



潰瘍学のトピックスシリーズ 2

消化性潰瘍の治療—粘膜面から

〈司会〉松尾 裕(日本大学医学部内科)

森賀 本幸(京都大学医学部第1内科)

小越 和栄(県立がんセンター新潟病院情報調査部/内科)

疾患と微量元素—亜鉛ものがたり 7

免疫と亜鉛

荒川 泰昭(静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学)

プロマック[®]顆粒15%の細胞保護作用 10

米田 智幸(ゼリア新薬工業株式会社中央研究所)

免疫と亜鉛

-Zn-

静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学 荒川泰昭

はじめに

亜鉛は必須微量元素の一つであり、生体内では通常遊離の型以外はタンパク質、核酸、ATPなどのポリリン酸化合物などと結合して存在しているが、その結合タンパク(金属タンパク: metalloprotein)¹⁻⁴⁾だけでも金属酵素(metalloenzyme)、金属要求酵素(metal activated enzyme)、メタロチオネイン(metallo-thionein)などとして70種以上のものがみつまっている。そして、最近ではさらに免疫系や神経系に与える種々のホルモンの液性因子にも亜鉛が活性金属として存在することが明らかとなってきた⁵⁻⁸⁾。

したがって、生体中における亜鉛の生理的異常があらゆる部位での障害を引き起こすことは容易に考えられることであり、事実これまでに多くの亜鉛関与の疾患が報告されている。本稿では特に免疫系に絞って「亜鉛と免疫との関わり」を免疫応答を本質的に担っているリンパ球の増殖や分化の領域からとらえ、紹介する。

1 亜鉛欠乏と免疫不全

亜鉛欠乏症には腸性肢端皮膚炎^{9,10)}のような遺伝性欠乏症、低亜鉛母乳¹⁰⁾によるものや、高カロリー輸液(静脈栄養法)¹¹⁻¹⁵⁾、血液透析、薬物治療¹⁴⁻¹⁶⁾など加療過程にみられる医原性のものなどによる獲得性欠乏症(急性亜鉛欠乏症)、またイラン、エジプトで最初に発見された地方病としての慢性亜鉛欠乏症^{17,18)}などがあるが、これらの欠乏症に共通した主要症状の一つに重篤な免疫不全¹⁹⁾とそれに伴う易感染性がある。

この免疫不全の特徴は胸腺ならびに

胸腺依存性リンパ組織の選択的な萎縮とそれに関連した細胞性免疫の不全である^{20,21)}。例えば、ヒトにおいては前述の腸性肢端皮膚炎でも、*Candida*などのrecall抗原やジニトロクロロベンゼン(DNCB)に対する遅延型皮膚反応の消失²²⁾や*in vitro*でのマイトゲンによるリンパ球幼若化反応²³⁾などの細胞性免疫機能の低下がみられ、さらに亜鉛投与で可逆的に両者の速やかな改善がみられる²⁴⁻²⁶⁾。また、動物の実験的亜鉛欠乏症でも、ヒトと同様に可逆性の胸腺ならびに胸腺依存性リンパ組織の萎縮がみられる^{21,27-31)}。そして、末梢血リンパ球数の低下や血清γグロブリン値の低下、マイトゲンによるリンパ球幼若化反応の低下、ヘルパーT細胞機能の低下およびナチュラルキラー細胞の活性低下などの細胞性免疫機能の低下^{31,32)}、T細胞依存性抗原(SRBC)に対するプラーク形成(PFC)反応、特にその二次反応の低下ないし消失など体液性免疫機能の低下などがみ

られる。このように、動物では機能的には細胞性免疫ばかりでなく液性免疫の低下もみられることが多い³³⁾、これは抗体産生に与えるregulatory Tリンパ球(ヘルパーTリンパ球とサプレッサーTリンパ球)の障害に起因したものであると思われる。

2 T細胞の増殖と亜鉛

亜鉛はDNA polymerase、RNA polymerase、thymidine kinaseなどの構成成分として存在し、DNA合成、RNA合成、タンパク合成などの細胞内代謝(ホメオスタシス)や細胞増殖の系においてその活性発現に重要な役割を演じている。

したがって、亜鉛欠乏においては当然これらの酵素活性は低下し^{2,3,33)}、代謝あるいは増殖が抑制され、最終的には細胞死が誘導される。

1) リンパ球の活性化

リンパ球は一定の抗原と特異的に反応して分化増殖し、Tリンパ球は感作

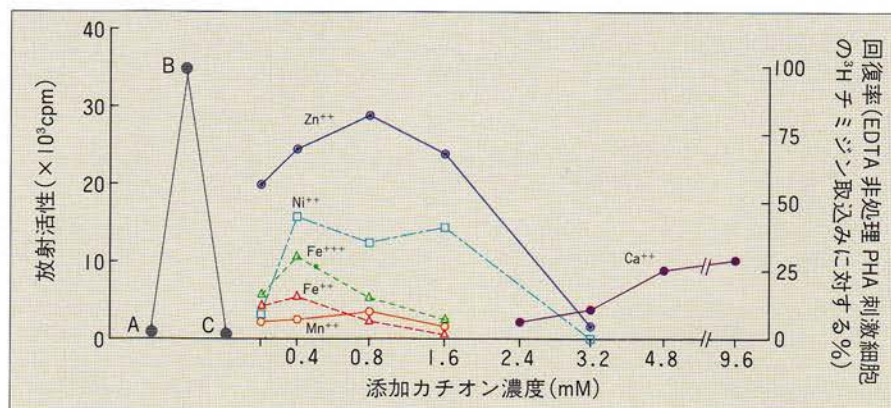


図1 リンパ球活性化における亜鉛の必要性

EDTAによるPHA刺激リンパ球の活性化阻害に対する各金属イオンの回復効果を示す。本反応は1.6mM EDTA、1.6mM CaCl₂および各濃度の各種カチオンをそれぞれ単独で含む培養液中で行われた。回復効果は各条件下での細胞の³H-チミジン取込み(縦軸)で表わす。点A、B、Cはそれぞれ、A: EDTA不在下でのPHA無刺激細胞、B: EDTA不在下でのPHA刺激細胞、C: 1.6mM EDTA存在下でのPHA刺激細胞の³H-チミジンの取込みを示す。

リンパ球となり種々のリンホカインを分泌し、またBリンパ球は形質細胞となり抗体を産生する。そして、それぞれの免疫応答を展開する。このリンパ球の一定抗原に対する特異性とはまったく無関係に、リンパ球は種々の非特異的なマイトゲン(mitogen)によっても多クローン性の活性化を受け、分化増殖(トランスホメーション、transformation)する³⁴⁻³⁸⁾。

このトランスホメーションには亜鉛が必須である^{39,40)}。例えば、図1に示すように、T細胞を特異的に活性化する植物レクチン(フィトヘマグルチニン phytohemagglutinin : PHA、コンカナバリン Concanavalin : ConA)で誘導されるトランスホメーションはEDTAによって効果的に阻害されるが、この阻害はカルシウムやマグネシウムの添加では回復せず、亜鉛や鉄の

添加によって効果的に回復する³⁹⁾。これはEDTAと亜鉛との結合によって生じたDNA合成やRNA合成の障害が新たな亜鉛の添加によって回復することを示しており、すなわち亜鉛の必須性を示している。

そして、さらに亜鉛はマイトゲンとしても働き、リンパ球のDNA合成やRNA合成を増大させ、最終的にトランスホメーションを誘導する⁴¹⁻⁴³⁾。ちなみに、この亜鉛の作用はPHAなどの植物レクチンの場合と同様にTリンパ球に働き、かつその作用にはマクロファージなどのadherent cellの存在を必要とする^{34,44-46)}。

最近、増殖情報伝達系に関与するプロテインキナーゼCが亜鉛金属酵素であり、亜鉛によって活性化されることがわかってきた⁴⁷⁾。この知見はリンパ球活性化における亜鉛の役割や機序

を説明する上で極めて重要である。

2) 胸腺萎縮

前述の如く、亜鉛欠乏によって細胞性免疫の中核臓器である胸腺ならびに胸腺依存性リンパ組織の著しい萎縮が誘発される。著者らのラットを使った実験では、亜鉛欠乏時には胸腺中の亜鉛量は対照群の1/24以下に低下しており(表1)⁴⁸⁻⁵¹⁾、このとき胸腺の体重当りの相対重量は対照群の1/4以下である。この胸腺の著しい萎縮は胸腺細胞の消失によるものであるが、亜鉛の補給によって可逆的に回復する(図2)⁴⁸⁻⁵¹⁾。

したがって、この萎縮は亜鉛欠乏に伴う酵素活性の低下など細胞内代謝の障害や細胞増殖の抑制に起因した細胞死によるものであらうと考えられる。

3 T細胞の分化・成熟と亜鉛

胸腺に入った pre-thymic な細胞は、

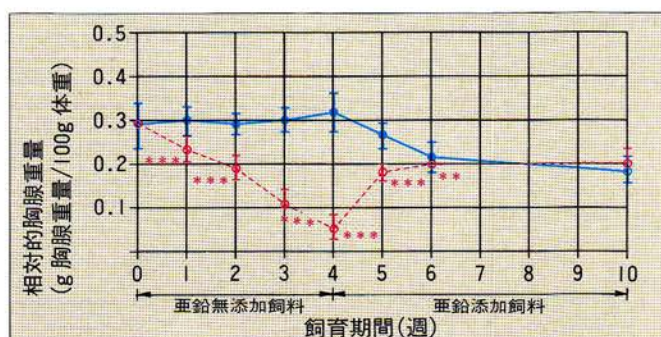


図2 亜鉛欠乏による胸腺の萎縮とその可逆的回復
亜鉛無添加飼料(Zn含量: 0.05mg%)あるいは亜鉛添加飼料(ZnCO₃添加、Zn含量: 5.8mg%)で4週間飼育し、その後、両群とも6週間亜鉛添加飼料で飼育したSPFウィスター系雄性ラットの相対的胸腺重量の変化を示す。
(●)コントロール群、(○)亜鉛欠乏群、縦棒は10検体の測定平均の標準誤差(SE)を示す。
有意差検定: ** p < 0.01、*** p < 0.001

表1 亜鉛欠乏による胸腺中微量元素の変動

微量元素	濃度(μg/g dry tissue)	
	コントロール	亜鉛欠乏
Mg	966.67 ± 350.02	958.00 ± 147.80
Ca	77.75 ± 25.25	166.50 ± 0.50***
Al	12.77 ± 4.53	14.67 ± 2.21
Mn	0.35 ± 0.18	0.47 ± 0.15
Zn	85.83 ± 5.54	24.17 ± 1.70***
Cu	1.83 ± 0.20	6.11 ± 0.49***
S	9773.67 ± 4077.47	10170.00 ± 3897.51
Cl	1559.00 ± 270.88	3255.33 ± 224.19**
Br	4.50 ± 1.54	8.17 ± 0.93*
I	0.59 ± 0.39	1.45 ± 0.06*

亜鉛無添加飼料(Zn含量: 0.05mg%)で6週間飼育したSPFウィスター系雄性ラットの胸腺中の微量元素バランスをコントロール群(亜鉛添加飼料(ZnCO₃添加、Zn含量: 5.8mg%)で飼育)と比較しながら、放射化分析により解析した。各値は5検体の測定平均とその標準誤差(SE)を示す。有意差検定: * p < 0.05、** p < 0.01、*** p < 0.001。

文献

- Underwood EJ : Zinc. In Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 4th ed, p196-242, Academic Press, New York and London, 1977
- Hsu JM : Biochemistry and metabolism of zinc. In Zinc and Copper in Medicine, p74-78, Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1980
- Coleman JE : Zinc in metalloproteins. In Zinc, p211-223, Univ Park Press, Baltimore, Maryland, 1979
- Sandstead HH : Zinc in Human nutrition. In Disorders of Mineral Metabolism, Vol 1, p93-157, Academic Press, New York, 1981
- Goldstein AL (edit) : Thymic Hormones and Lymphokines. Plenum Press, New York, 1984
- Mills CF (edit) : Zinc in Human Biology. Springer-Verlag, London, 1989
- Cunnane SC (edit.) : Zinc : Clinical and Biochemical Significance. CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida, 1988
- Frederickson CJ et al (edit) : The Neurobiology of Zinc, Part B : Deficiency, toxicity and pathology. Alan R Liss Inc, New York, 1984
- Danbolt N et al : Acta Dermatovenere, 23 : 127, 1943
- 森嶋隆文 : 皮膚臨床, 32 : 61-66, 1990
- 岡田 正ほか : 医学のあゆみ, 92 : 436-442, 1975
- Kay RG et al : Aust N Z J Surg, 45 : 325-330, 1975
- Hambidge KM et al : Zinc and copper in clinical medicine. SP Medical and Scientific Books, New York, 1978
- 和田 攻ほか : 日本臨牀, 39 : 191-206, 1981
- 和田 攻 : 新内科学大系 年刊版, '84-A : 273-300, 1984
- 和田 攻ほか : ファルマシア, 21(5) : 407-413, 1985
- Prasad AS et al : Am J Med, 31 : 532, 1961

分化・成熟に伴って分化抗原と呼ばれる種々の分子を細胞膜に発現する⁵²⁾。これらの分子の生理的役割は限られたものを除いては明らかでないが、T細胞の成熟度や機能を知る上で格好の指標となる。

1) T細胞膜表面抗原

亜鉛欠乏によるT細胞系の重篤な免疫不全は、前述の胸腺萎縮すなわち胸腺細胞の消失という量的変化もさることながら、胸腺細胞の分化・成熟過程の異常からくる質的変化にも大きく依存している。著者らのラットを使った実験では^{48,49,51)}、表2に示すように、亜鉛欠乏によって胸腺細胞ではCD4 (rat T helper cells and macrophages) 抗原やCD8 (rat T suppressor/cytotoxic cells) 抗原の発現に、また末梢血リンパ球ではThy 1, 1抗原、CD2 (E rosette forming T cells) 抗原、 α/β (T cell receptor) 抗原などの発現

に有意の変化がみられ、かつCD4/CD8の比の減少から抗体産生能の低下もうかがえる。

これらの有意の変化は抗原発現にかかわる胸腺ホルモン(血中サイムリンなど)が亜鉛を含有することからも推測できるように、亜鉛欠乏に伴うホルモン活性の低下によるものであらうと思われる^{48,49,51)}。

2) 血中サイムリン活性

血中サイムリンは胸腺から分泌され、T細胞の増殖や分化を促進する胸腺ホルモンの一種であり、亜鉛を結合したノナペプチドである^{53,54)}。未熟細胞におけるThy 1, 1抗原の発現やCD4あるいはCD8抗原をもつ成熟細胞の活性化などの作用をもち、亜鉛を失うことによってその活性が消失する^{48,49,55,56)}。胸腺摘出動物を作製し、その脾臓の前駆T細胞を用いて血中サイムリンにより発現するThy 1, 1抗原を蛍光標識モ

ノクローナル抗体で測定した著者らの結果を表3に示す。

亜鉛欠乏によって血中サイムリン活性は有意に低下しており⁴⁹⁾、これは前述(表2)の末梢血T細胞におけるThy 1, 1抗原の著減とも一致する。

むすび

免疫と亜鉛との関わりについて概説したが、亜鉛が必須微量元素でもあることから、亜鉛の生体への影響はその欠乏時に顕著である。特に免疫系では、亜鉛が分化・増殖に関与する酵素やホルモンの活性中心として存在することから、細胞性免疫の中枢臓器である胸腺を中心とした変化、すなわち量的には胸腺細胞の消失、質的には胸腺細胞の分化・成熟の程度などがより顕著に強調あるいは付加されて現われるように思われる。

表2 亜鉛欠乏による胸腺細胞ならびに末梢血リンパ球の膜表面抗原の変化

抗原	相対比率(%) ^{a)}			
	胸腺細胞		末梢血リンパ球	
	コントロール	亜鉛欠乏	コントロール	亜鉛欠乏
Thy 1, 1 (MRC OX-7)	98.03±0.40	91.77±8.87	36.36±1.68	15.22±2.90***
CD2 (MRC OX-34)	99.02±0.16	97.95±1.31	97.72±1.05	91.03±3.55**
α/β (R73)	86.54±1.94	85.13±1.70	96.88±3.09	88.95±5.13*
CD4 (W3/25)	6.40±1.46	22.80±9.40**	43.98±6.68	45.48±4.66
undifferentiated cells	84.21±2.62	54.16±9.86***	4.66±1.77	14.50±0.53***
unlabelled cells	2.51±0.19	11.16±4.68**	38.04±5.22	27.56±5.95*
CD8 (OX-8)	6.89±2.04	11.88±3.52*	13.32±3.40	17.44±3.25
CD4/CD8	1.03	1.75	3.63	2.69

a) 亜鉛無添加飼料(Zn含量: 0.05mg%)あるいは亜鉛添加飼料(ZnCO₃添加、Zn含量: 5.8mg%)で4週間飼育したSPFウィスター系雄性ラットの胸腺細胞ならびに末梢血リンパ球の膜表面抗原を各々の蛍光標識モノクローナル抗体を用いて細胞自動解析分離装置(FACS can)にて解析した。カッコ内は抗体クローンを示す。

有意差検定: * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001。

表3 亜鉛欠乏による血中サイムリン活性の低下

血 清	相対比率(%) ^{a)}
コントロール群	77.23±2.65
亜鉛欠乏群	50.37±0.68***

a) 胸腺を摘出したSPFウィスター系雄性ラットの脾臓からPre-Tリンパ球(2×10⁶cells/ml)を分離し、これと亜鉛無添加(Zn含量: 0.05mg%)あるいは亜鉛添加(ZnCO₃添加、Zn含量: 5.8mg%)飼料で3週間飼育した同系ラットの血清とを37°Cで2時間インキュベートした後、サイムリン活性によって発現するT細胞膜表面上のThy 1, 1抗原を蛍光標識モノクローナル抗体を用いて、細胞自動解析分離装置(FACS can)で解析した。

有意差検定: *** p < 0.001。

18) Prasad AS (edit): Trace elements in human health and disease. Vol 1, Zinc and copper, Acad Press, New York, 1976
 19) 和田 攻ほか: 免疫と疾患, 6(6): 763-767, 1983
 20) Gershwin ME et al: Nutrition and Immunity. Academic Press, Orlando, FL, 1985
 21) Frost P et al: The effect of zinc deficiency on the immune response. In Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease, p143, Alan R Liss Inc, New York, 1977
 22) Rodin AE et al: Am J Clin Pathol, 51

: 315, 1969
 23) Endre L et al: Lancet, 24: 1196, 1975
 24) Oleske JM et al: Am J Dis Child, 133: 915, 1979
 25) Golden MH et al: Lancet, 10: 1226, 1978
 26) Golden MHN et al: Lancet, 2: 1057-1058, 1977
 27) Gross RL et al: Am J Clin Nutr, 32: 1260-1265, 1979
 28) Haas S et al: Fed Proc, 35: 659, 1976
 29) Miller ER et al: J Nutrition, 95: 278, 1968
 30) Brummerstedt E et al: Acta Pathol Microbiol Scand (A), 79: 686, 1971

31) Good RA et al: Fed Proc, 39: 3098-3104, 1980
 32) Nauss KM et al: Trace elements and immunocompetence. In Trace Element Metabolism in Man and Animals, p603-612, Springer-Verlag, Berlin, 1982
 33) Prasad AS et al: J Lab Clin Med, 83: 634, 1974
 34) 大沢利昭: 代謝12, 臨時増刊号 免疫: 583-592, 1975
 35) Ling NR: Lymphocyte Stimulation. North-Holland Publishing Co, Amsterdam, 1968
 36) 荒川泰昭: 毒性試験講座 第10巻 免疫毒性-金属-, 地人書館, 1991

37) Larsson EL et al : Nature, 280 : 239-241, 1979
 38) Morgan DA et al : Science, 193 : 1007-1008, 1976
 39) Alford RH : J Immunol, 104 : 698-703, 1970
 40) Chesters JK : Biochem J, 130 : 133-139, 1972
 41) Kirchner H et al : Exp Cell Res, 61 : 229-230, 1970
 42) Rühl H et al : Proc Soc Exp Biol Med, 137 : 1089-1092, 1971
 43) Berger NA et al : J Cell Biol, 61 : 45-55, 1974

44) Rühl H et al : Clin Exp Immunol, 32 : 484, 1978
 45) Gery I : J Exp Med, 136 : 128, 1972
 46) Gery I et al : J Exp Med, 136 : 143, 1972
 47) Andrew FG et al : J Biol Chem, 267 : 10193-10197, 1992
 48) 荒川泰昭ほか : Biomed Res Trace Elements, 3(3) : 319-329, 1992
 49) 荒川泰昭ほか : 微量栄養素研究, 第10集 : 39-47, 1993
 50) 荒川泰昭ほか : 微量栄養素研究, 第9集 : 197-203, 1992
 51) 荒川泰昭 : 第6回金属の関与する生体関連反応シンポジウム講演要旨集 : 88-90, 1993

52) 山村雄一(編集) : I. T細胞, 最新免疫学(I), 同文書院, 1990
 53) Dardenne M et al : Thymulin - New biochemical aspects. In Thymic Hormones and Lymphokines, p37-42, Plenum Press, New York, 1984
 54) Pleau JM et al : [19] Thymulin. Methods In Enzymology, vol 116 : 269-279, 1985
 55) Chandra RK : Clin Exp Immunol, 42 : 332-335, 1980
 56) Dardenne M et al : Eur J Immunol, 14 : 454-458, 1984

プロマック®顆粒15%の細胞保護作用

ゼリア新薬工業株式会社中央研究所
米田智幸

細胞保護作用とは

細胞保護作用とは、壊死惹起物質(エタノール、塩酸、沸騰水など)による傷害から胃粘膜を肉眼的にみてほぼ完璧に保護する作用で、酸分泌抑制作用には依らない作用と定義されている¹⁾。

プロスタグランジンからみた 防御因子増強型抗潰瘍薬の分類

防御因子増強型抗潰瘍薬はプロスタグランジン(PG)との関係から次のように分類することができる。すなわち、PGそのものであるPG誘導体、胃粘膜PGを増加させる内因性PG増強型薬剤、および内因性PGを介さずに作用するPG非依存型薬剤である¹⁾(表)。

プロマックは内因性PGに依存しない 直接的な細胞保護作用を示す

プロマック®顆粒(ポラプレジンク)は壊死性物質である無水エタノールによる胃粘膜損傷や単離被蓋上皮細胞のエタノールによる細胞障害を抑制することから細胞保護作用を示すことが明らかにされている。しかし、ポラプレジンクの投与による内因性PG量の増加は確認されていない。さらに、これらの細胞保護作用はPG合成阻害剤であるインドメタシンの前処置によっても影響されないことから、ポラプレジンクは内因性PG非依存型の細胞保護作用を示すことが明らかにされている²⁾(表)。

そこでポラプレジンクの細胞保護作用の機序を明らかにするために、無水

エタノール胃粘膜損傷モデルを用いて検討した。ポラプレジンクの構成成分である亜鉛およびL-カルノシンは作用機序として抗酸化作用や膜安定化作用を有することが知られていることから、本モデルにおけるフリーラジカル反応および膜破壊の程度を測定した。フリーラジカル反応の指標であるTBA反応性物質質量、膜破壊の指標であるβ-グルクロニデース活性は無水エタノールの投与により有意に増加していた。しかし、本モデルにポラプレジンクを投与することにより胃粘膜損傷の発生、TBA反応性物質質量の増加、β-グルクロニデース活性の増加は抑制されていた。よって、ポラプレジンクのPG非依存性の細胞保護作用はポラプレジンクの有する抗酸化作用および膜安定化作用により発揮されていることが示された³⁾。

抗潰瘍剤におけるプロマックの意義

ポラプレジンクは内因性PG非依存型の細胞保護作用を示すことから、次のような可能性が期待される。すなわち、多くの内因性PG増強型抗潰瘍薬とは作用機序が異なることから、これら薬剤との併用により作用の増強が期待できる。また、ポラプレジンクの細胞保護作用はインドメタシンにより影響されないことから、非ステロイド性抗炎症薬による胃粘膜障害にも効果を示す可能性が考えられる。実際に、ポラプレジンクはインドメタシン胃粘膜損傷モデルに効果を示しており、その作用機序としてポラプレジンクの有する抗酸化作用が考えられている⁴⁾。よって、ポラプレジンクの抗酸化作用は細胞保護作用の点からも重要な作用機序であるものと考えられる。

表 プロスタグランジンからみた胃粘膜防御増強剤の分類

1. プロスタグランジン誘導体
オルノプロスチル、ミソプロストールなど
2. 内因性プロスタグランジン増強型薬剤
 - 1) PG合成促進：テブレノン、ブラウノール、スピソフロン、スクラルファート、プロアミビド
 - 2) PG代謝抑制：ソファルコン、ブラウノール、カルベノキソロン
 - 3) PG減少の抑制(病態モデル)：ゲファルナート、塩酸セトラキサート、アセグルタミドアルミニウム、塩酸ベネキサートβ-シクロデキストリン包接化合物、クレボプリド・マレイト
3. プロスタグランジン非依存型薬剤
ポラプレジンク

(荒川哲男ほか：消化器科, 12 : 384, 1990より, 一部改変)

- 【文献】 1) 荒川哲男, 小林純三：消化器科, 12 : 384, 1990
 2) Arakawa T et al : Dig Dis Sci, 35 : 559, 1990
 3) 森田 仁ほか : Ther Res, 13 : 877, 1992
 4) 森田 仁ほか : 実験潰瘍, 18 : 190, 1991