接着分子阻害剤の臨床応用について

—— セレクチンを中心に ——

東 條 伸 一 郎*

I. はじめに

動脈硬化や経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後の再狭窄 (restenosis) においては血管内皮傷害がその初期像として観察される。病変部位では平滑筋細胞の細胞増殖や血液中の単球由来マクロファージや好中球といった炎症性細胞の血管周辺への浸潤と遊走が認められ、血管リモデリング (再構築) が進行すると考えられている。また心筋梗塞や不安定狭心症においても、好中球と血小板の血管内皮細胞に対する相互作用がその病態進展に大きく関わっており、そこには数多くの細胞接着分子が複雑に機能していることが知られている。本稿ではこのうち筆者らが取り組んでいるセレクチンを中心に、さまざまな動物実験での報告や疾患との関わりについて紹介しながら、接着分子阻害剤の臨床応用について考えてみたい。

II. 細胞接着分子とセレクチン

細菌感染や炎症治癒において末梢血中の好中球は炎症組織へと浸潤するが、好中球の組織への過剰な浸潤は炎症反応を悪化させる。好中球が炎症部位に集積する過程ではさまざまな接着分子が関与していることが明らかとなり、以下に示すような機序が考えられている (Fig. 1)。すなわち炎症部位においては、1) 放出された炎症性サイトカインにより血管内皮細胞上にまずセレクチンの発現が誘導され、2) 血流中の好中球がとらえられる (ローリング)。こうして血管内皮に接着した好中球では、3) LFA-1 などの活性化が生じ、4) インテグリンやイムノグロブリンスーパーファミリーと呼ばれる他の接着分子によりさらに強固に血管内皮に結合する。そして好中球は、5) 血管内皮細胞

の隙間を通過、血管外に漏洩し炎症部位へ遊走する。

この一連の好中球と血管内皮細胞の相互作用のなかで、最初の接触段階である「ローリング」に関与するのがセレクチンと呼ばれる接着分子であり、現在までに E (CD62E), P (CD62P), L (CD62L) セレクチンという 3 種類が知られている。セレクチンはそれぞれ分子構造上は類似しているものの、発現部位や発現のタイムコースなどが異なっている¹⁾。また各種動物に対応するセレクチンもクローニングされており、種間で比較的高いホモロジーを有している。一方、セレクチンに対するリガンド糖鎖の種類²⁾としては、シアル酸やフコースを含むルイス式血液型抗原であるシアリルルイス X (SLeX) 構造 (Fig. 2) や硫酸糖を含むものが知られている。

III. セレクチン阻害剤

好中球上の SLeX と血管内皮上の E セレクチンを介した接着を例にとると、セレクチンを介した細胞接着の阻害剤には、Fig. 3 に示すように少なくとも三つの作用点が考えられる。まず第一の作用点はセレクチンとそのリガンドである SLeX の相互作用を直接阻害する薬剤であり、これにはセレクチンに対する抗体や可溶性の SLeX などがあげられる。セレクチンの SLeX への結合では、レクチンドメイン内の特定のアミノ酸が SLeX に含まれるフコースを認識することが知られている。したがってレクチンドメインを認識する抗体や、レクチンドメインの一部のアミノ酸配列を含む部分ペプチドやイムノグロブリンとのキメラタンパクなどが阻害剤として考えられ、実際これらを用いたさまざまな検討がなされている。

一方、可溶性の SLeX を投与することによっても同様に結合を阻害することができ、CY-1503 や Celadin³⁾, GSC-150⁴⁾ をはじめとする SLeX 誘導体が知られている。このようなオリゴ糖の大量合成はこれまで技術的に困難であったが、従来の化学法に加えてシアリルトランスフェラーゼ (ST) やフコシルトランスフェラーゼ (FT) などの糖転移

* 住友製薬 (株) 総合研究所 創薬第 1 研究所
Shinichiro Tojo: Sumitomo Pharmaceuticals, Research Center, Osaka, Japan.
Therapeutic Applications of Cell Adhesion Inhibitors.
原稿受取日: 1997 年 1 月 14 日

Fig. 1 炎症部位における好中球の浸潤メカニズム。1) 炎症性サイトカインによりセレクトインの発現が血管内皮細胞上に誘導, 2) 好中球が SLeX とセレクトインを介して血管内皮細胞と接触 (ローリング), 3) セレクトインを介した接着による LFA-1 などの活性化, 4) インテグリンやイムノグロブリンスーパーファミリーなどの他の接着分子により強固な結合, 5) その後, 好中球は血管外に漏洩, 炎症部位へ遊走する。

Fig. 2 シアリルルイス X (SLeX) の構造。

Fig. 3 セレクトイン阻害剤の作用点と種類。好中球の SLeX と血管内皮のセレクトインとの相互作用を例にとり, 現在考えられているセレクトイン阻害剤の作用点を示す。

酵素をくみあわせる chemoenzymatic synthesis 法の進歩により, キログラムオーダーでの SLeX が合成可能となった⁵⁾。筆者らもさまざまな SLeX 糖誘導体を効率的に合成することに成功し, それらの接着阻害活性を研究している⁶⁾。一方でこれら SLeX を基本骨格とした低分子アナログを見出す試みも行われており, これまでにグリチルリチン, スルファチド, フコイダン, TBC-265 などが見出されている。これらセレクトインアンタゴニストについては, 他の優れた総説⁷⁾を参照いただきたい。

第二の作用点をもつものとしてセレクトインの発現を阻害する薬剤があげられる。EセレクトインやPセレクトインは炎症性サイトカインなどの刺激により発現が誘導され, 転写レベルや post-translational レベルで調節をうけているが, このような発現を阻害する化合物が報告されている。

たとえば PD-144795 は TNF- α 刺激により誘導される Eセレクトイン, ICAM-1, VCAM-1 の発現を阻害することが報告されている⁸⁾。このような発現阻害剤は次世代のセレクトイン阻害剤として期待されるが, 現在さかんに研究されている転写因子阻害剤と同様に, 目的とするセレクトイン分子に対する特異性が成功の鍵となる。特にこのような薬剤の特異性の低さは直接副作用に繋がるだけに, 医薬品への適応を考えるさいには充分な検討が必要であろう。

セレクトイン阻害剤の第三の作用点としては, SLeX の合成に関わる糖転移酵素が考えられる。SLeX の生合成には糖転移酵素のうち, FT と ST がその最終段階でそれぞれフ

コースとシアル酸を付加するが、この転移反応を阻害することにより好中球表面上の SLeX 量を抑制し、セレクトインとの結合を抑えようというアプローチである。たとえばフコースを付加する FT には基質特異性の異なるいくつかのサブタイプが同定されており、このうち白血球において SLeX の生合成に関わると考えられる FT VII の欠損マウスでは、白血球ローリングや炎症部位への浸潤白血球数が正常マウスに比較して有意に減弱していた⁹⁾。また細胞接着に関する遺伝疾患として、LAD II (Leukocyte Adhesion Deficiency type II) が知られているが、その患者ではフコースを介した糖の生合成系に異常があることが示され、これが結果的にセレクトインを介する細胞接着に異常をきたしているものと考えられている¹⁰⁾。このように FT をはじめとする糖転移酵素の阻害剤は、新しいセレクトイン阻害剤となりうると期待されるが、実際に細胞接着を抑制し動物実験において抗炎症作用を示すかどうかについては今後の課題である。

セレクトインに直接結合する糖リガンドとして見出された SLeX を含むオリゴ糖は、3種のセレクトインに対してそれぞれ親和性に差がある²⁾。このような SLeX を含む糖鎖をもつタンパクが、セレクトインのリガンド (もしくはカウンターレセプター) としてあらたに同定されてきた。これまでに E セレクトインに対して ESL-1¹¹⁾、P セレクトインに対して PSGL-1¹²⁾、L セレクトインに対しては GlyCAM-1¹³⁾、MAdCAM-1¹⁴⁾、CD34¹⁵⁾ がそれぞれ知られているがその機能には不明の点が多く、今後これらセレクトインリガンドの研究が進むにつれ、それらリガンドに特異的に作用する阻害剤もあらたな薬剤として考えられるかもしれない。

IV. 病態とセレクトイン

セレクトイン阻害剤の適用疾患としては、白血球がその病態発症や増悪化の過程で関与する炎症性疾患が考えられ、事実これらの疾患では、病変部位特異的なセレクトインの発現が認められている。また動物の病態モデルにおいてセレクトイン阻害剤の治療効果が検討されているものとしては、虚血再灌流障害、肺障害、出血性ショック、熱傷、アレルギー、喘息モデルなどがあげられる。以下に代表的な疾患とセレクトインの関わりを示唆する報告例を紹介する。

1) 循環器系疾患

(1) 虚血再灌流障害

心筋梗塞をはじめとする虚血性心疾患においてはすみやかな血流の再開が必要であり、PTCA などの再開通療法がひろく用いられている。一方、血流の再開に伴って産生されるラジカルやサイトカインが白血球の活性化や血管内皮細胞の障害を誘導することがよく知られている。このように虚血再灌流障害は白血球を介した臓器障害であり、セ

レクトイン阻害剤の適応疾患の一つと考えられる。これに対する抗セレクトイン抗体や SLeX などの有効性は、イヌ^{16,17)}、ネコ¹⁸⁾、ラット¹⁹⁾、ウサギ (Yamada *et al.*, 投稿中) の心臓、ウサギの耳²⁰⁾、ラットの肝²¹⁾や後肢²²⁾など、多くの動物モデルにおいて示されてきた。Table 1 に、虚血再灌流障害モデルにおけるセレクトイン阻害剤の報告例をまとめた。

虚血再灌流障害でみられるような血流の完全閉塞とは異なるものの、閉塞と自然再灌流の周期的な繰り返しにより発症するのが不安定狭心症である。不安定狭心症の患者では、労作性狭心症と比較して血中 P セレクトインレベルが有意に上昇していること²³⁾や好中球と血小板との接着が亢進していること²⁴⁾が報告されている。セレクトイン阻害剤の本病態における治療効果については、最近イヌ Coronary Flow Variations (CFV) モデルにおいて SLeX や抗 P セレクトイン抗体がその発症頻度や血流低下を改善することが見出されている²⁵⁾。

(2) 動脈硬化

粥状動脈硬化の初期の病変部では単球やリンパ球の浸潤像がみられることから、血管内皮上の接着分子との接着機構がその病態進行に深く関与すると考えられている。ヒト動脈硬化の進行した病変部位では VCAM-1²⁶⁾のみならず、E セレクトイン²⁷⁾、P セレクトイン²⁸⁾、ICAM-1²⁹⁾などの接着分子の発現が見出されている。さらに動脈硬化患者で血中可溶性 P セレクトインが増加していることも報告されている³⁰⁾。しかしながら個々の接着分子の役割については不明の点が多く、またセレクトイン阻害剤の動脈硬化病変に対する効果についてもまだ報告されていない。

最近、細胞接着がローリングに始まる一連のダイナミズムとして理解されるようになり、血流中のシェアストレス (ズリ応力) の重要性が認識されている。接着現象は、血流中の白血球の内皮への結合がシェアストレスにまざる場合にのみおきる。特に粥状動脈硬化の病変巣ではシェアストレスが変化していることが考えられるが、このようなシェアストレスの変化が接着分子の発現を制御するとの報告もある。たとえばシェアストレスは VCAM-1 や ICAM-1 の発現を調節することが知られている。特に VCAM-1 についてはその遺伝子の 5' 上流域にシェアストレスに対する応答性を規定する cis-element の存在が予想され、少なくとも転写レベルで発現が調節されていることが報告されている³¹⁾。このように誘導される接着分子の発現が細胞接着とその後の浸潤の増加を実際にひきおこしているかについては、今後明らかにされていくであろう。

また PTCA などの処置後に高頻度で発症する再狭窄は臨床上の大きな課題である。これには内膜への白血球の浸潤と平滑筋細胞の増殖による肥厚内膜が観察されるが、血管内皮の傷害部位には VCAM-1 や ICAM-1³²⁾に加えて P

Table 1 虚血再灌流および肺障害モデルにおけるセレクチン阻害剤の効果。

臓器	動物	阻 害 剤	結 果	文 献
虚血再灌流障害モデル				
心臓	イヌ	SLeX	壊死域を縮小, 好中球浸潤を抑制	16
心臓	イヌ	SLeX	壊死域, 好中球浸潤に無効	56
心臓	イヌ	SLeX	壊死域を縮小, 好中球浸潤を抑制	57
心臓	ネコ	SLeX	壊死域を縮小, 好中球接着を抑制	58
心臓	ウサギ	SLeX	壊死域を縮小, 好中球浸潤を抑制	59
心臓	ウサギ	SLeX, 抗 P セレクチン抗体, スルファチド	壊死域を縮小	Yamada <i>et al.</i> ²⁾
心臓	ラット	SLeX, 抗 P セレクチン抗体	壊死域を縮小	19
心臓	ネコ	SLeX リポソーム	壊死域を縮小, 好中球浸潤を抑制	60
心臓	ラット	抗 SLeX 抗体	壊死域を縮小	61
心臓	イヌ	抗 P セレクチン抗体	血流量を改善, 好中球浸潤を抑制	17
心臓	ネコ	抗 P セレクチン抗体	壊死域を縮小, 好中球接着を抑制	18
心臓	ネコ	抗 L セレクチン抗体	壊死域を縮小, 好中球浸潤を抑制	62
心臓	ラット	抗 E セレクチン抗体	壊死域を縮小	63
肺	ヒツジ	抗 E, L セレクチン抗体	ガス交換能の低下を改善	64
肝臓	ラット	SLeX	肝機能を改善, 好中球浸潤を抑制	21
肝臓	ラット	抗 P セレクチン抗体	肝機能を改善, 好中球浸潤を抑制	65
耳	ウサギ	抗 P セレクチン抗体	壊死域を縮小, 浮腫を抑制	20
耳	ウサギ	SLeX	壊死域を縮小, 浮腫を抑制	66
後肢	ラット	SLeX, 抗 E, L, P セレクチン抗体	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	22
肺障害モデル				
免疫複合体誘発モデル				
肺	ラット	SLeX	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	67
肺	ラット	抗 E セレクチン抗体	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	68
肺	ラット	P セレクチンキメラ ¹⁾	血管透過性亢進, 細胞浸潤に無効	69
肺	ラット	E セレクチンキメラ ¹⁾ , L セレクチンキメラ ¹⁾	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	69
肺	ラット	SLeX, 抗 P セレクチン抗体	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	Kawarai <i>et al.</i> ²⁾
肺	ラット	スルファチド	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	70
コブラ毒 (CVF) 誘発モデル				
肺	ラット	SLeX	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	71
肺	ラット	抗 P セレクチン抗体	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	72
肺	ラット	抗 L セレクチン抗体	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	73
肺	ラット	E セレクチンキメラ	血管透過性, 細胞浸潤亢進に無効	69
肺	ラット	L セレクチンキメラ ¹⁾ , P セレクチンキメラ ¹⁾	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	69
肺	ラット	スルファチド	血管透過性亢進, 好中球浸潤を抑制	70
その他				
肺	マウス	抗 E, L, P セレクチン抗体	細胞浸潤を抑制	74
肺	ラット	抗 E セレクチン抗体, 可溶性 E セレクチン	好中球浸潤を抑制	54

¹⁾ セレクチンと IgG からなるキメラタンパク ²⁾ 投稿中

セレクチンの発現が観察される。今後セレクチン阻害剤の効果が期待される領域の一つである。

2) 呼吸器系疾患

虚血再灌流障害に次いでセレクチン阻害剤の有効性が多く報告されているのが、肺の各種炎症モデルである。リポポリサッカライド (LPS) の気管内投与や、コブラ毒や免疫複合体により誘発する急性肺障害モデルにおいて、抗セレクチン抗体, SLeX, スルファチドなどのセレクチン阻

害剤の効果が認められている (Table 1)。特に後者の二つのモデルは病態発症に関与するセレクチンが明らかにされており、それぞれのセレクチンに対する阻害剤の特異性を検討するには優れたモデルである。このような炎症局所としての肺障害に加えて、全身性の侵襲によっても肺は他臓器に比較して障害をうけやすく、たとえば小腸における虚血再灌流後に肺の障害パラメーターが亢進することが知られている。このような遠隔臓器としての肺障害は、循環血液

中の好中球が活性化され、肺に集積することによって考えられている。また LPS を全身的に投与したモデルで E および P セレクチンの発現を経時的に観察したところ、臓器により発現レベルが異なるが、特に肺での発現が高かったとの報告もある³³⁾。このような急性肺障害に対するセレクチン阻害剤の効果も今後検討されよう。

臨床への応用例としては、最近になり抗 E セレクチン抗体の septic shock 患者への効果に対する pilot 試験の報告がある³⁴⁾。これによるとこの抗体投与により、観察した投与後 48 時間までは肺障害のパラメーターである低酸素血症スコア ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) の改善および、血中 TNF と IL-6 レベルの有意な減少を認め、セレクチンを阻害することの臨床的な意義が示唆された。残念ながらほぼ全例でヒト抗マウス抗体抗体 (HAMA) の一過性の出現が認められているが、これは用いた抗体がマウス型抗体であったためと考えられ、このような抗原性の問題は抗体をヒト型化 (擬人化) することにより今後回避できるものと思われる。

またモルモット喘息モデルにおいて SLeX 誘導体が気道への好酸球浸潤を抑制し、遅延性喘息反応を改善したことも報告され³⁵⁾、この領域へのセレクチン阻害剤の適応も期待される。

3) 臓器移植

臓器移植における接着分子の関わりについては、T 細胞と抗原提示細胞間の ICAM-1 と LFA-1 を介した経路を中心に、特に免疫寛容の誘導というメカニズムから精力的に研究が行われてきた³⁶⁾。セレクチン阻害剤には、その虚血再灌流障害の軽減作用から考えて移植グラフトの生着延長が期待されるものの、ICAM-1 や LFA-1 の阻害でみられたような免疫寛容を誘導する作用があるかどうかについてはこれまで報告がない。

また臓器移植の分野で最近注目されている課題として異種移植がある。特にブタからヒトへの異種移植を想定して、そのさいに生じる超急性拒絶反応 (HAR) をもたらすメカニズムが研究され、その原因の一つとしてブタ由来の臓器表面上の糖鎖抗原が示唆されている。これは $[\text{Gal } \alpha(1, 3)\text{-Gal}]$ の構造をもつ糖鎖抗原であり、ブタ臓器をヒトに移植するさいにはレシピエントのヒト細胞により異種抗原として認識されてしまう。最近この糖鎖抗原の生合成経路について検討したところ、さきに述べた SLeX と同様の糖転移酵素が関与していることが明らかとなっている。今後このような糖鎖合成経路を修飾し HAR を回避するような薬剤が見出されるかもしれない。

4) 血管新生

血管新生とセレクチンについては最近いくつか興味ある報告が出された。抗 SLeX 抗体や抗 E セレクチン抗体がウシ毛細血管内皮細胞の管腔形成を阻害³⁷⁾ することや、可

溶性 E セレクチンがラット角膜において血管新生を促進³⁸⁾ すること、またさらに低分子セレクチン阻害剤³⁹⁾ の作用が報告され、E セレクチンがそのリガンドである SLeX に作用することで血管新生を促進するのではないかと推定されている。一方、血管内皮細胞の増殖抑制作用をもつ化合物 (AGM-1470) が E セレクチンの発現を特異的に誘導することも最近報告され⁴⁰⁾、非常に興味深い。いずれにしても今後セレクチン阻害剤の血管新生に対する作用は、癌や糖尿病に伴う網膜症などの眼科疾患にもひろく応用が期待される。

5) 皮膚疾患

皮膚は E セレクチンの機能が明確に示されている組織の一つである。乾癬⁴¹⁾ やアトピー性皮膚疾患⁴²⁾ の患者では血中可溶性 E セレクチンレベルが亢進していることが知られており、また皮膚での E セレクチンの発現の亢進も認められている。皮膚に集積する T 細胞は CLA (cutaneous lymphocyte antigen) という糖鎖抗原が陽性であり、E セレクチンに結合することが知られている。動物実験では人の皮膚が移植された SCID マウス⁴³⁾ や、DTH (Delayed-type hypersensitivity) モデル⁴⁴⁾ を用いた検討から、T 細胞の皮膚へのホーミングに E セレクチンが重要であることが示唆された。

6) 慢性関節リウマチ (RA)

RA 患者においては、滑膜上での E セレクチンの発現⁴⁵⁾ や血中 E セレクチン量の上昇⁴⁶⁾ が認められている。また放射線標識した抗 E セレクチン抗体を用いた画像解析法により、RA 患者の関節の炎症部位に E セレクチンが発現していることが認められた⁴⁷⁾。さらに滑液中の P セレクチンが上昇することも報告されている⁴⁸⁾。臨床への応用例としては、dimeric LeX を RA 患者に投与することにより病態の改善が確認されている⁴⁹⁾。

7) その他

さきに免疫複合体誘発肺障害では、セレクチン阻害剤がその病態改善に有効であることを述べたが、筆者らは最近免疫複合体により惹起される皮膚炎モデル (Arthus 反応) において、抗 P セレクチン抗体やスルファチドが浮腫と炎症部位への好中球浸潤を抑制することを見出した⁵⁰⁾。このようにセレクチン阻害剤は免疫複合体の沈着により惹起される病態への効果が期待されることから、糸球体腎炎などの動物実験での検討が待たれる。このほか白血球がその発症と増悪化に関与する疾患として知られている炎症性腸疾患 (IBD) やクローン病などの疾患にもセレクチン阻害剤の効果が期待されている。また SLeX は腫瘍細胞表面上に多く存在することが古くから知られており、ラットの癌移モデルでリポソーム化した SLeX が肺への転移集積を抑制したとの報告もある⁵¹⁾。これらは SLeX と転移巣の血管

内皮上の E セレクチンが腫瘍細胞の接着に重要であるという考えを支持するものであり、セレクチン阻害剤の癌転移に対する効果も期待されている。

V. 疾患におけるセレクチンの発現変化

これまでさまざまな疾患におけるセレクチンの関与が示唆されている。すなわち臨床的には末梢血中の可溶性セレクチン量の測定、フローサイトメトリー法を用いた好中球や血小板表面上の解析、あるいは生検組織を用いた免疫組織学的な染色法などが用いられセレクチン発現の変動が報告されている。また、放射線標識した抗体を投与し炎症部位での標的分子の発現分布をイメージングにより画像解析した報告もある。

このうち血中の可溶性セレクチン量の変動については、その測定の簡便性からすでに多くの疾患で報告例があり、病態の増悪化と可溶性セレクチン量の上昇に相関がみられる例が多い⁵²⁾。この量的な変動からだけではセレクチンがその病態発症へ直接関与しているのかは判断できないが、少なくともセレクチンが関与し、セレクチン阻害剤が適応できる疾患かどうかをみきわめるための知見を提供するものと思われる。またフローサイトメトリー法を用いた例としては、冠動脈閉塞を呈する患者の血小板上の P セレクチンの発現が、健康人に比較して亢進しているという報告がある⁵³⁾。

細胞上に発現したセレクチン分子の細胞外ドメインはプロテアーゼによる shedding をうけ、可溶性分子として血中に存在する。たとえば E セレクチンの細胞外ドメインについては、*in vitro* では血管新生を促進するという作用³⁸⁾や、LPS 誘発肺障害モデルに投与すると肺への好中球浸潤を抑制するという *in vivo* での作用が報告されている⁵⁴⁾。生理的な機能をもつ分子なのかどうか (たとえばフィードバック機構としての作用など) は不明であり、可溶性セレクチン分子の生体内での役割については興味あるところである。

VI. セレクチン阻害剤の今後

セレクチン阻害剤として臨床応用にもっとも近いものは SLeX の誘導体やセレクチンに対するモノクローナル抗体であり、心筋梗塞や肺塞栓、PTCA 後の再狭窄などへの応用が検討されている。これらの薬剤は現在注射剤として考えられているが、今後見出されていくであろう経口投与が可能なセレクチン阻害剤は、さらに慢性疾患の治療剤としての発展も期待される。

E セレクチンや P セレクチンは炎症性サイトカインでその発現が惹起され、サイトカインネットワークのなかで重要な役割を果たしていることから、その阻害剤の効果は

多岐にわたり期待される。セレクチンと SLeX をはじめとする糖鎖との結合は、単に細胞同士の接着だけでなく CD11b の構造変化などの白血球活性化をひきおこすと考えられる。また活性化された血小板は P セレクチンを介して白血球上の SLeX に結合し、これにより白血球が活性化されスーパーオキシドが産生されることが *in vitro* の実験から明らかになっている⁵⁵⁾。スーパーオキシドは血管内皮細胞上の P セレクチンの発現を誘導することから、*in vivo* ではさらにローリングを介した接着反応が進行し、血管内皮障害を増悪化させる可能性も考えられる。このように考えるとセレクチン阻害剤には、白血球の血管内皮への接着だけでなく、それ以降の一連の現象をも抑制する可能性が期待できる。

VII. おわりに

本稿では接着分子と疾患との関連について、臨床報告や動物病態モデルでの検討を紹介しながらセレクチンを中心にまとめた。このうち炎症時に特異的に発現する E セレクチンや P セレクチンは、これまで急性炎症についての報告が大部分であったが、最近になりようやく慢性的な炎症疾患についても報告されるようになってきた。セレクチン阻害剤をはじめとする細胞接着阻害剤はこれまでにない新しい作用点をもつ薬剤であり、今後さまざまな疾患において接着分子を阻害することの臨床的な意義が評価されていくであろう。今後このようなアプローチからも、いまだ有効な治療法のない多くの疾患の改善に貢献できる有効な薬剤が開発されていくことを期待したい。

文 献

- 1) Rosen SD et al: The selectins and their ligands. *Curr Opin Cell Biol*, 6: 663-673, 1994
- 2) Varki A: Selectin ligands. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 7390-7393, 1994
- 3) Mousa SA: Recent advances in cell adhesion molecule (CAM) research and development: targeting CAMs for therapeutic and diagnostic applications. *Drugs Fut*, 21: 283-289, 1996
- 4) Wada Y et al: Studies on selectin blockers. 2. Novel selectin blocker as potential therapeutics for inflammatory disorders. *J Med Chem*, 39: 2055-2059, 1996
- 5) Ichikawa Y et al: Chemical-enzymatic synthesis and conformational analysis of sialyl Lewis x and derivatives. *J Am Chem Soc*, 114: 9283-9298, 1992
- 6) Hayashi M et al: A convenient and efficient synthesis of SLeX analogs. *J Org Chem*, 61: 2938-2945, 1996.
- 7) 中尾裕史: セレクチンとそのアンタゴニスト。血管と内皮, 5: 571-579, 1995
- 8) Boschelli DH et al: 3-Alkoxybenzo(b)thiophene-2-carboxamides as inhibitors of neutrophil-endothelial cell

- adhesion. *J Med Chem*, 37: 717-718, 1994
- 9) Maly P et al: The $\alpha(1,3)$ fucosyltransferase Fuc-TVII controls leukocyte trafficking through an essential role in L-, E-, and P-selectin ligand biosynthesis. *Cell*, 86: 643-653, 1996
- 10) Phillips ML et al: Neutrophil adhesion in leukocyte adhesion deficiency syndrome type-2. *J Clin Invest*, 96: 2898-2906, 1995
- 11) Steegmaier M et al: The E-selectin-ligand ESL-1 is a variant of a receptor for fibroblast growth factor. *Nature*, 373: 615-620, 1995
- 12) Sako D et al: Expression cloning of a functional glycoprotein ligand for P-selectin. *Cell*, 75: 1179-1186, 1993
- 13) Lasky LA et al: An endothelial ligand for L-selectin is a novel mucin-like molecule. *Cell*, 69: 927-938, 1992
- 14) Hemmerich S et al: Structure of the O-glycans in GlyCAM-1, an endothelial-derived ligand for L-selectin. *J Biol Chem*, 270: 12035-12047, 1995
- 15) Baumhueter S et al: Binding of L-selectin to the vascular sialomucin CD34. *Science*, 262: 436-438, 1993
- 16) Lefer DJ et al: A novel sialyl Lewis X analog attenuates neutrophil accumulation and myocardial necrosis after ischemia and reperfusion. *Circulation*, 90: 2390-2401, 1994
- 17) Chen LY et al: Monoclonal antibody to P-selectin (PB1.3) protects against myocardial reperfusion injury in the dog. *Cardiovasc Res*, 28: 1414-1422, 1994
- 18) Weyrich AS et al: In vivo neutralization of P-selectin protects feline heart and endothelium in myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Clin Invest*, 91: 2620-2629, 1993
- 19) Tojo SJ et al: Reduction of rat myocardial ischemia and reperfusion injury by sialyl Lewis X oligosaccharide and anti-rat P-selectin antibodies. *Glycobiology*, 6: 463-469, 1996
- 20) Winn RK et al: Anti-P-selectin monoclonal antibody attenuates reperfusion injury to the rabbit ear. *J Clin Invest*, 92: 2042-2047, 1993
- 21) Misawa K et al: Role of sialyl Lewis X in total hepatic ischemia and reperfusion. *J Am Coll Surg*, 182: 251-256, 1996
- 22) Seekamp A et al: Role of Selectins in local and remote tissue injury following ischemia and reperfusion. *Am J Pathol*, 144: 592-598, 1994
- 23) Ikeda H et al: Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*, 92: 1693-1696, 1995
- 24) Ott I et al: Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation*, 94: 1239-1246, 1996
- 25) Ueyama T et al: Effect of monoclonal antibody to P-selectin and analog of sialyl Lewis X on cyclic flow variations in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries. *Circulation*, 1997, in press
- 26) Cybulsky MI et al: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 251: 788-791, 1991
- 27) O'Brien KD et al: Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation*, 93: 672-682, 1996
- 28) Johnson-Tidey R et al: Increase in the adhesion molecule P-selectin in endothelium overlying atherosclerotic plaques: Coexpression with intercellular adhesion molecule-1. *Am J Pathol*, 144: 952-961, 1994
- 29) Poston RN et al: Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 140: 665-673, 1992
- 30) Blann AD et al: von Willebrand factor, soluble P-selectin, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in atherosclerosis. *Thromb Haemostas*, 74: 626-630, 1995
- 31) 安藤譲二: 血流と接着分子. *現代医療*, 28: 2653-2658, 1996
- 32) Tanaka H et al: Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation*, 88: 1788-1803, 1993
- 33) Eppihimer MJ et al: Heterogeneity of expression of E- and P-selectins in vivo. *Circ Res*, 79: 560-569, 1996
- 34) Friedman G et al: Administration of an antibody to E-selectin in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 24: 229-233, 1996
- 35) Sagara H et al: Sialyl Lewis X analog inhibits eosinophil accumulation and late asthmatic response in a guinea-pig model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 111(suppl 1): 32-36, 1996
- 36) 後藤満一ら: 接着分子の機能制御を利用した臨床応用とその展開. *実験医学*, 13: 2172-2178, 1995
- 37) Nguyen M et al: A role for sialyl Lewis-X/A glycoconjugates in capillary morphogenesis. *Nature*, 365: 267-269, 1993
- 38) Koch AE et al: Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature*, 376: 517-519, 1995
- 39) Nguyen M et al: Novel synthetic analog of sialyl Lewis X can inhibit angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 228: 716-723, 1996
- 40) Budson AE et al: The angiogenesis inhibitor AGM-1470 selectively increases E-selectin. *Biochem Biophys Res Commun*, 225: 141-145, 1996
- 41) Bonifati C et al: Soluble E-selectin and soluble tumor necrosis factor receptor (60 kD) serum levels in patients with psoriasis. *Dermatology*, 190: 128-131, 1995
- 42) Czech W et al: Soluble E-selectin in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis: correlation with disease activity. *Br J Dermatol*, 134: 17-21, 1996
- 43) Yan H-C et al: Leukocyte recruitment into human skin transplanted onto severe combined immunodeficient mice induced by TNF- α is dependent on E-selectin. *J Immunol*, 152: 3053-3063, 1994
- 44) Silber A et al: Kinetic expression of endothelial adhesion molecules and relationship to leukocyte recruitment in two cutaneous models of inflammation. *Lab Invest*, 70: 163-175, 1994
- 45) To S et al: Regulation of adhesion molecule expression by human synovial microvascular endothelial cells in vitro. *Arthritis Rheum*, 39: 467-477, 1996

- 46) Koch AE et al: Soluble E-selectin in arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*, 69: 29-35, 1993
- 47) Chapman PT et al: Use of a radiolabelled monoclonal antibody against E-selectin for imaging of endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 39: 1371-1375, 1996
- 48) Hosaka S et al: Soluble forms of P-selectin and intercellular adhesion molecule-3 in synovial fluids. *Clin Immunol Immunopathol*, 78: 276-282, 1996
- 49) Ochi T et al: Therapeutic effect of intradermal injections with difucosyl lactosamine (dimeric LeX) on patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 20: 2038-2045, 1993
- 50) Ohnishi M et al: Role of P-selectin in the early stage of the Arthus reaction. *Immunopharmacol*, 34: 161-170, 1996
- 51) Saiki I et al: Functional role of sialyl Lewis X and fibronectin-derived RGD peptide analogue on tumor-cell arrest in lungs followed by extravasation. *Int J Cancer*, 65: 833-39, 1996
- 52) 光岡ちか子ら: 可溶性 E セレクチン. *臨床免疫*, 28: 1157-1163, 1996
- 53) Murakami T et al: Flow cytometric analysis of platelet activation markers CD62P and CD63 in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*, 26: 996-1003, 1996
- 54) Ulich TR et al: Intratracheal administration of endotoxin and cytokines: VIII. LPS induces E-selectin expression; Anti-E-selectin and soluble E-selectin inhibit acute inflammation. *Inflammation*, 18: 389-398, 1994
- 55) Nagata K et al: Activated platelets induce superoxide anion release by monocytes and neutrophils through P-selectin(CD62). *J Immunol*, 151: 3267-3273, 1993
- 56) Gill EA et al: An oligosaccharide sialyl-Lewis x analogue does not reduce myocardial infarct size after ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation*, 94: 542-546, 1996
- 57) Flynn DM et al: A sialyl Lewis X-containing carbohydrate reduces infarct size: role of selectins in myocardial reperfusion injury. *Am J Physiol*, 271: H2086-H2096, 1996
- 58) Buerke M et al: Sialyl Lewis X-containing oligosaccharide attenuates myocardial reperfusion injury in cats. *J Clin Invest*, 93: 1140-1148, 1994
- 59) Kilgore KS et al: Reduction of myocardial infarct size in the rabbit by a carbohydrate analog of sialyl Lewis X. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut*, 1: 49-56, 1996
- 60) Murohara T et al: Cardioprotection by liposome-conjugated sialyl Lewis X-oligosaccharide in myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 30: 965-974, 1995
- 61) Seko Y et al: Expression of sialyl Lewis X in rat heart with ischemia/reperfusion and reduction of myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody against sialyl Lewis X. *J Pathol*, 180: 305-310, 1996
- 62) Ma X-l et al: Monoclonal antibody to L-selectin attenuates neutrophil accumulation and protects ischemic reperfused cat myocardium. *Circulation*, 88: 649-658, 1993
- 63) Altavilla D et al: E-selectin in the pathogenesis of experimental myocardial ischemia-reperfusion injury. *Eur J Pharmacol*, 270: 45-51, 1994
- 64) Steinberg JB et al: Survival in lung reperfusion injury is improved by an antibody that binds and inhibits L- and E-selectin. *J Heart Lung Transplant*, 13: 306-318, 1994
- 65) Garcia-Criado FJ et al: Role of P-selectin in total hepatic ischemia and reperfusion. *J Am Coll Surg*, 181: 327-334, 1995
- 66) Han KT et al: Sialyl Lewis X oligosaccharide reduces ischemia-reperfusion injury in the rabbit ear. *J Immunol*, 155: 4011-4015, 1995
- 67) Mulligan MS et al: Protective effects of sialylated oligosaccharides in immune complex-induced acute lung injury. *J Exp Med*, 178: 623-631, 1993
- 68) Mulligan MS et al: Role of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) in neutrophil-mediated lung injury in rats. *J Clin Invest*, 88: 1396-1406, 1991
- 69) Mulligan MS et al: Protective effects of selectin chimeras in neutrophil-mediated lung injury. *J Immunol*, 151: 6410-6417, 1993
- 70) Mulligan MS et al: Anti-inflammatory effects of sulfatides in selectin-dependent acute lung injury. *Intl Immunol*, 7: 1107-1113, 1995
- 71) Mulligan MS et al: Protective effects of oligosaccharides in P-selectin-dependent lung injury. *Nature*, 364: 149-151, 1993
- 72) Mulligan MS et al: Neutrophil-dependent acute lung injury. *J Clin Invest*, 90: 1600-1607, 1992
- 73) Mulligan MS et al: Requirements for L-selectin in neutrophil-mediated lung injury in rats. *J Immunol*, 152: 832-840, 1994
- 74) Graca MO et al: Selectins mediate eosinophil recruitment in vivo: A comparison with their role in neutrophil influx. *Blood*, 87: 5297-5304, 1996