

多核白血球(PMN)と肺胞マクロファージ(A-M ϕ)との相互作用について -- 塩化ガドリニウム(Gd-Cl)の影響 その2 --

(分担研究: 新生児の慢性肺疾患の予防と治療に関する研究)
研究協力者: 西田 朗

要約: 塩化ガドリニウム(Gd-Cl)投与ラットを用い、多核白血球(PMN)と肺胞マクロファージ(A-M ϕ)との相互作用を検討した。フォルボールミリスチレートアセテート(PMA)刺激時のウミホタルシフェリン誘導体(MCLA)依存性肺表面化学発光(LS-CL)は、PMN減少ラットにおいてはその発光の増加が認められないことから、PMNに依存しているものと考えられている。したがって、〔1. Gd-Cl投与により、PMA刺激による肺へのPMN集積は抑制することが出来ない。2. Gd-Cl投与群は未投与群に比べ、PMA刺激後のLS-CLが有意に低値である。〕という今回の成績は、少なくとも肺組織におけるPMNのO₂⁻産生に関しては、A-M ϕ を介した何らかの刺激系の存在を示すものである。

見出し語: 慢性肺障害、多核白血球、肺胞マクロファージ、塩化ガドリニウム

緒言: 慢性肺障害(CLD)の病態にPMNが深く関わっていることが知られている。一方、肺にはA-M ϕ が存在しており、PMNと同様に種々の病態に関与しているものと考えられている。今回は、CLDの病態の解明およびその治療法の開発を目的とし、肺におけるPMNとA-M ϕ との相互作用をPMN刺激肺障害モデル(成獣ラット)を用いて検討した。

研究方法: I. Gd-Cl 5mg/kg 24時間毎2回静注後・24時間後に(n=6)、ベントバルビタール麻酔下に気管切開およびレスピレーターによる呼吸管理を施行し、肋間筋切開により肺を露出後、single photon counting system(東北電子)に収容した¹⁾。MCLAを点滴静注し肺表面からの非特異的発光が一定になったところで、PMA 100 μ g/kgを静注した。II. Gd-Cl投与後(n=5)、PMA静注前および30分後の肺ミエロペルオキシダーゼ(MPO)活性を上原の方法²⁾に準じて測定した。またI. II. とも生理食塩水をGd-Clと同様に2回静注したラットを、Gd-Cl未投与ラットとしその対照とした。なお統計学的検討は、Student t検定を用いp<0.05にて行った。

研究成績: I. PMA投与後30分間の発光を基準に、30-60分後の発光値を比較すると、Gd-Cl投与・未投与群は0.94 \pm 0.23, 1.80 \pm 0.43と、有意に未投与群が高値を示した。II. Gd-Cl投与群のMPO活性は、PMA静注前・後で18.6 \pm 3.2 \rightarrow 43.8 \pm 7.4 A.U.であり、Gd-Cl未投与群のMPO活性は、PMA静注前・後で15.2 \pm 5.2 \rightarrow 32.0 \pm 10.0 A.U.であった。両群ともPMA静注後にMPO活性の有意な増加を認めた。

考察: CLD児は、その気管洗浄液中に長期に渡りPMNが増加していることが知られており、組織学的にも酸素毒性によりPMNが肺に集まることが報告されている。またCLD児では、組織破壊に最も関与していると考えられているプロテアーゼである顆粒球エラスターゼ(GEL)活性が増加しているとの報告がみられる³⁾。これはPMNのエフェクターであるO₂⁻およびミエロペルオキシダーゼがGELの作用を制御する α プロテアーゼインヒビター(α -PI)を不活化することに起因する⁴⁾。このようにCLDの傷害要因としてPMNは重要な役割を担っていることが知られている。一方、肺にはもともとA-M ϕ が多数認められ生体防御や異物の排除に深く関わっており、CLDの成因の一つにあげられている腫瘍壊死因子やフィブロンectinなど100を越えるエフェクターを放出することが知られている。したがって、CLDの病態を解明しその治療法を開発するうえで、PMNとA-M ϕ との相互作用を明らかにすることは、基礎的ではあるが極めて有効な手段と思われる。

Gd-Clは、肝臓のクッパー細胞をブロックすることが知られているが、同じ網内系細胞であるA-M ϕ に関しては、未だ一定の評価はなされていない。我々は昨年の本研究班において、Gd-Cl 5mg/kg 24時間毎2回静注後・24時間後に *in vitro* でPMNおよびA-M ϕ のO₂⁻

産生能を検討し、PMNのO₂⁻産生能は著変を示さないが、A-M ϕ のO₂⁻産生能は阻害されることを確認した⁵⁾。今回我々は、A-M ϕ の機能をブロックすることにより、*in situ*の状態では肺組織におけるPMNのO₂⁻産生を抑制出来るか否かを検討した。一方、以前に報告したごとくPMA刺激時のLS-CLは、PMN減少ラットにおいてはその発光の増加が認められないことから、PMNに依存しているものと考えられている。したがって、〔1. Gd-Cl投与により、PMA刺激による肺へのPMN集積は抑制することが出来ない。2. Gd-Cl投与群は未投与群に比べ、PMA刺激後のLS-CLが有意に低値である。〕今回の成績は、少なくとも肺組織におけるPMNのO₂⁻産生に関しては、A-M ϕ を介した何らかの刺激系の存在を示すものである。

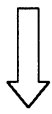
参考文献:

- 1) 高橋 篤: 生体系で発生するスーパーオキシドアニオンの検出創造科学技術推進事業 稲葉生物フォトンプロジェクト研究概要集, p169-174, 1991.
- 2) Uehara K., et al: Highly sensitive chemiluminescence method for determining myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. Anal Biochem 199;191, 1991.
- 3) Merritt TA., : Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates. J Clin Invest 72;656, 1983.
- 4) Matheson NR., : Enzymatic inactivation of human α -1-proteinase inhibitor by neutrophil myeloperoxidase. Biochem Biophys Res Commun 88;402, 1979.
- 5) 西田 朗: 多核白血球(PMN)と肺胞マクロファージ(A-M ϕ)との相互作用について -- 塩化ガドリニウム(Gd-Cl)の影響 -- 厚生省心身障害研究 新生児期の疾患とケアに関する研究 平成8年度研究報告書, p55, 1997.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:塩化ガドリニウム(Gd-C1)投与ラットを用い、多核白血球(PMN)と肺胞マクロファージ(A-M)との相互作用を検討した。フォルボールミリスレートアセテート(PMA)刺激時のウミホタルルシフェリン誘導体(MCLA)依存性肺表面化学発光(LS-CL)は、PMN 減少ラットにおいてはその発光の増加が認められないことから、PMN に依存しているものと考えられている。したがって、〔1.Gd-C1 投与により、PMA 刺激による肺への PMN 集積は抑制することが出来ない。

2. Gd-C1 投与群は未投与群に比べ、 PMA 刺激後の LS-CL が有意に低値である。〕という今回の成績は、少なくとも肺組織における PMA の O₂ を産生に関しては、 A-M を介した何らかの刺激系の存在を示すものである。