

(65)

氏名(生年月日)	近 ^{コン} 藤 ^{ドウ} 光 ^{ミツ} 子 ^コ
本 籍	
学 位 の 種 類	医学博士
学位授与の番号	乙第1143号
学位授与の日付	平成3年1月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	高濃度二酸化窒素吸入暴露ラットにおける気管支肺胞洗浄液中の細胞分画と エラスターゼ活性
論文審査委員	(主査)教授 滝沢 敬夫 (副査)教授 香川 順, 野本 照子

論 文 内 容 の 要 旨

目的

二酸化窒素(NO_2)は濃度の差はあれ、日常環境に常在し呼吸器系に障害を及ぼすことが知られている。 NO_2 暴露後に肺のエラスチンの低下が認められることから NO_2 の障害には、エラスターゼの関与が推測されている。本研究は NO_2 暴露後の肺組織障害にエラスターゼが関与しうるか、またそうであればその由来する細胞は何かを明らかにすることを目的とした。

方法

ラットを50ppm NO_2 に1日5時間ずつ7日間暴露した。コントロール群は空気を吸入させた。暴露1, 3, 5, 7日目に経気道的に肺を固定、包埋、HE染色を施行し組織学的に検討した。また気管支肺胞洗浄を行い洗浄液中の細胞数、細胞分画、Lowry-Folin法による蛋白量の測定、SAPNA水解法によるエラスターゼ活性の測定を行った。またエラスターゼの由来を明らかにするためメタロプロテアーゼの阻害剤であるEDTAまたはセリンプロテアーゼの阻害剤であるDFPを処理しエラスターゼ活性の抑制率を求めた。

結果

1) 組織所見

NO_2 暴露1日目は肺胞水腫の像を呈し、3日目には水腫液は消退し、かわって終末細気管支から肺胞道にかけての著明な炎症細胞浸潤が出現し細気管支炎像を呈したが、5日目以降改善傾向を示した。

2) 肺胞洗浄液の解析

洗浄液の回収率は NO_2 暴露群で有意に低下した

($p < 0.01$)。総細胞数は3日目で著増を認めた(NO_2 群: $40.7 \pm 14.3 \times 10^4/\text{ml}$, コントロール群: $1.3 \pm 0.4 \times 10^4/\text{ml}$, $p < 0.01$, $n=6$)。細胞分画ではコントロール群は大半がマクロファージで占められたのに比し、 NO_2 暴露群は好中球が1日目52.9%, 3日目87.6%と著増し、以後減少、かわってマクロファージが漸増し7日目には88.6%を占めた。洗浄液の蛋白濃度は NO_2 群では1日目にコントロール群の約40倍の増加を認め以後速やかに減少した。洗浄液のエラスターゼ活性はコントロール群では1.5nmole p-nitroaniline/hr/ml以下であったが NO_2 群では1日目 4.3 ± 0.7 , 3日目 7.4 ± 1.3 と有意に高値を示した($p < 0.001$)。またその活性はEDTAで83.7 \pm 2.3%, DFPで12.6 \pm 4.7%阻害され主としてメタロプロテアーゼであった。

考案ならびに結論

NO_2 暴露により肺胞水腫ならびに細気管支炎が惹起された。また洗浄液中に好中球が多く出現するにも関わらず、洗浄液のエラスターゼ活性はメタロプロテアーゼが主体であったことは、好中球エラスターゼが $\alpha 1$ プロテアーゼインヒビターで不活化されるのに比しマクロファージエラスターゼはインヒビター抵抗性であるためと考えられた。 NO_2 暴露時の組織障害にはマクロファージの意義が大きいことが推測された。

論文審査の要旨

本論文は、高濃度二酸化窒素による肺組織障害にエラスターゼが関与していること、さらに、その担当細胞が主として肺胞マクロファージであることを形態学的、生化学的手法を用いて証明したものである。エラスターゼは肺のエラスチン破壊を招き、肺の気腫化につながることから、肺気腫の成因の一端を示唆しえた点で、臨床上、学術上価値あるものと認める。

主論文公表誌

高濃度二酸化窒素吸入暴露ラットにおける気管支肺
胞洗浄液中の細胞分画とエラスターゼ活性
日本胸部疾患学会雑誌 第27巻 第4号
497-504頁（平成1年4月発行）

副論文公表誌

- 1) Acetazolamide の痰の pH および物理化学的
性状に及ぼす影響について
Ther Res 1 (4) : 608-612, 1984
- 2) BAL か TBLB か一びまん性肺疾患の診断, 病
勢把握への有用性について—
気管支学 8 (4) : 537-543, 1986
- 3) 鎮咳・去痰薬
Geriat Med (老年医学) 25 (1) : 35-39, 1987

- 4) 気管支喘息と慢性気道感染症の喀痰上清の線毛
運動周波数に及ぼす影響
気管支学 9 (2) : 115-121, 1987
- 5) 著明な後腹膜腫瘤を伴った肺リンパ管筋腫症の
1例
日胸疾会誌 26 (1) : 75-81, 1988
- 6) Castleman リンパ腫に合併した Bronchobron-
chiolitis Obliterans の1例
日胸疾会誌 27 (6) : 735-741, 1989
- 7) Neutral endopeptidase inhibitor potentiates
the tachykinin-induced increase in ciliary
beat frequency in rabbit trachea (中性エン
ドペプチダーゼ阻害剤はタキキニンのよる家兎
気管線毛周波数の亢進を増強する)
Am Rev Respir Dis 142(8) : 404-406, 1990