グリコーゲン誘発腹膜炎マウスの 腹腔内浸出液および血液内白血球 の経時変化

粕谷恵子・山下辰久・石橋芳雄・長岡 功・
益田佳織*, 藤 治言・塩川優一**

medical topics

*Time course variation of leukocytes in peritoneal exudates
and blood of mice treated with glycogen*

Keiko Kasuya・Tatsuhisa Yamashita・Yoshio Ishibashi・
Isao Nagaoka, Kaori Masuda*, Haruaki Warabi・
Yuichi Shiokawa**

現在、炎症機構に関してさまざまな角度からの研究報告がなされており、なかでもカラゲニンをはじめとして種々の起炎剤による炎症の機序について興味ぶかい報告がなされており、起炎剤の違いにより炎症の発現機構が異なることも知られている。しかしながら、グリコーゲンを起炎剤として用いた炎症については、その発現機構に関する研究がほとんど行われていない。そこでグリコーゲン刺激による炎症の機構を解明するため、グリコーゲン誘発炎症モデルを作成し、その経時の変化を調べ、さらに各種蛋白分解酵素阻害剤および抗炎症剤を用いて、その抑制効果を検討した。

材料と方法

実験動物は、体重 25～30 g の雄の ddy 系マウスを使用し、起炎剤として 15% glucogen 溶液を用いた。この溶液 1 ml マウスに i.p 投与し、経時的に血液および腹腔内浸出液を採取し、おのおの白血球数を算定した。さらに血管透過性の指標として、浸出液中の蛋白量をビューレット法で測定した。蛋白分解酵素阻害剤および抗炎症剤は、種々の濃度の溶液 1 ml をグリコーゲン投与と同時に i.p 投与し、6 時間後における腹腔内細胞浸潤と血管透過性を測定することによりその効果を判定した。

結果と考察

(1) グリコーゲン誘発炎症の経時変化

腹腔内浸出液中の白血球数の変動は、グリコーゲン投与後 6～8 時間に PMNs のいちじるしい増加を示し、それに続いてマクロファージが、この PMNs の浸出に遅れて 8 時間前後よりわずかに増加する一方、リンパ球には有意な変化は認められなかった(図 1)。また、このときの血液中の白血球の変動は、投与 2 時間後に PMNs 数の増加が認められた。またグリコーゲン投与後 1～2 時間に顕著な血管透過性の亢進が起こっていることがわかった。これらの結果より、グリコーゲン誘発炎症では、グリコーゲン投与後 2 時間に血中の PMNs 数が増加し、6 時間後に炎症局所への PMNs の集積が起こるという急性炎症の経過をたどることがわかった。

(2) 各種蛋白分解酵素阻害剤および抗炎症剤の効果

まず、低分子プロテアーゼ阻害剤である TPCK, TLCK, モノヨードアセトアミドを用いた場合、白血球集積および血管透過性に対する抑制作用は認められず、逆にこれらの試薬によって広範囲な組織障害を引き起こしてしまい、かえって透過性が亢進してしまう結果となった。一方、ペプチド性の低分子プロテアーゼ阻害剤を用いた場合、pepstatin および leupeptin では抑制効果は認められなかったが、chymostatin では血管透過性に

図 1 time course of accumulation of WBC in the peritoneal cavity of mice treated with glycogen

表 1 effects of various protease inhibitors and anti-inflammatory drugs on glycogen-induced inflammation of mouse

	permeability	leukocyte accumulation
TPCK	—	—
TLCK	—	—
monoiodoacetamide	—	—
pepstatin	—	—
leupeptin	—	—
chymostatin	+	—
soybean trypsin inhibitor	—	—
trasylol	—	—
diphenhydramine	—	—
indomethasin	++	++
dexamethasone	++	++
colchicine	—	++

+, ++: degree of inhibition effect. —: no inhibition

において有意な抑制効果が認められた。また、高分子プロテアーゼ阻害剤である soybean trypsin inhibitor および trasylol では抑制効果は認められなかった。これらの結果から、グリコーゲン誘発炎症は、これらプロテアーゼ阻害剤の効果の違いから、カラゲニンやクロトン油による炎症とは異なる炎症プロテアーゼが関与している可能性が示唆された。さらに抗炎症剤による抑制効果を調べた場合、抗ヒスタミン剤である diphenhydramine は白血球集積および血管透過性亢進のいずれにも抑制作用を示さないが、indomethasin および dexamethasone では白血球集積および血管透過性亢進ともに有意に抑制された(表 1)。したがってグリコーゲン誘発炎症にも、プロスタグランジンが関与していることが示唆された。

グリコーゲン誘発炎症と、これら炎症抑制剤との分子レベルにおける関連性などについてはさらに詳細な研究が必要であると思われる。

* Laboratory of Physiological Chemistry, **Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine * 順天堂大学医学部生理学, 同 ** 膠原病内科学教室