

(88)

氏名(生年月日)	アオ 青	シバ 柴	カズ 和	テツ 徹
本籍				
学位の種類	医学博士			
学位授与の番号	乙第1166号			
学位授与の日付	平成3年3月15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	α_1 プロテアーゼインヒビターの好中球遊走能に与える影響—好中球リクルーメントにおける調節機序に関する考察—			
論文審査委員	(主査) 教授 滝沢 敬夫 (副査) 教授 内山 竹彦, 杉野 信博			

論文内容の要旨

目的

好中球の細胞機能発現には細胞膜プロテアーゼの活性化が重要であることが知られているが、その生理的意義は明らかでない。私は代表的なプロテアーゼインヒビターである α_1 プロテアーゼインヒビター (α_1 Pi) が、種々の生体内濃度において好中球の遊走能に及ぼす影響を与えるかについて検討した。

方法

健常者より Percoll-gradient 法により好中球を分離。Falk の方法に従いマイクロケモタキシスチャンパー (Neuroprobe®) を用いて好中球を遊走させ、1) 化学遊走物質に対する chemotaxis (濃度勾配に沿う方向性のある遊走) に対して、 α_1 Pi および合成プロテアーゼインヒビター (N-tosyl-L-phenylalanine chloromethyl ketone: TPCK, N α -p-tosyl-L-lysine chloromethyl ketone: TLCK) が影響するか、2) α_1 Pi そのものが chemotaxis や chemokinesis (勾配とは関係ない方向性のない遊走) を誘導するかについて検討した。 α_1 Pi (Sigma 社) は血清由来のものをを用いたがカラムクロマトグラフィーにより95%以上の純度であることを確認した。 α_1 Pi 濃度は、0.02, 0.2 (肺胞液中正常値), 2 (血中正常値), 10 (炎症時血中値) mg/ml を選択した。

結果

1) 好中球を α_1 Pi, TPCK, TLCK と孵置すると、濃度依存性に、化学遊走物質 (N-formyl-met-leu-phe: fMLP, complement factor 5a, Tumor necrosis fac-

tor α , Phorbol 12-myristate 13-acetate) に対する chemotaxis が抑制された。 α_1 Pi による抑制率は2mg/ml で平均41~61%, 10mg/ml で平均44~91%に達したが、0.02, 0.2mg/ml の低濃度では有意でなかった。

2) α_1 Pi そのものは、0.02, 0.2, 2mg/ml において chemokinesis 誘導能を、0.02, 0.2mg/ml において chemotaxis 誘導能を有した。その作用は共に組織液 (肺胞液) 濃度に相当する0.2mg/ml で最大であり、chemotaxis 誘導能は 10^{-7} MfMLP のそれを上回った。10mg/ml では誘導能は認められなかった。

考察

α_1 Pi には、好中球遊走能を低濃度では促進し、高濃度では抑制する2相性作用のあることが知られた。生体内 α_1 Pi 濃度は、血液組織液間に較差のあること、炎症など病態時には変動することから、 α_1 Pi が生体内の好中球リクルーメントならびに炎症過程を修飾している可能性が考えられた。

論文審査の要旨

本論文は、生体内に広く存在する蛋白分解酵素阻害物質である α_1 プロテアーゼインヒビター (α_1 Pi) が好中球遊走能に及ぼす影響を与えるかについて研究したものである。 α_1 Pi は、血管内・外における α_1 Pi の様々な生理的濃度に応じて好中球遊走能を亢進・抑制する二相性作用を有することが示された。本論文は α_1 Pi が好中球遊走能の調節を介し、生体内における炎症過程に関与している可能性を *in vitro* の実験から証明したものであり、学術上意義あるものと認める。

主論文公表誌

α_1 プロテアーゼインヒビターの好中球遊走能に与える影響—好中球リクルーメントにおける調節機序に関する考察—
炎症 第11巻 第1号
43-47頁 (平成3年1月発行)

副論文公表誌

- 1) α_1 プロテアーゼインヒビター投与による実験的ブレオマイシン肺線維症の抑制効果—形態学的検討を中心に—
呼吸 9 (11) : 1377-1382, 1990
- 2) Gold lung の1症例と文献的考察—Gold lung の線維化に関する臨床的検討—
日胸疾会誌 28 (2) : 336-343, 1990
- 3) Benign metastasizing meningioma の1症例
呼吸 9 (3) : 351-357, 1990
- 4) 保存的治療の適応と限界—外科から, 内科から
原発性肺癌—内科から
臨床外科 45 (11) : 1641-1645, 1990
- 5) 慢性呼吸不全の臨床—リハビリテーション 呼吸筋訓練
診断と治療 78 (12) : 2894-2898, 1990