

総 説

結 核 感 染 に お け る 宿 主 脂 質

I. リ ン 脂 質

近 藤 瑩 子・金 井 興 美

国立予防衛生研究所結核部・細菌第1部

受付 昭和55年8月23日

HOST LIPIDS IN TUBERCULOUS INFECTION

I. Phospholipids

Eiko KONDO* and Koomi KANAI

(Received for publication August 23, 1980)

In view of the recent progress of lipid chemistry and membrane biology, a brief survey was made of the literatures demonstrating or suggesting the role of host cell lipids in tuberculous infection. As the first part of this review, dynamic aspects of the membrane phospholipids in macrophages, lymphocytes and granulocytes are discussed with particular reference to their phagocytic functions and immune response. An additional statement is made on the biochemical and biological significance of lung surfactant (dipalmitoyllecithin) with a prospect that it might have to do with the infection.

宿主と寄生体との相互作用である感染の成立は、まず両者の細胞表層での出会い、交渉、接着の実態に支配される¹⁾。細胞内感染症である結核の場合には、菌と食細胞表面膜、あるいはそれが菌を伴って陥入して形成される食胞膜が注目されるが、私たちがこれまで実施してきた一連の研究^{2)~4)}も、この想定を支持するに充分である。また、感染を基盤として成立する細胞性免疫においては、リンパ球表面膜の免疫学的活性が中心的役割を演じているはずである。

以上のような感染と免疫における宿主細胞膜の関与は、必ずしも結核感染に特有のものではないにしても、今やこの問題をさけて理解のすすむ可能性は少ない。その意味で、近年における生体膜研究と脂質化学の発展は、結核感染に新しい視点を与えるものであろう。

この生体膜の構造と機能にもつとも基本的な性格を賦与しているリン脂質とコレステロールは、以上の理由か

ら結核感染過程に重要な関係をもっているに違いないが、この面における体系だった研究はこれまでのところ見当たらない。したがって、これら2つの脂質を扱う本総説の第1報と第2報とは、過去の研究成果の概観評価といったものではなく、結核感染研究の新しい方向を示唆しうる文献を、筆者らの実験経験をふまえてまとめたものである。

また、この2つの脂質の動態の中心に長鎖脂肪酸がある。宿主脂肪酸が結核感染に直接的なかわりあいをもつという想定は、決して新しいものではなく、事実、過去の文献はかなりのひろがりをもっている。その歴史的な部分は Wells と Long の成書⁵⁾にゆずるが、近年の報告をまとめ、私たち自身の考察を加えて第3報とした。

1) マクロファージのリン脂質とその動態

結核感染に重要な役割を演ずるマクロファージの脂質

* From the Department of Tuberculosis, National Institute of Health, 2-10-35, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

Table 1. Percent Distribution of Main Phospholipids in Phagocytic Cells of Various Origin

Phospholipids	Rabbit		Mouse				Guinea pigs
	Normal* FCA-sensitized**		Normal***		BCG-sensitized***		Normal**
	Resident alveolar macrophages		Resident PEC	Casein-induced PEC	Resident PEC	Casein-induced PEC	Casein-induced polymorphonuclear leucocytes
Lysophospholipids (LP)	17.9	17.6	12.4	5.6	12.1	13.5	0.6
Sphingomyeline(Sph)	10.0	13.5	14.6	19.4	32.3	32.9	18.7
Phosphatidylcholine (PC)	36.3	32.8	36.1	35.7	33.0	21.5	33.5
Phosphatidylethanolamine(PE)	18.8	22.7	29.0	20.0	16.5	11.6	32.0

These data are simplified from the original ones of *Huterer and Wherrett⁷⁾, ** Mason et al.⁶⁾ and *** Kondo and Kanai⁸⁾.
PEC—Peritoneal exudate cells; FCA—Freund Complete Adjuvant

Table 2. Percent Distribution of Fatty Acids in Main Phospholipids of Phagocytic Cells

Source material	Phospholipids	Fatty acids (%)							
		16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:1-3	20:4
*Vesicles from alveolar macrophages FCA-sensitized rabbits	PC	34.0	5.6	14.0	22.0	12.4		0.4	11.2
	PE	11.3	1.8	23.0	26.4	6.7		0.7	22.7
	LPA	3.2	1.4	7.1	58.1	22.1		1.0	7.0
**Alveolar macrophages of normal rabbits	PC	48.1	4.3	6.7	16.8	16.7	1.0	0.4	6.1
	PE	8.8	1.0	12.9	18.7	9.0	0.4	0.6	24.7
	BMP	4.0	0.9	6.0	46.8	29.1	1.3	0.8	6.4
***Resident peritoneal cells of normal mice	PC	34.3	5.6	17.4	18.2	6.2	5.7		7.2
	PE	28.6	5.1	32.0	10.7	3.6	4.7		9.1
	Sph	74.9	2.9	20.3	1.9				
***Casein-induced peritoneal cells of normal mice	PC	39.9	4.0	17.3	12.6	12.1			14.1
	PE	18.8	2.6	36.5	19.8	7.4			14.8
	Sph	50.9	6.2	15.3	16.5	3.5	1.5		6.2
*Vesicles from casein-induced polymorphonuclear leucocytes of normal guinea pigs	PC	29.2	1.7	14.3	20.0	29.6		3.7	0.4
	PE	9.1	0.6	29.0	28.2	27.2		3.3	2.6

These data are simplified from the original ones of * Mason et al.⁶⁾, **Huterer and Wherrett⁷⁾, and ***Kondo and Kanai⁸⁾.
LPA—lysophosphatidic acid from whole alveolar macrophages; BMP—bis (monoacylglycerol) phosphate

について、機能的な面から考えるとき、表面膜とその陥入によって形成される食胞膜のリン脂質が注目される。それは食菌の際の膜の流動性といった問題とも関係があるろうし、また、細胞内寄生における菌と細胞との相互作用の重要な一局面をなすに違いない。ただ、分析に必要な材料が豊富に得られないため、これまでの報告数は限られている。

リン脂質組成ならびにその構成脂肪酸に関しては Mason ら⁶⁾の報告が比較的まとまっている。扱った細胞は CFA 感作家兎の肺胞マクロファージで、レシチン(PC)、ホスファチジルエタノールアミン(PE)、スフィンゴミエリン(Sph)が主要リン脂質としてそれぞれ全脂

質量の約33%, 23%, 14%を占めていた。興味深いのはリゾホスファチジン酸が全細胞脂質の17%であるのに、食胞分画では28%とはるかに多く、これは食胞と融合したライソゾーム由来のホスホリパーゼの作用を受けたためと説明した。その後、Huterer と Wherrett⁷⁾も家兎の肺胞マクロファージにリゾ体 Bis (monoacylglycerol)-phosphate が約18%も含まれることを示し、この脂質を中心にマクロファージ脂質の代謝を詳細に検討している。私たち⁸⁾⁹⁾がマウス腹腔マクロファージについて行なった成績でも、PC, PE, Sph が主要リン脂質であつた (Table 1)。

構成脂肪酸についての Mason ら⁶⁾の成績では、PE に

Table 3. Phospholipases in Phagocytic Cells

Rabbit phagocytic cells	Phospholipase	Optimum pH	Stimulated by	Inhibited by	Location
Alveolar macrophages	A ₁ *	4	EDTA	Ca ²⁺	Lysosome
	A ₂ *	4	EDTA	Ca ²⁺	Lysosome
	Lysophospholipase**	7.5	Ca ²⁺	Deoxycholate	Membrane
Glycogen-induced peritoneal leucocytes	A ₂ ***	5.5	Ca ²⁺	EDTA	Membrane
		7.2—9.0	Ca ²⁺	EDTA	Granule
	Lysophospholipase**	7.5		Deoxycholate	

These data are simplified from the original ones of *Franson et al.^{11) 12)}, **Elsbach¹³⁾, and ***Franson et al.⁴²⁾.

においてアラキドン酸、オレイン酸、ステアリン酸がそれぞれ30%、20%、10%を占め、PC ではパルミチン酸が30%でもつとも多く、あとはステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸が10~20%と平等に分布していた。PC においてはパルミチン酸が常にステアリン酸より多く、一方、PE においてはステアリン酸が常にパルミチン酸を上まわっている。私たちのマウスにおける分析値も全く同様で、このことの生物学的意義は案外重要なかもしれない(Table 2)。Huterer と Wherrett⁷⁾ はラベルした脂肪酸をアルブミンと結合せしめてマクロファージと混合インキュベイトし、各脂質への取り込みを3種の脂肪酸で比較した。脂肪酸の種類によつて代謝回転に違いがあり、アラキドン酸、オレイン酸、パルミチン酸の順で、主として PC と Bis (monoacylglycero) phosphate に取り込まれた。

リン脂質を分解する酵素については Table 3 に示した Elsbach¹⁰⁾ や Franson ら^{11) 12)} の成績がある (Fig. 1 の(1)(2))。いずれも家兎肺泡マクロファージにおけるもので、リゾホスホリパーゼは至適 pH 7.5 付近、デオキ

シコレートで阻害をうける。ホスホリパーゼ A₁ は至適 pH 4.0、EDTA で亢進されるが Ca²⁺ で阻害される。またホスホリパーゼ A₂ は2つの性状のものがあり、pH 4.0 では EDTA で活性が促進され、Ca²⁺ によつて阻害される。これらホスホリパーゼ A₁ と A₂ は正常動物、BCG 感作動物のいずれのマクロファージにも存在するが、mg 蛋白当たりまたは 10⁷ 細胞当たりの比活性においては正常動物由来の細胞が高い。同時に測定したβ-グルクロニダーゼや酸ホスファターゼ、リゾチーム活性などは BCG 感作動物由来の細胞の方が 1.5~3 倍高かった。pH 4.0 におけるホスホリパーゼ A 活性はライソゾーム分画に存在し、pH 7.5~8.5 における活性はライソゾーム分画には伴っておらず、おそらく膜の endogenous リン脂質の回転に働いていると推定された。

食菌現象に際して膜の新規合成があるという想定は自然であるが¹³⁾、Day ら¹⁴⁾ はトリグリセライドがリンパ節のマクロファージによつて分解され、遊離する脂肪酸の大部分がリン脂質に取り込まれることをみている。しかしこの実験は標識化合物を用いての取り込み実験で、リ

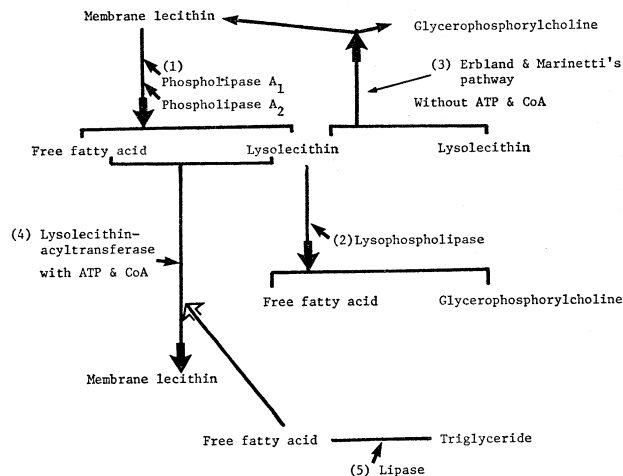


Fig. 1. Phospholipid-associated enzymatic activities as detected in phagocytic cells and lymphocytes.

ン脂質の正味の増加をみているわけではない。Wangら¹⁵⁾も BCG で誘出した家兎肺胞マクロファージが、異物粒子の添加のもとでは $[^3\text{H}]$ オレイン酸の取り込みをより活発に行なうことを観察し、トリグリセライドが表面膜リン脂質生合成の前駆体であることを、そしてアシル化と新規合成の2つの経路の働いていることを報告した (Fig. 1 の(5))。

しかし食菌現象はリン脂質の新規合成がなくとも、生体膜の融合現象を基盤とした膜再循環機構によつても可能である。私たち⁹⁾はマウスの腹腔マクロファージのリン脂質組成を resident 細胞とカゼイン誘出標本と比較し、むしろ後者において主要リン脂質 (PC, PE, Sph) の減少をみ、カルジオリピンが絶対量と%で上昇したことを報告した。このことはマクロファージが刺激を受けると、ミトコンドリアが増加すること¹⁷⁾とは矛盾していないように思われる。Werb と Cohn¹⁷⁾¹⁸⁾のマウス腹腔マクロファージの研究においては、engulfment のためには表面膜の陥入で事足り、膜の新規の合成は必ずしも必要でなかった。しかし、いくつかの粒子を連続的に取り込んでいく際には、使われた表面膜の補充ができてから次の取り込みが可能となる事実も示唆された。したがって膜脂質の生合成量は取り込んだ粒子の数、陥入した膜の量に比例することになる。これに加え、個々のリン脂質にとつて特異的な exchange protein が存在し、細胞内粒子間におけるリン脂質の再配転に働いているという報告は、リン脂質の非代謝回転にもう一つの有力な機構の存在を示している。

最近 Dvorak ら¹⁹⁾は potassium ferrocyanide-reduced osmium を用いた染色法で電顕レベルの観察を試み、*in vitro* におけるマクロファージの MIF による遊走阻害において、細胞表層物質 (cell coat) のはがれる現象をみているが、その物質はリン脂質由来の糖脂質であると考えている。

なお、近年マクロファージの抗菌活性あるいは抗腫瘍性等に関して、ヒドロキシラジカルや超酸化イオンなどの寿命が短く反応性の高いラジカルが注目されている。これらがマクロファージの膜の多価不飽和脂質を過酸化脂質にする可能性も指摘されている²⁰⁾。

2) リンパ球におけるリン脂質とその動態

細胞性免疫の中心的役割を演ずるリンパ球の表層については、抗原に対するリセプターを対象として免疫学的、薬理学的そして細胞遺伝学的解析が急速に進展しているが、表面膜そのものの脂質についての報告は比較的限られている。

Allan と Crumpton²¹⁾そして Ferber ら²²⁾は豚の腸管膜リンパ腺から細胞膜成分を集めて分析し、リン脂質の量を $438 \pm 10 \mu\text{g}/\text{mg}$ 蛋白あるいは $727 \pm 30 \text{ n}$ モル/mg

蛋白と記載している。そしてコレステロールとリン脂質のモル比はほぼ 1 であつた。なおリン脂質の主要なものは PC, PE, Sph とリゾレシチン (LPC) であつた²³⁾。

リン脂質代謝に関する報告としては Ferber と Resch らの研究が主要である。材料は家兎のリンパ球あるいは子牛 thymocyte などを用い、フィトヘモアグルチニン (PHA) やコンカナバリン A (Con A) のような mitogen で刺激してリン脂質代謝への影響をみている。 $[^{14}\text{C}]$ コリンまたは $[^{14}\text{C}]$ オレートの PC への uptake は mitogen の刺激で高められた²³⁾。PC に取り込まれたオレイン酸の 80% は α 位に結合していた。リン脂質合成に関与する酵素としての Acid : CoA リガーゼとホスホリパーゼ A は刺激をうけて活性化されるが、リゾホスホリパーゼ活性は減少した²⁴⁾。彼らは以上の PC 合成がホスホリパーゼ A_1 の活性化によるリゾレシチンの生成とそれを脂肪酸のアクセプターとして起こる再アシル化と考えた。リンパ球の脂肪酸代謝回転が全 PC のそれを上まわつていことは、PC の de novo の生合成よりむしろ LPC の再アシル化を示している。事実、彼らは (Acyl-CoA : Lysolecithin acyltransferase) リゾレシチンアシルトランスフェラーゼ活性が表面膜に存在することを認めた²⁵⁾ (Fig. 1 の(4))。PHA 刺激を受けた家兎のリンパ球²⁵⁾あるいは ConA で刺激された子牛の thymocytes²⁶⁾においては、この酵素は対照の 2~3 倍あるいは 3~4 倍の活性を示した。いずれの現象も刺激物が膜に結合することによつて起こり、エネルギー代謝、蛋白合成を必要としない。この酵素の親和性は多価不飽和脂肪酸、殊にアラキドン酸に強いので²⁷⁾、リン脂質の構成脂肪酸の種類が活性化に寄与していることが推察される。更に Ferber ら²⁸⁾は豚と兎のリンパ球、兎と牛の胸腺の PC と PE の脂肪酸組成をラット肝のそれらと比較した。正常動物のリンパ球では動物の種類を問わずよく似た成績であつたが、ラット肝のリン脂質との大きな違いは、特に多価不飽和脂肪酸の少ないことであつた。また他の組織には通常みられない多量の 1-オレオイル 2-パルミトイル-sn-グリセロ 3-ホスホリルコリンが含まれていた。子牛 thymocytes は ConA による *in vitro* の刺激で、PC の β 位の脂肪酸の飽和に対する不飽和の ratio をみると 0.538 から 0.926 に増加した。また家兎の足臓に BCG $4 \text{ mg}/\text{ml}$ Bayol F の 0.1 ml を注射し、11日経つと膝下と腋下リンパ節中の細胞量は 8~10 倍に増加する。刺激を受けたこの細胞について同様に ratio をとると、対照の 2.6 から 6.2 への増加を認めた。PE についても同じ傾向がみられた (Table 4)。以上は免疫学的刺激によるリンパ球の膜の流動性に関連して、リゾレシチンアシルトランスフェラーゼあるいはリン脂質の脂肪酸組成殊に α 位と β 位における飽和と不飽和の ratio が重要な役割を演じていることが示唆されている。

Table 4. Changes of Fatty Acid Distribution of Phosphatidylcholine and Phosphatidylethanolamine in Rabbit Lymphocytes after Stimulation *In Vivo* with BCG (Data from Ferber et al.²⁸⁾)

Phospholipids	16:0	16:1	18:0	18:1 (mol %)	18:2	20:4	Ratio Polyenoic/Saturated	
Phosphatidylcholine								
Position 1 {	Control	45.4	3.4	20.6	23.5	5.4	n. d.	0.082
	BCG	41.3	tr	25.4	23.6	8.3	n. d.	0.124
Position 2 {	Control	37.5	4.9	1.4	17.5	17.3	19.0	0.933
	BCG	33.3	3.9	1.2	16.7	25.6	17.5	1.250
Phosphatidylethanolamine								
Position 1 {	Control	20.6	tr	57.2	17.7	4.4	n. d.	0.057
	BCG	12.1	tr	66.2	17.3	3.5	n. d.	0.045
Position 2 {	Control	16.6	4.9	3.3	17.0	11.6	46.8	2.935
	BCG	9.5	1.1	2.5	12.2	18.7	55.8	6.208

Note: n. d., not detectable; tr, trace amount.

Maccacchini と Burger²⁹⁾ はリン脂質の脂肪酸組成を人為的に替え、オレイン酸 (*cis*) やエライジン酸 (*trans*) のような不飽和脂肪酸の割合によつて、細胞分裂至適温度が変化することを観察している。

人の静脈血リンパ球に与える mitogen の効果については、初期の段階で他の主要リン脂質に先がけて合成されるホスファチジルイノシトールの代謝が注目されている³⁰⁾。この反応は T-cell mitogen で起こり、B-cell mitogen で誘導されないという³¹⁾。

Morimoto と Kanoh³²⁾ はヒトの扁桃腺由来の休止リンパ球を用い、構成脂肪酸を異にする各種リン脂質の生合成機構を研究し、ジグリセライドと PC あるいは PE との関係報告している。

なお、B リンパ球をホスホリパーゼ A₂ で処理すると、E ロゼットレセプターが活性化されるという報告³³⁾、リンパ球をホスホリパーゼ A₂ および C で処理すると、膜の免疫グロブリン (M-Ig) を可溶化するという報告³⁴⁾、T リンパ球の一部にはプロスタグランジン E₂ に対するレセプターがあり、それとの結合によつて c-AMP の上昇するという報告³⁵⁾、ヒト正常血清由来のオレイン酸とリノール酸を多量に含むレシチンがリンパ球を特異的に傷害する報告³⁶⁾、また、Frye と Friou は細胞傷害性リンパ球の機構に関して、この effector cell 表面のホスホリパーゼ A が標的細胞との接触によつて活性化され、標的細胞膜の分子構築を破壊することをみたが、この活性はレシチンとそのアナログで阻害されるという報告³⁷⁾、これらリンパ球の膜リン脂質と免疫現象との関係を示唆する報告は次第に増加している。

3) 多形核白血球のリン脂質とその動態

異物の侵入に対応してまず動員される宿主細胞は多形核白血球である。このことは結核感染においても同様で

あつて、結核菌もまずこの細胞と接触し、取り込まれる。したがつてこの食菌現象に関係する多形核白血球の膜リン脂質も重要な意味をもつ。

リン脂質組成およびその構成脂肪酸について、Mason ら⁶⁾ はホルモットのカゼイン誘出腹腔多形核白血球で詳しい報告をした。主要リン脂質が PC 34%, PE 32%, Sph 19% であることはマクロファージと変わらないが、この細胞にはリゾ体が少ない。脂肪酸組成における肺胞マクロファージとの違いは PC と PE とともにリノール酸含量が多く、アラキドン酸の少ないことであつた。

リン脂質代謝およびそれに関連する酵素活性については、Elsbach, Franson らの十数年に及ぶ一連の報告がある。細胞は主として家兔の腹腔にグリコーゲンを注射して誘出したものを使用している。脂質含量は細胞乾燥量の 8.7% であり、うちリン脂質は 62%, 他はトリグリセライド (TG) 22%, コレステロールエステル 9%, 遊離コレステロール 5%, 遊離脂肪酸 (FA) 2% となつている³⁸⁾。[³²P] リゾレシチン (LPC) あるいは [¹⁴C] 脂肪酸の使用により、(1) PC → LPC + FA, (2) LPC → グリセロホスホリコリン (GPC) + FA, (3) 2LPC → PC + GPC の 3 つの反応系が確認された³⁹⁾ (Fig. 1 の (1) (2) (3))。殊にこの (3) の LPC から直接 PC が形成される活性は 100,000 × g 1 時間で沈殿せず、反応に ATP と CoA を必要としない。この点は 100,000 × g で沈殿し、ATP と CoA に依存する肺胞マクロファージ中の PC 形成活性¹⁰⁾ と異なっている。(2) の反応に関与するリゾレシチナーゼの存在はこの酵素の阻害剤デオキシコレートの使用で GPC が蓄積することで確認された。多形核白血球中のトリグリセライドは内在するリパーゼによつて分解されるが、この際遊離した脂肪酸は LPC と PC へ供給された (Fig. 1 の (5))。この反応過程は酸性より pH 7.8 において、更にポリスチレン顆粒の phagocytosis

によつて高められた⁴⁰⁾。加熱死菌 *Streptococci* の存在で [¹⁴C] アセテートの脂質への取り込みは、この phagocytosis の過程で量的には影響されなかつたが脂質の代謝回転率は増した。しかし、それは新しい膜のためのリン脂質合成でなく、むしろトリグリセライドとコレステロールエステルにその影響がみられた³⁸⁾。なお phagocytosis に関して、合成の増加がみられるホスファチジン酸とホスファチジルイノシトールの代謝を検討した Sastry と Hokin の報告⁴¹⁾がある。Elsbach らは更に標識脂肪酸で大腸菌リン脂質をラベルし、加熱して菌自体のホスホリパーゼ活性を失活せしめてから、これを細胞に取り込ませると、菌の PE とホスファチジルグリセロール (PG) が分解し、ホスホリパーゼ A₂ の存在 (1) を確認した。分解、遊離された大腸菌の脂肪酸は細胞の PC と LPC として TG に取り込まれた⁴²⁾⁴³⁾。この現象はホスホリパーゼ A less の変異株の使用によつてもみられたので白血球由来のホスホリパーゼ A₂ 活性であることが証明できた⁴⁴⁾。この酵素の至適 pH は 5.5 と 7.2~9.0 の 2 つのピークがあり、いずれも Ca²⁺ に依存し、EDTA によつて阻害をうける。また反応生成物である LPC と脂肪酸の添加によつても阻害されるが、同時にアルブミンを加えるとこの阻害効果は弱まる。いずれの活性も膜成分と結合しており⁴⁵⁾、0.15 N H₂SO₄ で抽出される塩基性蛋白である。注目すべきはこの分画には抗菌活性、ならびに菌の膜透過性を増加せしめる活性も共存し、それらは精製過程において常に伴うことである⁴⁶⁾。この分画の結核菌に対する作用も検討したい課題の一つである。白血球を集める際に得られる腹腔渗出液上清から、CM セファデックス、ゲル濾過等によつて高度に精製された分子量 14,800 の塩基性蛋白を得、この性状が多形核白血球のホスホリパーゼ A₂ 活性物質とたいへん似かよっていることから、細胞から渗出液中に移行した可溶性の酵素と考えられた⁴⁷⁾。炎症部位に可溶性のホスホリパーゼ A₂ が放出される可能性が示唆される。私たちもモルモットのカゼイン誘出腹腔多形核白血球から分別遠沈によつて得た膜分画にホスホリパーゼ A₂ 活性のあることを認め、この活性は結核菌の存在で亢進し、LPC あるいは脂肪酸の濃度が環境に高くなると反応の阻害されることなどを観察している。

4) 肺の表面活性物質 (surfactant)

肺の surfactant とは肺胞上皮に重層して気相-液相界面を形成している肺胞被覆層で、主要成分は76~85%のリン脂質である⁴⁸⁾。リン脂質組成の74~87%を占めるのは、2つの構成脂肪酸がともにパルミチン酸であるという生体でも特異なレシチンであつて⁴⁹⁾⁵⁰⁾、その表面活性によつて肺胞の虚脱を防いでいるといわれる。

肺を好発部位とする結核感染において、このリン脂質

がもつ病理学的意義についてはほとんど報告がないが、間接的な関連文献を紹介する。

surfactant は II 型 (B 型) の肺上皮細胞 (granular pneumocyte) によつて生合成され、あるいは貯蔵されていることが一般に認められており^{51)~53)}、これらの機能とこの細胞に特有な層状封入体との関係が有力視される⁵⁴⁾⁵⁵⁾。また、形態学的にも II 型肺上皮細胞から封入体の分泌される像が電顕的に得られている⁵⁶⁾。

このジパルミトイルレシチンの生合成機構の研究が近年進展しており、2つのリゾレシチン分子間のアシル転位、あるいは脱アシル再アシルサイクル機構の存在が示されており、前者は発生途上の肺⁵⁷⁾で、後者は成長肺⁵⁸⁾での主要経路であると報告されている。構成脂肪酸としてのパルミチン酸の生合成には醋酸塩が利用されるといふ⁵⁹⁾。

一方、肺の結核性肉芽組織については広範な病理形態学的研究の歴史がありながら、結核感染の肺上皮への影響についてはほとんど研究がなされていない。理由の一つは電子顕微鏡の使用以前においては、肺上皮細胞そのものの知見が乏しかつたためであろうが今日といえども文献はまことに少ない。わずかに Faulkner と Esterly⁶⁰⁾ が Freund の完全アジュバントを静注した家兎肺において、II 型上皮細胞の数の増加があり、一つの肺胞内で多くの II 型細胞が相接してみられ、その層状封入体が増加し、大きさも増し、形も不規則になることをみている。微絨毛の部分的消失もみられた。筆者ら⁶¹⁾も *M. bovis* の大菌量の静注をうけたマウスの肺において、II 型細胞の数の増加、分裂像を確認し、層状封入体が顕著に不整形となることを観察した。特に注目したいのは層状封入体の細胞外所在のみならず、それが肺胞マクロファージに取り込まれ、同時に surfactant の電顕像⁶²⁾といわれる tubular myeline 像もまた病巣中に、そしてマクロファージ中にみられることである⁶³⁾。Kistler ら⁶⁴⁾も肺上皮細胞が過剰酸素で傷害をうけた場合に、やはり肺胞マクロファージ中に大量の tubular myeline 像をみている。Nichols⁶⁵⁾ は肺 surfactant の代謝回転に肺胞マクロファージが関係する可能性を予測し、この細胞が tubular myeline 像を取り込むことを正常のウサギ肺で観察している。そして Berman ら⁶⁶⁾ は取り込まれた surfactant であるジパルミトイルレシチンがホスホリパーゼで分解され、その産物である sn-glycerol-3-phosphate や遊離脂肪酸の β 酸化の中間産物である acetyl-carnitine がこの細胞の酸素取り込みに役立つ可能性を指摘した。

Mycoplasma pulmonis の感染をうけたマウス肺において、肺レシチンの構成脂肪酸の飽和度が減り、不飽和型の%が上昇することが報告されているが、この変化が surfactant に関するものであれば、肺の機能障害にかか

わるものかもしれない⁶⁷⁾。

なお、毛細気管枝の上皮であるクララ細胞が強いリゾホスホリパーゼ活性をもち、それを毛細気管枝に放出することから、この細胞が surfactant の代謝に関係していることが報告されている⁶⁸⁾。

文 献

- Smith, H.: Microbial surfaces in relation to pathogenicity, *Bacteriol. Rev.*, 41 : 475, 1977.
- Kanai, K. and Kondo, E.: Review: Subcellular and intercellular aspects of tuberculous infection in reference to protection and sensitization, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 25 : 133, 1972.
- 金井興美: *In vivo* で発育した抗酸菌の化学と生物学, 日誌, 29 : 495, 1974.
- Kanai, K. and Kondo, E.: Review: Antibacterial and cytotoxic aspects of long-chain fatty acids as cell surface events: selected topics, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 32 : 135, 1979.
- Wells, H. G. and Long, E. R.: The chemistry of tuberculosis, Williams & Wilkins Co., Baltimore, p. 169, 1932.
- Mason, R. J. et al.: Lipids of alveolar macrophages, polymorphonuclear leucocytes, and their phagocytic vesicles, *J. Clin. Invest.*, 51 : 2399, 1972.
- Huterer, S. and Wherrett, J.: Metabolism of bis (monoacylglycero) phosphate in macrophages, *J. Lipid Res.*, 20 : 966, 1979.
- Kondo, E. and Kanai, K.: A comparative observation on cholesterol ester content of uninduced and induced mouse peritoneal cells, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 27 : 67, 1974.
- Kondo, E. and Kanai, K.: Phospholipid distribution pattern in uninduced (resident) and casein-induced mouse peritoneal cells, *Japan. J. Med. Sci. Biol.*, 30 : 269, 1977.
- Elsbach, P.: Phospholipid metabolism by phagocytic cells. I. A comparison of conversion of ³²P-lysolecithin to lecithin and glycerylphosphorylcholine by homogenates of rabbit polymorphonuclear leucocytes and alveolar macrophages, *Biochim. Biophys. Acta*, 125 : 510, 1966.
- Franson, R. C. and Waite, M.: Lysosomal phospholipases A₁ and A₂ of normal and Bacillus Calmette Guerin-induced alveolar macrophages, *J. Cell Biol.*, 56 : 621, 1973.
- Franson, R. et al.: Some properties of phospholipase of alveolar macrophages, *Biochim. Biophys. Acta*, 296 : 365, 1973.
- Day, A. J.: Lipid metabolism by macrophages and its relation to atherosclerosis, *Adv. Lipid Res.*, 5 : 185, 1967.
- Day, A. J. et al.: Uptake and metabolism of ¹⁴C-labelled triglyceride by reticuloendothelial cells, *Quart. J. Exptl. Physiol.*, 51 : 11, 1966.
- Wang, P. et al.: Membrane lipid metabolism of Bacillus Calmette-Guerin-induced rabbit alveolar macrophages, *Biochim. Biophys. Acta*, 487 : 163, 1977.
- Blanden, R. V.: Modification of macrophage functions, *J. Reticuloendothel. Soc.*, 5 : 179, 1968.
- Werb, Z. and Cohn, Z. A.: Cholesterol metabolism in the macrophage. I. The regulation of cholesterol exchange, *J. Exptl. Med.*, 134 : 1545, 1971.
- Werb, Z. and Cohn, Z. A.: Cholesterol metabolism in the macrophage. II. Alteration of subcellular exchangeable cholesterol compartments and exchange in other cell types, *J. Exptl. Med.*, 134 : 1570, 1971.
- Dvorak, A. M. et al.: Ultrastructural studies of macrophages: *In vitro* removal of cell coat with macrophage inhibition factor (MIF)-containing lymphocyte culture supernatants; chloroform extraction, phospholipase digestion, and autoradiographic studies, *J. Reticuloendothel. Soc.*, 27 : 119, 1980.
- Wolff, L. J. et al.: The selective effect of hyperoxia on the guinea pig alveolar macrophage membrane, *J. Reticuloendothel. Soc.*, 24 : 377, 1978.
- Allan, D. and Crumpton, M. J.: Preparation and characterization of plasma membrane of pig lymphocytes, *Biochim. J.*, 120 : 133, 1970.
- Ferber, E. et al.: Isolation and characterization of lymphocyte plasma membranes, *Biochim. Biophys. Acta*, 266 : 494, 1972.
- Resch, K. and Ferber, E.: Phospholipid metabolism of stimulated lymphocytes, Effect of phytohemagglutinin, concanavalin A and an anti-immunoglobulin serum, *Europ. J. Biochem.*, 27 : 153, 1972.
- Resch, K. et al.: Early change in the phospholipid metabolism of lymphocytes following stimulation with phytohemagglutinin and with lysolecithin, *Europ. J. Immunol.*, 1 : 162, 1971.
- Ferber, E. and Resch, K.: Phospholipid metabolism of stimulated lymphocytes: Activation of acyl-CoA : lysolecithin acyl-transferase in microsomal membrane, *Biochim. Biophys. Acta*, 296 : 335, 1973.
- Ferber, E. et al.: Phospholipid metabolism of stimulated lymphocytes comparison of the activation of acyl-CoA : lysolecithin acyltransferase with the binding of concanavalin A to thymocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, 448 : 143, 1976.
- Meade, C. J. and Martin, J.: Fatty acids and immunity, *Advances Lipid Res.*, 16 : 127, 1978.
- Ferber, E. et al.: Phospholipid metabolism of stimulated lymphocytes. Composition of phospholipid fatty acids, *Biochim. Biophys. Acta*, 398 : 364, 1975.
- Maccacchini, M. and Burger, M. M.: Stimulation of lymphocytes by concanavalin A. Temperature-dependent effect of fatty acid replacements, *Biochim. Biophys. Acta*, 469 : 33, 1977.
- Fisher, D. B. and Mueller, G.: Studies on the mechanism by which phytohemagglutinin rapidly stimulates phospholipid metabolism of human lymphocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, 248 : 434, 1979.

- 1971.
- 31) Masuzawa, Y. et al.: Effects of various mitogens on the phospholipid metabolism of human peripheral lymphocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, 326 : 339, 1973.
- 32) Morimoto, K. and Kanoh, H.: The role of the de novo synthetic pathway in forming molecular species of phospholipids in resting lymphocytes from human tonsils, *Biochim. Biophys. Acta*, 617 : 51, 1980.
- 33) 花海 清他: Phospholipase A₂ (naja naja) による E-ロゼットレセプターの活性化, 日本免疫学会総会記録, 5 : 158, 1975.
- 34) Nishimura, Y. et al.: Enzymatic solubilization of membrane immunoglobulin (M-Ig) from rabbit lymphocytes with phospholipase A₂ (PL-A₂) and phospholipase C (PL-C), *Japan. J. Exptl. Med.*, 47 : 295, 1977.
- 35) Goodwin, J. S. et al.: Cyclic adenosine monophosphate response to prostaglandin E₂ on subpopulations of human lymphocytes, *J. Exptl. Med.*, 150 : 1260, 1979.
- 36) Apestegui-Barzuma, A. and Stjernholm, R. L.: Inhibition of lymphocyte metabolism by a lipid fraction of normal human serum. Abstract of 13th Ann. National Meet., *J. Reticuloendothel. Soc.*, 13 : 22a, 1976.
- 37) Frye, L. D. and Friou, G. J.: Inhibition of mammalian cytotoxic cells by phosphatidylcholine and its analogue, *Nature*, 258 : 333, 1975.
- 38) Elsbach, P.: Composition and synthesis of lipids in resting and phagocytizing leukocytes, *J. Exptl. Med.*, 110 : 969, 1959.
- 39) Elsbach, P. et al.: Metabolism of phospholipids by polymorphonuclear leukocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, 106 : 338, 1965.
- 40) Elsbach, P. and Farrow, S.: Cellular triglyceride as a source of fatty acid for lecithin synthesis during phagocytosis, *Biochim. Biophys. Acta*, 176 : 438, 1969.
- 41) Sastry, P. S. and Hokin, L. E.: Studies on the role of phospholipids in phagocytosis, *J. Biol. Chem.*, 241 : 3354, 1966.
- 42) Elsbach, P. et al.: Phospholipid metabolism by phagocytic cells. VI. Observations on the fate of phospholipids of granulocytes and ingested *Escherichia coli* during phagocytosis, *Biochim. Biophys. Acta*, 280 : 33, 1972.
- 43) Patriarca, P. et al.: Phospholipid metabolism by phagocytic cells. VII. The degradation and utilization of phospholipids of various microbial species by rabbit granulocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, 280 : 45, 1972.
- 44) Weiss, J. and Elsbach, P.: The use of a phospholipase A-less *Escherichia coli* mutant to establish the action of granulocyte phospholipase A on bacterial phospholipids during killing by a highly purified granulocyte fraction, *Biochim. Biophys. Acta*, 466 : 23, 1977.
- 45) Franson, R. et al.: Phospholipid metabolism by phagocytic cells. Phospholipase A₂ associated with rabbit polymorphonuclear leukocytes granules, *J. Lipid Res.*, 15 : 380, 1974.
- 46) Weiss, J. et al.: Partial characterization and purification of a rabbit granulocyte factor that increases permeability of *Escherichia coli*, *J. Clin. Invest.*, 55 : 33, 1975.
- 47) Franson, R. et al.: Isolation and characterization of a phospholipase A₂ from an inflammatory exudate, *J. Lipid Research*, 19 : 18, 1978.
- 48) Mason, R.: "Lung Biology in Health and Disease", ed by Ronald G. Crystal, Marcel Dekker, Basel, Vol. 2, p. 136, 1977.
- 49) Finley, T. N. et al.: Morphological and lipid analysis of the alveolar lining material in dog lung, *J. Lipid Research*, 9 : 357, 1968.
- 50) Katyal, S. L. et al.: Method for the isolation of surfactant from homogenates and lavages of lung of adult, newborn, and fatal rats. *Lab. Invest.*, 36 : 585, 1977.
- 51) Buckingham, S. et al.: Phospholipid synthesis in the large pulmonary alveolar cell. Its relation to lung surfactant. *Amer. J. Pathol.*, 48 : 1027, 1966.
- 52) Askin, F. B. and Kuhn, C.: The cellular origin of pulmonary surfactant, 25 : 260, 1971.
- 53) Kikkawa, Y. et al.: The type II epithelial cells of the lung. II. Chemical composition and phospholipid synthesis, *Laboratory Investigation*, 32 : 295, 1975.
- 54) Parańska, J. and Vangolde, L. M. G.: Role of lamellar bodies in the biosynthesis of phosphatidylcholine in mouse lung, *Biochim. Biophys. Acta*, 488 : 285, 1977.
- 55) Engle, M. J. et al.: Phospholipid composition and acyltransferase activity of lamellar bodies isolated from rat lung, *Arch. Biochem. Biophys.*, 173 : 586, 1976.
- 56) 岡田慶夫: 肺の表面活性物質, 結核研究50年, 日本結核病学会, 東京, p. 492, 1975.
- 57) Okano, G. and Akino, T.: Changes in the structural and metabolic heterogeneity of phosphatidylcholine in the developing rat lung, *Biochim. Biophys. Acta*, 528 : 373, 1978.
- 58) Batenburg, J. J. et al.: Lysolecithin acyltransferase and lysolecithin : Lysolecithin acyltransferase in adult rat lung alveolar type II epithelial cells, *Biochim. Biophys. Acta*, 573 : 136, 1979.
- 59) Jobe, A. et al.: The *in vivo* labeling with acetate and palmitate of lung phospholipid from developing and adult rabbits, *Biochim. Biophys. Acta*, 617 : 65, 1980.
- 60) Faulkner, C. S. and Esterly, J. R.: Ultrastructural changes in the alveolar epithelium in response to Freund's adjuvant, *Amer. J. Pathol.*, 64 : 559, 1971.
- 61) 金井興美他: 結核感染における肺胞上皮細胞, 殊に Type II 細胞の実験的観察, 結核, 55 : 241, 1980.
- 62) Weibel, E. R. et al.: A stereologic electron microscope study of "tubular myelin figures" in alveolar fluids of rat lung, *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*,

- 69 : 418, 1966.
- 63) 金井興美他：実験的結核病巣における Tubular myelin 像の観察，結核，55 : 269, 1980.
- 64) Kistler, G. S. et al.: Development of fine structural damage to alveolar and capillary lining cells in oxygen-poisoned rat lungs, J. Cell Biol., 33 : 605, 1967.
- 65) Nichols, B. A.: Normal rabbit alveolar macrophages. I. The phagocytosis of tubular myelin, J. Exptl. Med., 144 : 906, 1976.
- 66) Berman, H. et al.: Oxidation of sn-glycerol-3-phosphate and acetyl L-carnitine by rat and rabbit alveolar macrophages, J. Reticuloendothel. Soc., 26 : 249, 1979.
- 67) Pollack, J. D. et al.: Lecithin changes in murine mycoplasma pulmonis respiratory infection, Infect. Immun., 24 : 94, 1979.
- 68) Yoneda, K.: Ultrastructural localization of phospholipases in the Clara cell of the rat bronchiole, Amer. J. Pathol., 93 : 745, 1978.