クロラミンT処置モルモットにおけるエラスターゼ誘起肺気腫の発生機序

二宮 清・重松信昭*

Chloramine-T potentiate elastase-induced emphysema in guinea pigs

Kiyoshi Ninomiya・Nobuaki Shigematsu*

従来より肺気腫の発生進展因子の1つとして喫煙が重視されており、喫煙中の酸化作用を有する物質が生体内におけるエラスターゼとその阻害物質のバランスを破壊する結果、肺組織の破壊が生じるものと思われる¹⁾。われわれは、クロラミンT(酸化剤)をモルモットの生体内へ投与することで気管内注入エラスターゼによる実験肺気腫の作成が従来よりいっそう容易となる動物モデルを作成したので報告する。

方 法 (図1)

① 体重500g前後のモルモットへクロラミンT生食溶解液を週3回の間隔で腹腔内投与処置を行い、投与開始3週目に気管切開を行い、カテーテルを用いてブタ膵エラスターゼの気管内注入を行った^{1,2)}。気管内注入の7日後に屠殺し、肺の組織像標本を作成し、組織像の観察およびmean linear intercept (Lm)による平均肺胞径の計測を行った。対照として生食の腹腔内投与処置のみでエラスターゼの気管内注入を行わなかった群(4)とエラスターゼを気管内注入した群(3)をおいた。クロラミンTの腹腔内投与処置のみの群として(1)、(2)群のエラスターゼ注入を行っていない肺を用いた。

② 流血中と肺局所における蛋白分解酵素阻害物質に対するクロラミンTの作用を調べる目的で経時的に採血および気管支肺胞洗浄を行い、血清中および気管支肺胞洗浄液中のelastase inhibitory capacity (EIC), trypsin inhibitory capacity (TIC)を測定した。

③ 肺結合組織へのクロラミンTの直接作用を調べる目的で、クロラミンT腹腔内投与処置動物と生食処置群を屠殺、脱血、および気管支肺胞洗浄にて血中および肺内の蛋白分解酵素阻害物質を除いた摘出肺を基質として用い、エラスターゼを気管内注入し、一定時間後の肺組織破壊の程度を組織像およびLmによる形態計測にて観察した。

図1 experimental scheme

結果と考察

① クロラミンTの腹腔内処置群にエラスターゼの気管内注入を行った群(1)、(2)は、生食の腹腔内処置群(4)、およびエラスターゼの気管内単独注入群(3)に比し、びまん性に高度の気腫性変化と肺胞壁の破壊が認められた(図2)。Lmにて平均肺胞径の計測を行うと、クロラミンTの腹腔内処置にエラスターゼの気管内注入を行った場合のみ有意差をもって平均肺胞径の拡大が認められた(図3)。クロラミンT腹腔内処置のみの平均肺胞径は、生食処置群とのあいだに差を認めなかった。

② 血清中および気管支肺胞洗浄液中の蛋白分解酵素阻害物質の機能を示すEIC, TICは、生食の腹腔処置群を100%とすると、今回われわれの用いた量のクロラミンTでは有意の機能低下は認められなかった(図4)。

③ 摘出肺へエラスターゼの気管内注入を行い一定時間後の肺組織の組織像にて、肺組織破壊による気腫化の程度は、生食処置群に比しクロラミンT処置群においても有意の差は認められなかったことより、クロラミンTによる肺結合組織の直接的破壊作用および注入エラスターゼによる肺結合組織の破壊を助ける作用は認められなかった(data not shown)。

試験管内で α_1 アンチトリプシンのエラスターゼ結合部位にあるメチオニル残基を不活化する酸化剤クロラミ

* Research Institute for Diseases of The Chest,
Faculty of Medicine, Kyushu University 九州
大学医学部付属胸部疾患研究所

図2 左: control, 中: elastase 100 mcg, 右: chloramine-T elastase 100 mcg

図3

図4 %TIC & %EIC of serum and lung lavage chloramine-T administration
TIC: trypsin inhibitory capacity, EIC: elastase inhibitory capacity

ンTをある種の動物に投与すると血清 EIC を低下せしめることが可能であることが報告されている^{2,3}。今回われわれの用いた量のクロラミンTでは、モルモットの血清および気管支肺胞洗浄液の EIC, TIC に変化は与えないが、気管内注入エラスターゼによる実験肺気腫誘起能は増強していることより、モルモット生体内においてクロラミンTは蛋白分解酵素阻害物質以外に対して作用することでエラスターゼとその阻害物質のバランスを破壊している可能性が推測される。

文 献

- 1) Hoidal, J.R., Niewoehner, D.E.: Pathogenesis of emphysema. *Chest* 83: 679-685, 1983.
- 2) Cohen, A.B.: The Effects *in vivo* and *in vitro* of oxidative damage to purified alpha-1-antitrypsin and to the enzyme-inhibiting activity of plasma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 119: 953-960, 1979.
- 3) Abrams, W.R., Cohen, A.B., Damiano, V.V., Eliraz, A., Kimbel, P., Meranze, D.R., Weinbaum, G.: A model of decreased functional alpha-1-proteinase inhibitor; pulmonary pathology of dogs exposed to chloramine-T. *J. Clin. Invest.* 68: 1132-1139, 1981.