an acute-phase protein

セルロプラスミンの炎症時における変動

鈴木一夫・中川秀夫・鶴藤 丞

medical topics

Changes in ceruloplasmin levels of serum and exudate in the carrageenin-induced inflammation in rats

Kazuo Suzuki • Hideo Nakagawa • Susumu Tsurufuji

ceruloplasmin (Cp) は、銅を含む plasma α_2 glycoprotein で、鉄代謝、銅の運搬・貯蔵、また銅の恒常性維持に関与している。最近、Cp は superoxide anion の scavenger であることが明らかにされ、炎症における役割が注目されている。この Cp は、ヒトやラットにおいて炎症初期にその血中レベルが増大する acute-phase reactant の一つである。

本研究では、まず炎症の実験モデルとしてラット・カラゲニン肉芽腫法を用い、血中および滲出液中の Cp レベルの変動を検討した。Cp レベルは Cp のもつ oxidase 活性を利用して測定した。炎症時における Cp の血中レベルはカラゲニン注射の 12 時間後から急激に上昇し、30 時間前後で最高値（無処理の対照群ラットの Cp レベルの約 2 倍、Cp oxidase 活性として、 $0.32 \text{ U}^{11}/\text{ml}$ ）を示し、以後しだいに減少し、5 日以後 16 日目までほぼ一定値（Cp oxidase 活性として $0.2 \text{ U}/\text{ml}$ ）となるが、対照群（Cp oxidase 活性値 $0.15 \text{ U}/\text{ml}$ ）とくらべて有意に高いレベルを維持していた。一方、滲出液中の Cp レベルはカラゲニン注射の 24 時間後までほとんど検出されなかったが、2 日目からゆっくりと上昇し、5 日以後一定値（Cp oxidase 活性値 $0.12 \text{ U}/\text{ml}$ ）を示した。血清 Cp レベルの下降に伴い、滲出液 Cp レベルが上昇することから、滲出液中の Cp は血清由来であると考えられる。

本研究では、この炎症時における Cp レベルの変動が、抗炎症性薬物の投与によって、どのような影響を受けるかについても検討した。抗炎症性薬物はプロテアーゼ・インヒビターである 1-tosylamide-2-phenylethyl chloromethyl ketone (TPCK) $20 \text{ mg}/\text{kg}$ 、ステロイド抗炎症薬の dexamethasone $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ を用い、カラゲニンと同時に空気嚢内へ投与して血中 Cp レベルを測定した。その結果、TPCK および dexamethasone で炎症時における血中 Cp レベル上昇の抑制が認められたが、TPCK と dexamethasone では、Cp レベル上昇の抑制パターンが異なっていた。TPCK による抑制は、投与 10 数時間までもっとも強く、それ以降、急激に減少した。一方 dexamethasone 投与による血中 Cp レベル上昇の抑制は、10 時間後まで認められず、以降しだいに抑制効果が強くなり、30 時間付近でもっとも抑制率が大きく、それ以後、抑制効果は減少した。以上の結果は、血中 Cp レ

ベルの変動が炎症反応の強さを反映しており、薬物による抗炎症効果の指標の一つとなりうることを示唆している。

つぎに、部分精製したラット Cp を用いて、Cp の抗炎症作用の有無を検討した。Cp の精製はラット血清および滲出液から行った。血清または滲出液の硫酸分画、Sephadex G-200 によるゲル濾過、さらに DEAE-cellulose column chromatography により行った。この部分精製 Cp (Cp oxidase 活性値 1.4 U) をラット背部に作成した空気嚢中へカラゲニンと同時に投与し、白血球の浸潤、滲出反応、肉芽組織の形成に対する影響をみた。浸潤細胞数は投与 2 および 6 時間後に、また滲出液量と肉芽組織湿重量は 4 日後に測定した。その結果、白血球浸潤や滲出液量に対する Cp 投与の効果は認められなかったが、肉芽組織湿重量は対照群（生理食塩水を Cp 溶液と同量投与）にくらべ、24% 抑制され有意な差を示した。この肉芽組織のコラーゲン量と非コラーゲン蛋白量を測定した結果、コラーゲン量には差が認められず、非コラーゲン蛋白量において 30% の低下が認められた。また、投与する Cp の総活性をかえたり、比活性の異なる Cp 溶液を用いて肉芽組織形成に対する影響を検討した結果、投与した Cp の総活性が多いほど、また Cp 溶液の比活性が高いほど肉芽組織形成をより強く抑制することが示唆された。一方、Cp の連続投与による抗炎症作用を検討した結果、肉芽組織の形成に対する抑制傾向を認めたが、対照群との間に有意な差はなかった。Cp の連続投与で、なぜ 1 回投与よりも強い抗肉芽作用があらわれないのかについては、現在のところ不明である。

Cp の抗肉芽作用の機序として、① superoxide anion の消去、② superoxide 産出を触媒する Fe (II) を Cp が触媒作用のない Fe (III) に変換し、superoxide 産出を抑制することなどが考えられる。

しかし、これらは推測にすぎず、炎症時における Cp レベル上昇の有意義の解明とともに今後の課題である。

文 献 1) Karl, H., Schosinsky, H. Peter Lehman, Myrton, F. Beeier.: Measurement of Ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by Use of o-Dianisidine dihydrochloride Clin. Chem. 20(12): 1556, 1974.

* Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University 東北大学薬学部生化学教室