生化学の立場からみた肺の機能と病態

日本大学医学部第一内科

内山 照雄

BIOCHEMICAL BASIS OF LUNG FUNCTION IN HEALTH AND DISEASE

Teruo UCHIYAMA, MD

Department of Internal Medicine, Nihon University, School of Medicine, Tokyo

概要 肺の主要な機能はガス交換であるが、肺はその他にも種々の代謝機能を有していることが注目されている。肺の形態と機能の関連を理解するためには、肺の営んでいる物質代謝の立場からの検討は不可欠のものである。肺は脂質の代謝が活発であり、とくに肺表面活性物質の主成分であるリン脂質を生成して肺胞の機能を維持し、蛋白代謝は細胞の構成成分や、代謝を調節する酵素の生成の上から重要である。糖質はそれ自体の代謝よりむしろ、脂質代謝に関与し、その円滑な代謝を助ける。結合組織は肺の間質に存在し、老化や各種の病態時とくに間質性肺炎におけるコラーゲンや酸性ムコ多糖類の代謝が重要である。生理活性物質は、肺によって活性化（アンジオテンシン）、不活性化（ブラジキニン、セロトニン）をうける。プロスタグランディンはアラキドン酸から生成される。ヒスタミンは肺に多く、アレルギー反応の主役となる。これら生理活性物質は、気管支や循環に作用するのみでなく、全身のホメオスタシスの維持に働いている。このように肺は単に呼吸のみでなく、その代謝産物は肺の機能を調節し、全身の代謝にも関連している。今後種々の病態肺での代謝や、代謝異常により惹起される病態の解明など、この方面での研究の発展が期待される。本総説では、これらの肺の代謝の基礎について概説した。

I. はじめに

臓器の有する種々な機能を理解するためには、その臓器を多角的に観察しなければならない。肺という臓器を例にとつても、形態の観察にはレントゲン線所見、内視鏡による肉眼的所見、さらには病理組織学的検討などがあり、ガス交換を主体とする肺の生理学的観察には、各種の呼吸機能検査や循環機能検査が用いられている。この両者から、肺の有する機能と形態との関連が明らかにされてきた。さらに、肺の形態を保持し機能を円滑に営ませるためには、肺組織内あるいは肺外からの生化学的機構が複雑に関与していることに注目しなければならない。すなわち、肺の機能を理解するための手段として、新たに生化学的立場から

の観察が不可欠のものとなつている。この面での研究は、肺表面活性物質と関連して古くから検討されているが、他の代謝についての研究の歴史は浅く、各物質代謝の相互間の関連や病態肺における代謝の変化や意義などについては、各方面から精力的に研究されているが、なお未解決の点が多々ある。

肺のガス交換以外の機能は、非呼吸性肺機能として総括され¹⁾²⁾、肺の代謝を中心として急速に研究は進展している。本総説では、肺の各種の物質代謝について、肺組織自体の構造と機能を保持するための代謝、肺組織の代謝の全身への関与、さらには生体内の代謝物質の肺への影響などについて概説し、正常時での肺の働きや、病態肺にお

ける生化学的变化などの意義について述べる。

II. 脂質・糖質・蛋白代謝と病態

1. 脂質代謝

肺における代謝のうち、脂質代謝が最も深く検討されている。とくに肺表面活性物質(pulmonary surfactant)の主成分がリン脂質であり、dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC)の主体であることが確認されて以来、リン脂質の代謝が肺における脂質研究の中心となつている。

肺における脂質代謝に関しては、内外にすぐれた総説が多数発表されている^{3) 4) 5)}。肺における脂質の役割として、まず脂肪酸が肺でのエネルギー源として利用されること、リン脂質が細胞膜の構成成分であること、肺表面活性物質が肺で産生されること、C₂₀の不飽和脂肪酸からプロスタグランディンが生成されることなどが重要な機能である。

(1) 肺のリン脂質

腸から吸収された脂質は、C₁₀₋₁₂以下の脂肪酸は門脈を経て肝に入り代謝される。これ以上の脂肪酸はカイロミクロンとしてリンパ液中に入る。肺に達したカイロミクロンや肝由来のリポ蛋白は、肺の血管内皮細胞に存在するlipoprotein lipaseにより水解され脂肪酸を遊離し、脂肪酸は細胞内に取りこまれリン脂質生成の材料となる。

リン脂質の生成は、主としてII型肺胞上皮細胞で行なわれる。Kikkawa⁶⁾は、II型肺胞上皮細胞を分離して、DPPCの産生細胞であることを証明している。肺表面活性物質の脂質組成は、ラメラ封入体のそれと類似することから、Gil⁷⁾は肺組織ホモジネートの蔗糖密度勾配分画の結果から、肺表面活性物質はラメラ封入体由来であり、そこに蓄えられ、分泌されるものであるとしている。肺組織のリン脂質の組成については、大野³⁾の成績を表1に示す。肺組織の脂質の約1/2はPCであり、肺胞洗浄液では約70%がPCでしめられる。PCにおいて、diglycerideの1位・2位とも飽和脂肪酸である分子種の最も多く、とくに1, 2位ともにパルミチン酸である場合すなわちDPPCが最も多く、全飽和脂肪酸の約90%をしめている。

PCの生成については二つの経路がある。① CDP-choline→phosphatidyl choline (Kennedy経路)、②phosphatidylethanolamine→phosphatidylcholine (Greenberg経路)である。肺では主として①の経路が主体であり、②の経路の関与は少ない。リン脂質の代謝経路を図1に示す。glycerolはglycerol-3-phosphateから誘導される。この1位と2位に脂肪酸が入りphosphatidic acidとなる。これはさらにdiglycerideに変る。これにCDP-cholineが反応してPCが生成される。これが①の

表1. 肺のリン脂質組成 (%)

名 称	略 称	略 号	ヒト ⁵⁾	肺 組 織			肺胞洗浄液	
				ラット ¹⁾	ラット ³⁾	ブタ ²⁾	ラット ³⁾	ブタ ²⁾
phosphatidyl-choline	PC	diacyl-GPC	47.5	44.9	52.3	49.0	68.4	78.9
phosphatidyl-ethanolamine	PE	diacyl-GPE	17.5	22.2	19.2	36.0	6.4	8.3
phosphatidyl-serine	PS	diacyl-GPS	7.0	9.0	5.4	*	3.8	*
phosphatidyl-inositol	PI	diacyl-GPI	3.2	3.9	5.4	*	2.5	3.9
phosphatidic acid	PA	diacyl-GP	0.5	0.3	—	—	—	—
cardiolipin	CL	(diacyl-GP) ₂ G	1.0	1.1	4.2	1.5	4.9	—
phosphatidyl-glycerol	PG	diacyl-GPG	2.5	2.2	2.2	0.75	3.3	2.3
lyso-bis-phosphatidic acid	lyso-bis-PA	(monoacyl-G) ₂ P	1.5	0.3	2.3	0.75	5.1	1.8
lyso-phosphatidyl-choline	lyso-PC	monoacyl-GPC	2.0	1.3	1.2	trace	1.8	0.6
lyso-phosphatidyl-ethanolamine	lyso-PE	monoacyl-GPE	0.6	<0.5	—	*	—	0.9
sphingomyelin	SM	ceramide-PC	11.1	10.0	7.6	12.0	3.8	3.2
plasmalogen			—		(10)	(12)	(trace)	(1.4)

[注] 肺のplasmalogenはほとんどすべて1-alkenyl-2-acyl-GPEである。PEの欄の数字より()内の数字を差し引いた値が真のdiacyl-GPEの%を示す。*の数字は他の*のリン脂質を含めた総和である。☆はlyso-bisphosphatidic acidではなく、cardiolipinによく似た脂肪酸組成を示し、TLCでより高いRf値を示す脂質である。

(大野公吉ら³⁾)

図 1. 肺のリン脂質合成経路

1 phosphatidate phosphatase. 2 choline kinase. 3 phosphorylcholine cytidyltransferase. 4 CDP-choline : diglyceride cholinephosphotransferase. 5 methyltransferase. 6 acyl-CoA : lysolecithine acyltransferase. 7 lysolecithine : lysolecithine acyltransferase.

CDP-choline経路 (Kennedy経路) である. phosphatidylethanolamine (PE) にメチル基が転移されてPCが生成される経路は, Greenberg経路と呼ばれている. ①の経路で生成されるPCは1位, 2位ともにパルミチン酸であるDPPCが最も多いが, 2位に不飽和脂肪酸をもつ分子種も生成される. これはphospholipase A₂により2位の不飽和脂肪酸が失われ, lysolecithinとなり, さらにacyl-CoAより飽和脂肪酸を受けとり, DPPCができる (Lands経路)⁸⁾である. 第4の経路はMarinetti経路⁹⁾と呼ばれるもので, 2分子の飽和lysolecithinから1分子の飽和lecithinが生成される. この経路は肝で見いだされていたが, 活性が低いためあまり重視されていなかった. 大野³⁾は, Marinetti酵素を精製し, 肺のDPPC生成に重要な関与をしていることを明らかにした.

このようにして生成されたDPPCは肺胞腔内に分泌され, 表面活性物質として肺の機能の維持に重要な働きを示すものである.

(2) 肺表面活性物質と病態

肺表面活性物質は, 肺胞の表面を被い表面張力を低下させることによって肺胞の虚脱を防いでいる. 肺表面活性物質の役割についてPattle¹⁰⁾, Clement¹¹⁾をはじめとして多くの総説が発表されている. 肺表面活性物質は脂質と蛋白の複合体と考えられ, 脂質の80%はリン脂質によつて占めら

れている. リン脂質の組成はDPPCの最も多いことは前に述べた. 蛋白質に関しては, King¹²⁾が密度勾配によつて蛋白部分 (apoprotein) を分離精製した. その結果, IgGのsubunit, アルブミンの他に分子量34000のapoproteinを分離し, これが肺表面活性物質にのみ含まれる特有な蛋白質であることを見出した. この蛋白質をマーカーとして利用することにより, 表面活性物質の細胞内局在, 分泌の機構, さらに肺表面活性物質の生成などが明らかにされる可能性を有する.

肺表面活性物質の生成障害として, 新生児呼吸窮迫症 (IRDS) がある. 胎児肺の総PC量は胎生5, 6月までは増加を示さないが, 7カ月から増加を示し, 肺胞腔に分泌しはじめ, これが羊水に移行する. PCの生成に関与する酵素は在胎日数とともに活性が上昇する. Oldenborg¹³⁾は, マウス胎児肺ではcholine phosphotransferase活性は在胎90%に最高を示し, 以後下降するが, その頃からlysolecithin-lysolecithin transferase活性が急速に増加して不飽和PCを飽和PCに変換している. 出生前にIRDSを予知する方法として, Gluck¹⁴⁾は羊水中のPCとsphingomyelinを測定し, 胎生末期にはPC/sphingo比の増加を認めている. しかし藤原⁴⁾は, 胎児肺の成熟度の指標としては, 胎児由来の肺表面活性物質そのものを測定する方がすぐれているとして, 羊水中の表面活性

物質を密度勾配法で分離した。その結果、正常では在胎35週頃から急激に増加しているのに対し、IRDSではすべて低値を示したと述べている。羊水中には、肺表面活性物質中の蛋白成分であるapoproteinも見出され、在胎後期より増加するとされている¹⁵⁾。

肺胞蛋白症は、肺胞内にPAS陽性の蛋白様物質の充満している病態であるが、その原因は明らかでない。肺胞内の物質はDPPCを含むために、肺表面活性物質の過剰生産によると考えられたこともあるが、この物質には表面活性作用はみられないことや、気道肺胞洗浄液中にglycopeptide¹⁶⁾や肺胞Ⅱ型細胞由来のラメラ封入体をもとめたこと¹⁷⁾から、肺胞の浄化作用の欠落によるものと考えられている。Buechnerら¹⁸⁾は、珪肺症に本症の合併した4例を報告し、silicoproteinosisとして本症と珪肺症の関連を示唆している。さらにHudsonら¹⁹⁾は、本症が13年後に間質性肺炎の病像を示して死亡した症例を報告し、本症が間質性肺線維症の経過の一つの病態である可能性を推論している。岡安²⁰⁾は珪酸を主成分とする消火剤の吸入により発生した肺胞蛋白症の1例を報告している。

その他脂質代謝に関連する病態として、成人の呼吸窮迫症候群、酸素中毒、移植肺、体外循環など肺表面活性物質と関連して検討されている。物異な脂質成分の蓄積する病態としてNeimann-Pick病 (Sphingomyelinosis), Gaucher病 (cerebrosidosis) などがある。

2. 糖質代謝

肺における糖質代謝は、脂質代謝と関連して検討されている。リン脂質の構成成分であるglycerolはグルコースの代謝により生成されるものであり、細胞内での脂肪酸の合成はCoAの関与が重要である。これらが糖質と脂質の代謝の接点となつている。

グルコースの肺組織へのとり込みは、Levy²¹⁾, Yeagerら²²⁾により検討されている(表2)。グルコースは乳酸への変換が最も多く、29.4~40%のとり込みを示している。アミノ酸への変換や蛋白

表2. グルコースの肺組織へのとり込み

	Yeager and Massaro(rabbit)	Levy (rat)
Glucose uptake umol/g·h wet wt	10.2	19.8
Distribution of radioactivity from U-(¹⁴ C)glucose(%)		
CO ₂	19.0	23
Lactate	29.7	40
Lipid	4.4	5
Amino acid	—	9
Glycogen	—	1
Protein	1.4	2
Nucleic acid	0.4	—
Total	54.9	80
Isotope recovery(%)	84	89
Calculated pentose pathway activity (% of glucose uptake)	3.8	4.2

(Levy²¹⁾, Yeager, et al²²⁾)

へのとり込みは1/10程度である。脂質へのとり込みは5%程度であるが、その70~80%はリン脂質であり主体はPCである²³⁾。PCの成分であるglycerolの主体はグルコースに由来するものであり、血流からそのままの形で吸収される量は極めて少ない²⁴⁾。すなわち、glucose→glucose-6-P→fructose-1,6-P→glyceraldehyde-3-P→glycerol-Pとなり、さらにphosphatidic acidを経てPCへの経路へと進む。

ブドウ糖からacetyl CoAを経て脂肪酸生成の経路もある。しかし、PCの生合成に用いられる脂肪酸は、この経路によるものは少ない。肺ではpentose pathwayが活発であり、これはNADPHの産生と関連して脂質代謝に重要である。肺表面活性物質の成分として最も主要な脂肪酸であるパルミチン酸の大部分は、血流からとり込まれるが、しかし肺では、他の脂肪酸からパルミチン酸への変換することも可能であるという²⁵⁾。

脂肪酸の合成酵素は二つある²⁶⁾。① acetyl CoA carboxylase: $\text{CoA} + \text{ATP} + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{malonyl CoA} + \text{ADP} + \text{Pi}$ 。② fatty acid synthetase: $\text{acetyl CoA} + 7 \text{ malonyl CoA} + 14 \text{ NADPH} + 14 \text{ H}^+ \rightarrow \text{palmitic acid} + 8 \text{ CoA} + 14 \text{ NADPH}^+ + 7 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O}$ 。

以上、肺における糖質代謝を要約すると、グルコースはリン脂質の生成に関与するglycerophos-

phate, 脂肪酸の生成 に対するacetyl CoAとともに, エネルギー産生系やNADPHの産生 の 中心的役割を示している点が重要である。

3. 蛋白代謝

肺における蛋白代謝は, きわめて重要な意義を有しながらその検討は少ない. 蛋白質は細胞の構成成分であり, また各種の代謝を円滑に行なわせる酵素も言うまでもなく蛋白質である. 肺においては, 肺胞機能の維持に必須な肺表面活性物質の成分としてのapoproteinの生成, 結合組織成分のコラーゲン, エラスチン, さらに各種のreceptorやangiotensin converting enzymeの生成, 種々の物質代謝に働く酵素など, 正常ならびに病態肺における蛋白代謝の検討は, 今後ますます重要なものとなるであろう. 本項では肺における蛋白・核酸の合成能についての基礎的検討についてのべる.

肺における蛋白代謝に関する研究は少なく, Massaroら²⁷⁾²⁸⁾の一連の研究やFitschen²⁹⁾のcell-free systemにおける検討, 小川³⁰⁾, 奥田³¹⁾の肺における蛋白・核酸代謝についての検討がある.

細胞核内には, 遺伝情報を伝えるクロマチンの成分としてDNAがある. DNAのbaseの配列を読みながらDNAと同じ組織(ただしthyminのかわりにuracil)のmRNAが形成される. mRNAはribosomeに到達し, そこにaminoacyl-tRNAがmRNAの対応する部位に到達して, 運ばれたアミノ酸はpeptideの長い鎖をつくる. このようにDNAの情報はRNAに伝わり, さらにアミノ酸の一定の配列によつて蛋白質の構造が決定される.

肺組織における核酸合成系の検討では, 奥田³¹⁾は¹⁴C-オロトン酸をラットに投与した後の肺DNA・RNAへのとり込みを測定し, DNAの比活性は, 肺では対照とした肝と差はないが, RNAへのとり込みは肝で著しい(図2)ことから, 肺のRNA合成は肝に比して代謝廻転は低いことをみとめた. 小川³⁰⁾は肺における蛋白合成能を検討した. ¹⁴C-ロイシンのラット肺の核・細胞質の蛋白質へのとり込みを測定し(図3), 酸可溶性分画ではすでに

図2. ¹⁴C-otic acidの肺および肝の核・細胞質のRNAへのとり込み

図3. ¹⁴C-leucineの肺および肝の酸可溶性分画・蛋白分画へのとり込み

5分後に, 対照の肝と同程度の放射活性をみとめた. 蛋白へのとり込みは, 肺では30分後には肝の1/3のとり込みを示し, 以後徐々に増加するが, 肝では肺と異なつたパターンを示している. すなわち, 肺における蛋白合成能が証明された. cell-free systemを用いたin vitroにおける蛋白合成系でも100000×g上清およびpH 5 enzymeにより, precursorのmicrosomal proteinへのとり込みを認め, さらにpoly Uによるphenylalanineのmicrosomal proteinへのとり込みも, 肝に比して低値ではあるが, 肺で認められた. CCl₄による肝障害時には, 肺における蛋白合成能は正常と差はなく, 肺の蛋白合成能は肝のそれを代償する程のも

のではない。

以上の結果から、肺には蛋白合成能を有することが当然のことながら証明された。これが肺における structural protein, 各種の酵素などの生成の基礎となる。

ヒトの血清の α_1 -gl分画中に α_1 -antitrypsin (α_1 -AT)が存在しているが、 α_1 -ATの欠乏と肺気腫発生との関連がLaurell and Erikson³²⁾によつて報告されている。慢性閉塞性肺疾患々者のうち、同型接合 α_1 -AT欠乏の頻度は1~10%と言われている。 α_1 -AT欠乏による肺気腫には遺伝的背景があり、30~40才台の比較的若年者にみられ、男女差は少ない。肺組織では蛋白分解酵素に対するinhibitorは少なく、血中での α_1 -ATの欠乏の影響を受けやすく、とくに喫煙や呼吸器感染症などでは α_1 -AT欠乏による蛋白分解の促進が推定される。Ward and Talmo³³⁾は、 α_1 -AT欠乏者では血中のchemotactic factor inhibitorが少なく、従つて炎症巣に集まつた顆粒球やマクロファージからの多量の蛋白分解酵素によつて肺胞壁の破壊がおきやすいと述べている。

肺における蛋白分解として知られているものに線維素分解作用がある。肺にはplasminogen activatorを有し、肺塞栓症時に血管内皮細胞より血中に遊出して線維素溶解に働らく。肺はまた血液凝固に働らくthromboplastinも多量に含んでいる。組織thromboplastinはlipoproteinからなり、細胞の膜成分に存在し、血管内皮の損傷後に遊出し外因性凝固因子として凝固系に働らく。このように、肺は血液凝固系と線溶系の両面を有し、さらにヘパリンによる抗凝固作用、plasminによるkininの遊離と血管透過性の影響など複雑に関連している。

III. 結合組織代謝と病態

結合組織は、線維成分としてはコラーゲン(collagen)およびエラスチン(elastin)、基質は酸性ムコ多糖体(glycosaminoglycan, GAG)が主体である。これらの生成や意義と関連する病態について述べる。

1. 膠原線維

膠原線維はコラーゲンから成る。コラーゲンの基本単位はtropocollagenで、これは約1000コのアミノ酸よりなるpeptideの鎖(α 鎖)が3本らせん状に巻き合つて形成され、長さ3000Å、直径15Åの分子である。このpeptideの鎖は線維芽細胞中で形成される。peptideのアミノ酸配列は-Gly-X-Y-の配列の反復であり、従つてグリシンはアミノ酸量の1/3を占める。プロリン(Pro)はXの位置に、ヒドロキシプロリン(Hyp)はYの位置にある。Yの位置のリジン(Lys)はヒドロキシリジン(Hyl)に変化することもある。ProやLysの水酸化を受ける前のpeptideはprocollagenといわれ、tropocollagenはPro, LysがそれぞれHyp, Hylに変化したものである。Hylの水酸基にはガラクトース(gal)またはガラクトシールグルコース(gal-glc)などの糖鎖がつく。糖鎖のついた後に3本鎖のpeptideは細胞外に放出される。LysあるいはHylのアミノ酸はlysyl oxidaseにより脱アミノ化され、アルデヒド基に変化する。このアルデヒドは、他の鎖のLys又はHylのアミノ基と反応してSchiff塩基($-N=C-$)をつくり、 α 鎖間の架橋形成ができる。またアルデヒド基同士が反応してアルドール縮合し、さらに強固な架橋の形成される。

Tropocollagenは、 α 鎖のアミノ酸配列の差異により四つのタイプに分けられる^{34) 35)}。type Iは α_1 (I)鎖2本と α_2 鎖1本からなり $[\alpha_1(I)]_2\alpha_2$ で表わす。結合組織内に最も広く存在し、肺胞間質、気管支、血管壁などに存在している。type II $[\alpha_1(II)]_3$ は $\alpha_1(II)$ が3本からなり、気管・気管支の軟骨組織にみられ、chondroblastから生成される。type III $[\alpha_1(III)]_3$ はcysteineを含むという特徴を有し、ルーチンの方法では抽出は困難である。しかし胎児肺にはこの型が多いという。type IV $[\alpha_1(IV)]_3$ は基底膜に存在している。

肺は加齢に伴い機能上の変化の現れることは知られているが、肺のコラーゲン量は必ずしも変

化はみられず、肺気腫でも量的変化はみられない³⁶⁾。一般に加齢による架橋形成の増加が種々の臓器で認められているが、肺では架橋形成の増加は直接には証明されていない。penicillamineはコラーゲン・エラスチンの架橋形成を阻害するため、penicillamin投与後のコンプライアンスや肺活量の増加は³⁷⁾、やはり架橋形成が関与していたと見るべきであろう。しかし、架橋形成を阻害する β -amino-propionitril (β -APN) を成熟ラットに投与した際に、肺ではallysine量の変化も、肺機能上の変化もみられなかつたとの報告もある³⁸⁾。これは、 β -APNは幼若ラット肺では架橋形成を抑制することから、すでに架橋形成が完成された段階では効果を現わし難いものと考えられる。肺線維症では、肺組織重量当りのコラーゲン量は増加していない³⁹⁾。この理由は、実際にコラーゲンの量は増加しているのであろうが、蛋白量も増加しているので相対的なコラーゲンの増加はみられないことや、コラーゲンの増加は局所的なものであることなどが考えられる。従つて、本症の肺機能上の変化は、コラーゲンの絶対量の増加というよりもむしろコラーゲン以外の結合組織成分の増加や、細胞成分の増加によるものと考えられる。

2. 弾力線維

エラスチンを主成分とし、アミノ酸組織はコラーゲンとは異なる。Hypは少なく、グリシン、バリン、アラニンが多く、分子内・分子間の架橋形成が多く網目状構造を示す。Hylは含まれていない。架橋形式はデスモン、イソデスモン、リジノノルロイシンの関与している。もう一つの成分であるmicrofibrilは、直径110Åの管状構造を示し、エラスチンは無構造でmicrofibrilの間を満している。その組成はヘクソース、システイン、メチオニン、大量のアスパラギン酸、グルタミン酸を含んでいる。

加齢によるエラスチンの変化は、重量法では増加がみとめられている。これは、無機物が残渣に含まれていることによる⁴⁰⁾。コラーゲン/エラスチン比は加齢に伴つて減少する。エラスチンの増

加は胸膜でもみとめられ、加齢によるコラーゲン/エラスチン比の減少がみられる。

3. グリコサミノグリカン (GAG)

結合組織の基質は酸性ムコ多糖体、間質液、非コラーゲン蛋白、糖蛋白などである。その主体はGAGである。GAGはhexosamineとuronic acidからなり、糖側鎖が蛋白のserineあるいはthreonine残基にXyl-Galを介して結合している。hexoseとしてglucosamineを含むglucosaminoglycan (ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン)、galactosaminを含むgalactosaminoglycan (コンドロイチン硫酸A・C、デルマタン硫酸) などがある。

GAGは、ウシ肺の成績では乾燥重量当り0.6%を示す。その内訳はヒアルロン酸7.3%、ヘパラン硫酸33%、コンドロイチン硫酸14%、デルマタン硫酸21%、ヘパリン20%であるという。胸膜も同じ組成であるが、デルマタン硫酸の量が多い⁴¹⁾。

GAGの生成には多くの細胞が関与している。肥満細胞からはヘパリンとヒアルロン酸、線維芽細胞からはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、内皮細胞からはヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸が生成される。

4. 結合組織と関連する病態

肺の結合組織に関連した病態としては、びまん性間質性肺炎ないし肺線維症が最も重要である。原因の明らかな間質性肺炎として、職業性、医原性、弱毒菌・ウイルス感染、膠原病などがあげられるが、原因不明の間質性肺炎(diffuse interstitial fibrosing pneumonitis, DIFP) が現在最も注目されている。前にのべた肺線維症にみられたコラーゲンの増加は、病態の結果であり原因ではない。DIFPの原因は明らかではないが、血清 γ -glの増加、リウマチ因子の高値、抗核抗体陽性などの所見とともに、肺胞壁への γ -glや補体の沈着などから、本症の発生に免疫学的機序の関与が考えられ、さらに蛍光抗体法による検索から、本症がimmune complex diseaseである可能性も論じら

れている⁴²⁾。しかし、線維化の機序を明らかにするためには、さらに結合組織を中心とした詳細な生化学的検討、生化学所見と形態学的変化との関連など広範囲にわたる研究を要する。GAGの変化は、今野ら⁴³⁾はデルマタン硫酸の増加を認め、Freund's adjuvantによる実験肺線維症でもヒアルロン酸の低下とデルマタン硫酸の増加をみている⁴⁴⁾。これは肝硬変症の場合にデルマタン硫酸が増加するのと同じ所見である。その他の病態として、炎症ではヒアルロン酸とヘパラン硫酸の増加⁴⁵⁾、珪肺と接触した線維芽細胞ではヒアルロン酸の増加がみられている⁴⁶⁾。

IV. 生理活性物質

血液が肺を循環する間に、血液中の生理活性物質のあるものは代謝され、あるものは酵素作用をうけて活性化される。またあるものは肺から血中に放出される。すなわち肺は血中の生理活性物質を調節する働きを有していることから、肺を一つの代謝臓器 (metabolic organ) とみなすこともできる⁴⁷⁾。以下順に概説する。

1. アンジオテンシン (angiotensin)

腎の旁糸球体装置から分泌されたレニン⁴⁸⁾は、血清中の α_2 グロブリン分画に存在するレニン基質 (アンジオテンシノーゲン) に作用し、leucyl-leucyl結合が切れて、アミノ酸10コのアンジオテンシン I (A I) が形成される (図4)。A I は、アンジオテンシン I 変換酵素 (converting enzyme) によつて、C末端からHis-Leuのdipeptideが遊離し、活性形のアンジオテンシン II (A II) に変換さ

れる。A II は末梢血管の収縮による昇圧作用と、副腎皮質を刺激してアルドステロンを分泌する作用を有する。

アンジオテンシン変換酵素は血中に見いだされ、子宮以外の臓器に広く分布していることから、A I からA II への変換は場所を選ばず、血中で行なわれていると考えられていたが、NgおよびVane⁴⁹⁾らはアンジオテンシンを大動脈と静脈内に投与した場合の昇圧反応の相異から、この変換は肺においておこり、A I の80%が肺循環を通過することによりA II に変換されることを示した。肺における変換率は実験動物の種類によつて、また研究者により異なり、10~80%と報告されている。この変換率の差異は、実験条件の相異による。A I を大量に肺動脈に注入した動合には、carboxypeptidaseの作用によりC末端よりアミノ酸が一つ切れて、Leuが肺静脈血中に現れ⁴⁹⁾、Leuが切れたnonapeptideが見出される。そのために変換酵素は作用せず変換率は低下する。A I 変換酵素の局在について、Bakhle⁵⁰⁾は、本酵素が膜結合性酵素であることをみとめ、肺血管内皮細胞表面に存在することを推定したが、Sander⁵¹⁾、Ryan⁵²⁾も血管内皮細胞の局在をみとめている。

2. プロスタグランディン (prostaglandin)

プロスタグランディン (PG) は、C₂₀の不飽和脂肪酸から誘導される。基本型は図5のように1コのcyclopentan核に2本の側鎖が互にトランス位についた炭素数20コのモノカルボン酸でprosta-noic acidと呼ばれる。この基本型に二重結合、

図4. アンジオテンシンの代謝機序

図5. プロスタグランディンの基本構造と各群の構造の特徴

水酸基、ケト基が導入され、種々の型に分かれる。すべてに共通にC-13とC-14の間の二重結合と、C-15の水酸基をもち、cyclopentan核の差異によりPGはA・B・E・Fに分かれる。さらに二重結合の数により例えばE₁, E₂, E₃のように示される。

PGは、当初前立腺や精液から抽出され、その後肺・脳・腎・甲状腺・脾・虹彩などの生体各組織に分布していることが分かった。肺にはPGFが多く、³H-アラキドン酸をモルモットのホモジネートとincubateすると、約10%はPGに転換し、その大半はPGF₂αで、一部はPGE₂であるという⁵³⁾。PGF₂αは気道を穹縮し、PGE₂は拡張する。この作用は動物の種類によっても、また投与法によっても作用の強さは異なる。

PGは、肺組織に含まれている量より、肺からreleaseされる量が非常に多いことから、releaseされる際に生合成されると考えられている。アナフィラキシーの際や、ブラジキニン、セロトニン、フォスホリパーゼAなどによつて肺から放出されるが、さらに過伸展や過換気などの物理的刺激によつても放出される。アナフィラキシーの際には、PGの他にヒスタミンとともにrabbit aorta contracting substance (RCS) が放出される。

PGは血漿や脳などではほとんど代謝されないが、腎や肺では代謝され、とくに肺ではE₁, E₂, F₂αの90~95%が不活性化される⁵⁴⁾。肺で行なわれるPGの代謝は、① C-15の水酸基の脱水素、②

C-13の二重結合の飽和で、これによつて不活性化される。肝では側鎖のβ酸化、ω酸化がおこるといふ。

Samuelsson⁵⁵⁾は、ヒツジ精囊のミクロソーム分画とアラキドン酸との反応生成物から、環状peroxideをもつPG類縁体を分離し、PGG₂およびPGH₂と名づけた。これは強い血小板凝集作用を有する。最近PGG₂の代謝産物としてtromboxane A₂ (TXA₂) が見出され⁶⁰⁾、血小板や肺で生合成され、血小板の凝集とともに大動脈を強く収縮し、RCSの主成分と考えられる。Vaneら⁵⁷⁾らは、PGG₂およびPGH₂をウサギまたはブタ大動脈のmicrosomeと反応させて、PGX (prostacyclin) を分離した。これは強い血小板凝集阻止作用を示す。

以上のようにPGの肺における代謝について述べた。肺における種々な病態時におけるPGの役割りを考える時に、環状peroxideをもつPGや、PGX・TXの作用を重視すべきである。これらはPGよりも著しく強力な作用を有することから、従来までのPGの作用にどのように影響を与えていたのか、重要かつ興味ある問題を提起している。

3. ブラディキニン (bradykinin)

ブラディキニン (BK) は、生体内でkallikreinによつて血漿中のα₂グロブリン分画にあるkininogenから生成される。平滑筋収縮作用、血圧降下作用、毛細管透過性亢進、疼痛の発生などの作用を示す。BKは肺を1回通過する間に、約80%が不活性化されるという⁵⁸⁾。

BKは、図6に示すようにcarboxypeptidase N (kininase I) によつてC末端からアミノ酸が1コ切れ、生理活性を失なう。またcarboxydipeptidase (kininase II) によつてC末端からアミノ酸2コが遊離され、不活性化される⁵⁹⁾。肺におけるBKの

図6. ブラディキニンの代謝機構

不活性化はkininase IIによるものであり、前述のアンジオテンシンI変換酵素もkininase IIと同じくC末端からアミノ酸2コを遊離する、carbodi-peptidaseであることから、NgおよびVane⁶⁰⁾は、肺における両酵素は同一のものであると推論した。

肺はA Iを活性化してA IIに変換して昇圧に働き、同時に降圧系のBKを不活性化するために、肺は全体として昇圧に働く臓器であると言える。

4. アミン類

1) セロトニン, 5-hydroxytryptamine (5-HT)

5-HTは、*l*-tryptophanから生成され、肺血管収縮、血管透過性亢進、気管支筋収縮作用などを有する。5-HTはmonoamine oxidase (MAO) によつて代謝され、5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) となる。

5-HIは、門脈内に投与されると20~80%は肝で不活性化され、さらに残りは肺で代謝され不活性化される。肺の灌流実験でも、肺を1回通過する間に98%が不活性化される⁶¹⁾。すなわち、5-HTの不活性化は肝より肺の方が作用が強い。この不活性化の局在は、肺の血管内皮細胞であると考えられる。5-HTの新しい代謝経路が平田・早石⁶²⁾などによつて見出された。5-HTはindoleamine 2, 3-dioxygenaseによつて5-hydroxyformylkynurenamineとなり、さらにformamidaseによつて5-hydroxykynurenamine (5-HK) となる。肺におけるこの経路の意義は、未だ十分に解明されていないが、5-HTの拮抗物質と考えられ、5-HTと関連してその作用が重視されつつある。

2) ヒスタミン (histamine)

肺には多量のヒスタミンが含まれており、その産生は肥満細胞に由来する。ヒスタミンは、histidineのdecarboxylationにより産生され、diamine oxidaseによる脱アミノ作用およびhistamine-N-methyltransferaseによるmethylationにより不活性化される。これらの酵素は肺に存在するが、肺の灌流実験ではヒスタミンの不活性化はみられない⁶³⁾。しかしホモジネートでは不活性化され

る⁶⁴⁾。この差異は、ヒスタミンの細胞内へのとり込みの抑制や、酵素の局在場所による影響などに起因すると考えられる。

肥満細胞表面に存在するIgE抗体とアレルゲンの結合による抗原抗体反応の結果、SRS-A (slow reacting substance in anaphylaxis) やヒスタミンが遊離・放出される。このSRS-Aやヒスタミンの遊離は、cyclic AMPレベルが高まると抑制される。adenyl cyclaseを活性化するisoproterenolやphosphodiesteraseを抑制するtheophyllineによつてcyclic AMPを高めることにより、SRS-Aやヒスタミンの遊離が抑制される。

3) カテコラミン (catecholamines)

静注されたアドレナリンは、肺循環によつて肺組織にとり込まれることはなく、肺をそのまま通過する。ノルアドレナリンは30%が肺にとり込まれる⁶⁵⁾。とり込まれたノルアドレナリンは、MAOやCOMT (catechol-O-methyltransferase) による脱アミノ作用やメチル化作用により代謝される。

肺における生理活性物質について述べた。これら血管作用物質は、灌流実験やホモジネートによる実験など、実験方法によつて代謝過程が異なり、また実験動物によつて作用が異なることもある。従つて、その結果を直ちにヒトに適用するには問題がある。しかし種々な病態における意義や代謝過程の追求により、病態との関連の解明が期待される。

V. 肺の防御機構

呼吸器系の防御機構は、気道の流体力学的汙過作用や、線毛上皮による異物の排除などの物理的機構、神経反射による神経学的機構、肺胞マクロファージによる食食・殺菌作用、生化学的機構などが重要である。ここではマクロファージの生化学的と、生化学的防御機構についてのべる。

1. 肺胞マクロファージ (Mφ)

肺胞Mφは、大部分は単球由来の細胞であるが、一部はII型肺胞上皮に由来する。肺胞Mφは、外気に直接接する肺胞内に存在して常に外来刺激を

受けているために、lysosomeの諸酵素活性が高いと考えられている。Mφは、細菌、粒子状異物、老廃自己細胞などをとり込み、lysosomeに含まれる加水分解酵素により分解する。lysosomal enzymeは、acid phosphatase, acid RNase, acid DNase, β -glucuronidase, lysozyme, arylsulfatase, lipase, cathepsin, collagenase, elastaseなどがあり、これらの酵素は異物のとり込みにより形成されたphagosome内に放出され異物を処理する。すなわちMφは、肺胞にとり込まれた異物や細菌を処理する最も重要な機構である。肺胞Mφ中にとり込まれた細菌の処理が不完全であれば、肺胞Mφは線毛上皮の輸送機構によつて排除される。Mφの食・殺菌能力は、低酸素、 O_3 、 NO_2 、飲酒、タバコなどによつて低下する。

Mφにとり込まれた異物が抗原性を有している場合には、有効な抗原刺激へと変化させ、免疫応答が進行してくる。

肺胞Mφの機能は腹腔Mφほど明らかにされていないが、生化学的あるいは免疫学的に新しい知見が続々と発表され、その意義はますます重要視されてきている。そして、従来まで病因の明らかでなかった病態のこの面からの解明が期待されている。

2. 生化学的防御機構

肺組織の障害によつて、形態学的変化に伴う生化学的異常が惹起される。生じた生化学的变化に対応して、肺組織はその変化に拮抗し、あるいは阻害するような反応や、代謝産物を分解するような機構が当然働いてくる。

肺に変化をきたす病態として、高濃度 O_2 吸入、 O_3 曝露、放射線障害、ブレオマイシンその他の薬剤による障害など、遊離基の作用として説明されている。それに対して肺は遊離基の発生を防ぐような機序が働いている。遊離基としては、活性化された酸素や、活性酸素による脂質過酸化反応の結果生成される過酸化脂質がある。脂質過酸化の抑制にはtocopherolが、生成された過酸化脂質の分解にはglutathion peroxidaseが作用し、過酸

図7. 脂質過酸化による遊離基連鎖反応

化脂質の生成や、これによる障害を防ぐ機序が働く。

過酸化脂質は、多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の過酸化によつて生ずる物質である。生体膜を構成するPUFAの過酸化によつて生じたラジカルは細胞膜を障害し、各組織の代謝機能を低下させる。

不飽和脂肪酸の酸化は、2重結合に隣接するメチレン基からの水素の引き抜きにはじまる (図7)。次にこの結果生じたラジカルは分子状の酸素が結合してperoxiradical ($R-OO\cdot$) を生じる。このラジカルは他の分子から水素を引きぬき、hydroperoxide ($R-OOH$) となり、他方新たなラジカル ($R\cdot$) をつくり連鎖反応が進行する。

脂質過酸化反応は、 Fe^{++} 、Vit Cなどによつて促進される非酵素学反応と、NADPHと共役して Fe^{++} によつて促進される酵素反応がある。microsome (micro.) では、膜を構成するリン脂質に含まれる不飽和脂肪酸が特異的に過酸化をうけ、その結果酵素蛋白が変性をうけ電子伝達系が障害される。mitochondria (mit.) でも同様に脂質過酸化反応がおこるが、 Fe^{++} 、Vit C、によつて促進され、NADPHの関与は少ない。lysosomeにおいては、膜の脂質含有量が少ないことより、micro. やmit. より過酸化反応は弱い。lysosome膜の破壊により、含まれる加水分解酵素が遊出して細胞を障害する⁶⁶⁾。内山⁶⁷⁾⁶⁸⁾は、肺組織より分離したmicro. およびmit. を用いて、in vitroでの Fe^{++} 、Vit. C、NADPHなどの過酸化促進物質による脂質過酸化反応を行ない、同様の促進効果を与えている。

脂質過酸化の抑制物質としてVit Eがある。し

図8. 過酸化脂質の生成と代謝経路

かし一度生じた過酸化脂質はglutathione peroxidase (GSH pex) により分解される。すなわち、 $\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{ROH} + \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O}$ の反応が成立する。この反応にはglutathione reductase (GSSG red), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) も関与する。オゾン曝露肺では、これら酵素活性が増加することが認められている^{69) 70)}。

過酸化脂質は上述のように不飽和脂肪酸の過酸化によつて生ずるが、強力な酸化作用を示す酸素素として、過酸化脂質の発生機構におけるsuperoxideの関与が、最近とくに注目されている。分子状酸素($^3\text{O}_2$)は電子を1個受けとり、 O_2^- (superoxide anion radical) となる。これは非常に反応性の強い酸素素であり、不飽和脂肪酸と容易に反応して H^+ を引きぬき、radicalを生成し、脂質過酸化の連鎖反応を進行させる。 O_2^- は非酵素反応として、 $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow ^1\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^- + \text{H}^+ \rightarrow ^-\text{OH} + ^3\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ となる。 $^1\text{O}_2$ や ^-OH は活性酸素素として非常に反応性に富み、不飽和脂肪酸にradicalを導入して、その結果過酸化脂質が生成される。superoxideは、superoxide dismutase (SOD) により触媒され、 $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow ^3\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ の反応により異性化される⁷¹⁾。さらにcatalaseにより $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ と分解される。脂質過酸化反応は、SODがsuperoxideを不活性化することにより抑制され、SODは生体防衛的に働くと考えられる。以上の関係を図示すると図8のようになる。Crapo and Tierney⁷²⁾は O_2 吸入によりSOD活性の上昇することを認め、酸素中毒に対する防御機構としてのSODの役割を明らかにした。

過酸化脂質に起因する病態としては、老化との

関係が最も深く考えられている⁷³⁾。その他動脈硬化、エタノールによる肝障害、四塩化炭素による肝障害などがあり、呼吸器系に関連しては、大気汚染(オキシダント)による肺の障害^{74)~76)}、酸素中毒⁷²⁾などが考えられている。これらの病態は、最近明らかにされてきた、superoxideやSODの概念を基礎として、再び新たな検討を加えなければならないと考える。

VI. まとめ

肺における各種の代謝機能についてのべた。肺は種々の物質を産生して肺の構造と機能を保持し、生理活性物質を活性化あるいは不活性化することにより、肺のみでなく全身のホメオスタシスの維持に関与している。肺の物質代謝の障害が、いかなる病態を惹起するか、またこの逆に病態肺では代謝はどのように変化するのか、今後これらの問題の解明が切望されている。さらに肺を単に一つの臓器といてのみでなく、「全身性疾患と肺」の立場から、各臓器と関連させて肺を眺める必要がある。それには、従来の生理学的あるいは形態学的検討の他に、生化学的アプローチが必要であり、これらを総合して肺の機能を多角的に検討しなければならない。本総説では、肺の代謝の全般を網羅することは困難であつたために、概要をのべるにとどめたが、生化学からみた肺の機能についての理解と、この方面での研究の基礎として少しでも役立てば幸である。今後なお一層の研究の進歩を期待する。

謝辞 終りに、非呼吸性肺機能の研究に長年にわたつて御指導をいただいた恩師 故萩原忠文教授に感謝いたします。

文 献

- 1) Heinemann HO and Fishman AP: Nonrespiratory function of the mammalian lung. *Physiol Rev* 49: 1, 1969.
- 2) 萩原忠文, 内山照雄, 他: 非呼吸性肺機能と臨床. *肺と心* 19: 165, 1972.
- 3) 大野公吉, 下条 貞: 肺のリン脂質代謝. *代謝* 11: 1568, 1974.
- 4) 藤原哲郎: 肺(Ⅲ) 肺表面活性物質. *代謝* 13: 329, 1976.
- 5) Tierney DF: Lung metabolism and biochemistry. *Ann Inter Med* 36: 209, 1974.
- 6) Kikkawa K, et al: The type II epithelial cells of the lung. II. Chemical composition and phospholipid synthesis. *Lab Invest* 32: 296, 1975.
- 7) Gil J and Reiss OK: Isolation and characterization of lamellar bodies and tubular myelin from rat lung homogenates. *J Cell Biol* 58: 152, 1973.
- 8) Land WEM and Hart P: Metabolism of glycerolipids. III. Reactivity of various acylester of coenzyme A with α -acyl glycerophosphorylcholine, and positional specificities in lecithin synthesis. *J Biol Chem* 240: 1905, 1965.
- 9) Erbland JF and Marinetti GV: The enzymatic acylation and hydrolysis of lysolecithin. *Biochem Biophys Acta* 106: 128, 1965.
- 10) Pattle RE: Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Proc Roy Soc, London* 148: 217, 1958.
- 11) Clements JA, et al: Surface tension in the lungs. *J Appl Physiol* 12: 262, 1958.
- 12) King RJ: The surfactant synthesis of the lung. *Fed Proc* 33: 2238, 1974.
- 13) Oldenborg V and Van Golder LMG: Activity of cholinephosphotransferase, lysolecithin: lysolecithin acyltransferase and lysolecithin acyltransferase in the developing mouse lung. *Biochem Biophys Acta* 441: 433, 1976.
- 14) Gluck L, et al: Diagnosis of the respiratory distress syndrome and amnion synthesis. *Amer J Obst Gynec* 109: 440, 1971.
- 15) King RJ, et al: Appearance of apoprotein of pulmonary surfactant in amniotic fluid. *J Appl Physiol* 39: 735, 1975.
- 16) Passero MA, et al: Isolation and characterization of two glycoproteins from patients with alveolar proteinosis. *Proc Natl Acad Sci* 70: 973, 1973.
- 17) Passero MA, et al: Origin of hydroxylated glycopeptides isolated from alveolar proteinosis material. *Clin Res* 22: 571A, 1974.
- 18) Buechner HA and Ansai A: Acute silicoproteinosis. A new pathologic variant of acute silicosis in sandblaster, characterized by histologic features resembling alveolar proteinosis. *Dis Chest* 55: 274, 1969.
- 19) Hudson AR, et al: Pulmonary interstitial fibrosis following alveolar proteinosis. *Chest* 65: 700, 1974.
- 20) 岡安大仁, 升谷雅行: 肺胞蛋白症. *最新医学* 32: 1166, 1977.
- 21) Levy SE: The role of glucose in lung metabolism. The rate of glucose as an energy substitute for the lung. *Clin Res* 19: 515, 1971.
- 22) Yeager H Jr and Massaro D: Glucose metabolism and glycoprotein synthesis by lung slice. *J Appl Physiol* 32: 477, 1972.
- 23) Salisbury S, et al: Lipid metabolism in lung slices. *Amer J Physiol* 211: 988, 1966.
- 24) Rhoades RA: Net uptakes of glucose, glycerol and fatty acids by the isolated perfused lungs and tissue slices. *Amer J Physiol* 226: 867, 1974.
- 25) Shiller H and Bensch K: De novo fatty acids synthesis of lung. *J Lipid Res* 12: 248, 1971.
- 26) Volpe JJ and Vagelos PR: Saturated fatty acids biosynthesis and its regulation. *Ann Rev Biochem* 42: 21, 1973.
- 27) Massaro D, et al: Protein synthesis and secretion by lung. *Amer Rev Res Dis*, 101: 198, 1970.
- 28) Massaro D, et al: Metabolic factors affecting protein synthesis by lung in vitro. *J Appl Physiol*, 30: 1, 1971.
- 29) Fitschen W: Studies on monkey lung ribosomes. Cell-free protein synthesis; Comparison of free and membrane-bound ribosomes. *S Afr J Med Sci* 32: 119, 1967.
- 30) 小川勝人: 非呼吸性肺機能に関する研究 とくに肺組織の蛋白合成系について. *日内会誌* 61: 251, 1972.
- 31) 奥田英二: 非呼吸性肺機能に関する研究 とくに肺組織の核酸ならびに蛋白合成系について. *日胸疾会誌* 11: 261, 1973.
- 32) Laurell CB and Eriksson S: The electrophoretic α -globulin pattern of serum in α_1 -antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest* 15: 132, 1960.
- 33) Ward PA and Talamo RC: Deficiency of the chemotactic factor inactivator in human serum with α_1 -antitrypsin deficiency. *J Clin Invest* 52: 516, 1973.
- 34) Bradley KH, et al: Lung collagen composition and synthesis, Characterization and changes with age. *J Biol Chem* 249: 2674, 1974.
- 35) Chung E, et al: Isolation and characterization of the cyanogen bromide peptides from the α_1 -(III) chain of human collagen. *Biochemistry* 13: 3495, 1974.
- 36) Pierce JA, et al: The collagen and Elastin content of the lung in emphysema. *Ann Inter Med* 55: 210, 1972.

- 37) Hoffman L and Bland H: The effect of penicillamine on elastic properties of rat lung. *Amer Rev Resp Dis* 105: 75, 1972.
- 38) Goldstein ER, et al: Effect of β -aminopropionitrile on the elastic behavior of the rat lung. *Clin Res* 18: 89, 1970.
- 39) Bradley K, et al: Collagen in the human lung: Quantitation of rates of synthesis and partial characterization of composition. *J Clin Invest* 55: 543, 1975.
- 40) Briscoe AM and Loring WE: Elastin content of human lung. *Proc Soc Exp Biol Med* 99: 162, 1958.
- 41) Wusteman FS: Glycosaminoglycans of bovin lung parenchyma and pleura. *Experimentia* 28: 887, 1972.
- 42) Nagaya H, et al: Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. An immune complex disease? *Amer Rev Resp Dis* 107: 826, 1973.
- 43) 今野 淳, 他: 肺線維症. 肺線維化の機序に関する研究 線維症肺の超微形態, コラーゲン, 酸性ムコ多糖の研究. *日内会誌* 64: 783, 1975.
- 44) Nagai H, et al: Morphology and biochemistry of the lung from guinea pig after repeated injections of Freund's complete adjuvant. *Lung* 154: 113, 1977.
- 45) Wusteman FS, et al: The use of normal rats in studies on the acid mucopolysaccharides of lung. *Life Science* 7: 1281, 1968.
- 46) Motomiya M, et al: Über Glykosaminoglycane bei einem Fall von Lungenemphysem. *Z Erk Atm* 143: 270, 1975.
- 47) Said SI: The lung as a metabolic organ. *New Engl J Med* 278: 1330, 1968.
- 48) Ng KKF and Vane JR: Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Nature* 216: 762, 1967.
- 49) Opacil S, et al: In vivo and in vitro conversion of angiotensin I to angiotensin II in dog blood. *Cir Res* 26: 591, 1970.
- 50) Bakhle YS: Conversion of angiotensin I to angiotensin II by cell-free extracts of dog lung. *Nature* 220: 919, 1968.
- 51) Sandler CE and Huggins CG: Subcellular distribution of angiotensin converting enzyme in rabbit lung. *Fed Proc* 30: 449, 1971.
- 52) Ryan JW, et al: Angiotensin I: metabolism of lung. *Science* 176: 64, 1972.
- 53) Anggard E and Samuelsson B: Biosynthesis of prostaglandins from arachinoidic acid in guinea pig lung. *J Bio Chem* 240: 3518, 1965.
- 54) Ferreira SH and Vane JR: Prostaglandins: their disappearance from and release into the circulation. *Nature* 216: 868, 1967.
- 55) Samuelsson B, et al: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc Nat Acad Sci* 70: 899, 1973.
- 56) Hamber M, et al: Thromboxans; A new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxide. *Proc Nat Acad Sci* 72: 2994, 1976.
- 57) Moncada S, et al: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263: 663, 1976.
- 58) Ferreira SH and Vane JR: The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. *Brit J Pharmacol Chemother* 30: 417, 1967.
- 59) Yang HYT and Erdos EG: Second kinase in human blood plasma. *Nature* 215: 1402, 1967.
- 60) Ng KKF and Vane JR: Fate of angiotensin I in the circulation. *Nature* 218: 144, 1968.
- 61) Thomas DP and Vane JR: 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog. *Nature* 216: 335, 1967.
- 62) Hirata F and Hayaishi O: New degradative routes of 5-hydroxytryptophan and serotonin intestinal tryptophan 2,3 1-l dioxigenase. *Biochem Biophys Res Comm* 47: 1112, 1972.
- 63) Boileau JC, et al: Pulmonary fate of histamine, isoproterenol, physalamin and substance P. *Can J Physiol Pharmacol* 48: 681, 1970.
- 64) Liliga B, et al: Formation and destruction of C-histamine in human lung tissue in vitro. *J Allergy* 31: 492, 1960.
- 65) Ginn RW and Vane JR: Disappearance of catecholamines from the circulation. *Nature* 219: 740, 1968.
- 66) Tappel AL: Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed Proc* 32: 1870, 1973.
- 67) 内山照雄: 肺組織の microsome および mitochondria 分画の in vitro における脂質過酸化反応に対する tinoridine の影響. 薬理と治療, 5: 33, 1977.
- 68) 内山照雄: 肺組織の代謝と疾患 過酸化脂質を中心とした肺の代謝と疾患. *日胸疾会誌* 15: 468, 1977.
- 69) Chow DK and Tappel AL: An enzymatic protective mechanism against lipid peroxidation damage to lung of ozone exposed rate. *Lipids* 7: 518, 1972.
- 70) Ishiwatari T: Studies on biochemical influence of ozone exposure on lung tissue and tracheobronchial system. With special reference to lipid metabolism and enzymatological changes. *Nihon Univ J Med* 18: 169, 1976.
- 71) McCord JM and Fridovich I: Superoxide dismutase. *J Biol Chem* 244: 6049, 1969.
- 72) Crapo JD and Tierney DF: Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Amer J Physiol*

226: 1401, 1974.

- 73) Oerius S: Advance in gerontological research. I. Ed. Strehler B L. Academic Press, New York, 1969, p 23.
- 74) Goldstein BD, et al: Ozone and lipid peroxidation. Arch Environ Health 18: 532, 1969.
- 75) Thomas HV, et al: Lipoperoxidation of lung lipids in rats exposed to NO₂. Science 159: 532, 1968.
- 76) 森脇紀美: 非呼吸性肺機能に関する研究. とくに O₃ の肺組織 Na-K, ATPase および脂質におよぼす影響について. 日胸疾会誌 11: 406, 1973.
-