



Title	II型肺胞上皮細胞におけるエトキシレゾルフィン脱エチル化活性の3-メチルコラントレンによる誘導
Author(s)	北川, 陽一郎
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35808">https://hdl.handle.net/11094/35808</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	北 川 陽 一 郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7970 号
学位授与の日付	昭和63年2月8日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Ⅱ型肺胞上皮細胞におけるエトキシレゾルフィン脱エチル化活性の 3-メチルコラントレンによる誘導
論文審査委員	(主査) 教授 川島 康生 (副査) 教授 北村 旦 教授 岡本 光弘

## 論文内容の要旨

### 【目 的】

肺は常に外気や血流を通じて種々の環境異物に曝されている。なかでも多環式芳香族炭化水素の化学発癌物質としての肺への影響についての関心は高い。肺は肝と同様にシトクロムP-450依存性mixed-function oxidase (MFO) により種々の薬物や異物を代謝する能力があり、特に不活性物質をより反応性の高い求電子物質に変換することにより、その細胞自身を障害することが知られている。ところで肺のMFO含量は肝に比して非常に低い。にもかかわらず種々の化学発癌物質の標的器官であることの理由の一つとして、化学発癌物質を代謝するMFO系が肺の細胞種により異なった局在を示す可能性があげられる。そこで、肺におけるMFO活性の高い細胞種として、クララ細胞とⅡ型肺胞上皮細胞に着目し、多環式芳香族炭化水素のこれらの細胞に対する影響を検討した。

### 【方法ならびに成績】

雄ウサギ(2.0~2.5kg)に3-メチルコラントレン(3-MC)を25mg/kg, 6日間腹腔内投与した。対照群には溶媒(トウモロコシ油)のみを投与した。肺細胞をプロテアーゼ処理にて解離し、ベックマンJ2-21型エルトリエータ・ロータによる対向流遠心法により4種類の細胞分画を得た(F-1~F-4)。Ⅱ型肺胞上皮細胞及びクララ細胞の同定は各々パパニコロー染色変法及びニトロブルーテトラゾリウム染色法によった。3-MC処置群ではF-2分画の細胞種はⅡ型肺胞上皮細胞31.1%, クララ細胞6.2%であり, F-4分画ではⅡ型肺胞上皮細胞8.6%, クララ細胞27.0%であった。対照群ではF-2分画でⅡ型肺胞上皮細胞31.6%, クララ細胞4.9%であり, F-4分画ではⅡ型肺胞上皮細胞11.9%, クララ細胞35.2%であった。3-MC処置群, 対照群ともにF-2分画はⅡ型肺胞上皮細胞が, F-4

分画はクララ細胞がそれぞれ主たる細胞種であった。

各分画の細胞ホモジネートによる薬物代謝活性を測定した。すなわち 3-MC の誘導性の指標として、シトクロム P-448 型 P-450 の特異的な基質であるエトキシレゾルフィン (7-エトキシフェノキサゾン) の脱エチル化反応を蛍光分光法にて測定した。3-MC 処置群において、F-2 分画の本活性は  $0.23 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$ 、F-4 分画は  $0.13 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$  であった。対照群では F-2 分画にて  $0.04 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$  の活性値を示した。

すなわちエトキシレゾルフィン脱エチル化活性は 3-MC 処置により、II 型肺胞上皮細胞の豊富な分画で高く、かつ著明に誘導された。一方、クララ細胞のマーカー酵素とされているクマリン水酸化活性は 3-MC 処置群にて、F-2 分画  $13.4 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$ 、F-4 分画  $70.2 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$ 、対照群にて、F-2 分画  $5.6 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$ 、F-4 分画  $20.3 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$  であった。すなわちクマリン水酸化活性は F-4 分画にもっとも高く、この分画にクララ細胞が豊富であること、また同活性がエトキシレゾルフィン脱エチル化活性と明らかに解離することが示された。

#### [総括]

1) ウサギ肺のシトクロム P-450 依存性 mixed-function oxidase 活性に対する 3-メチルコラントレンの影響を II 型肺胞上皮細胞及びクララ細胞の両者について検討した。

2) 肺細胞をプロテアーゼ処理にて解離し、ベックマン J 2-21 型エルトリエータ・ロータによる対向流遠心分離法を用いて II 型肺胞上皮細胞の豊富な分画とクララ細胞の豊富な分画をそれぞれ約 30% の純度で得た。

3) 3-メチルコラントレンを  $25 \text{ mg/kg}$ 、6 日間腹腔内投与することにより、P-448 型 P-450 に特徴的なエトキシレゾルフィン脱エチル化活性は II 型肺胞上皮細胞の豊富な分画にて高値 ( $0.23 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$ ) を示し、対照群に比して約 6 倍の活性誘導をみた。一方、クマリン水酸化活性はクララ細胞の豊富な分画で高値 ( $70.2 \text{ pmol/min/mg 蛋白}$ ) を示し、対照群に比し約 3.5 倍に誘導された。

4) 以上より II 型肺胞上皮細胞が環境異物とくに芳香族炭化水素系化合物に対する特異的な代謝能をもつこと、また細胞種により同一の誘導剤に対する反応性の異なることが示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は環境異物とくに芳香族炭化水素系化合物の肺における代謝細胞について検討したものである。肺での代謝活性の高い細胞種として II 型肺胞上皮細胞とクララ細胞に着目し、これらを 3-メチルコラントレン処置した肺より分離し、さらにそれぞれのシトクロム P-450 依存性 MFO 活性を測定した。その結果主に II 型肺胞上皮細胞の豊富な分画にてシトクロム P-448 型 P-450 に特徴的な基質であるエトキシレゾルフィンの脱エチル化活性が誘導されることを示し、II 型肺胞上皮細胞が芳香族炭化水素化合物の代謝担当細胞として重要であることを明らかにしたものである。従来上皮細胞の分離や肺における微量の MFO 活性の測定は困難とされているが、本研究では対向流遠心分離法と高感度蛍光測定法を

併用することによりそれらを可能とし新しい知見が得られたと考える。

以上、本研究は学位に値すると認められる。