberg JJ, Stamenovic D: On the imperfect elasticity of lung tissue. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2408-2419.
- 44) Nagase T, Moretto A, Ludwig MS: Airway and tissue behaviour during induced constriction in rats: intravenous vs. aerosol administration. *J Appl Physiol* 1994; 76: 830-838.
- 45) Mead J, Takishima T, Leith D: Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596-608.
- 46) Morisaki N, Saito I, Tamura K, et al: New indices of heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1997; 131: 43-48.
- 47) Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al: Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
- 48) Noda A, Okada T, Hayashi H, et al: 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 1343-1347.
- 49) He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 9-14.
- 50) Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C: Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 1988; 94: 1200-1204.
- 51) Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al: Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- 52) Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, et al: Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1336-1342.
- 53) Noguchi T, Chin K, Ohi M, et al: Heat shock protein 72 level decreases during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1316-1322.
- 54) Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, et al: Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-813.

## Abstract

### The Role of Intercellular Adhesion Molecule-1 in Respiratory Disorders

Takahide Nagase

Department of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Inflammatory processes are a key event in various respiratory disorders. Adhesion to microvascular endothelial cells is essential for the migration of leukocytes into inflamed tissues. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a member of the immunoglobulin superfamily and a ligand for lymphocyte function-associated antigen-1  $\alpha$  (LFA-1  $\alpha$ ). It has been shown to be required for leukocyte migration into inflamed tissues, and to play a significant role in inflammatory diseases, including rhinovirus infections. Clinical and experimental investigations have demonstrated a close relationship between the ICAM-1/LFA-1  $\alpha$  pathway and the pathogenesis of asthmatic responses and acute respiratory distress syndrome. Further progress in research on the antagonism of ICAM-1 and LFA-1  $\alpha$  may provide new therapeutic approaches to inflammatory lung diseases.