

## じん肺症患者における血清 Prolyl Hydroxylase 値の検討

金沢医科大学公衆衛生学教室

田畑 正司, 中川 秀昭, 奥村 義治  
北川由美子, 森河 裕子, 河野 俊一

金沢大学医学部公衆衛生学教室

長岡 匡

富山労災病院内科

野田 八嗣, 山崎隆吉

## 1. はじめに

Prolyl Hydroxylase (PH) は, コラーゲン合成に関与する酵素であり, 臓器の線維化とともに組織内の活性や酵素量が増加することが報告されている<sup>1)</sup>。最近, モノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により PH の測定が可能となり, 肝硬変, 慢性肝炎等の各種肝疾患で血清 PH 値が測定され, 肝線維化のパラメーターとして重要視されている<sup>2-6)</sup>。

じん肺症は粉塵を吸入することにより生じる肺の線維増殖性変化を主体とした疾患であるが, 従来より肺の線維化の指標として, 尿中ヒドロキシプロリンや血清Ⅲ型プロコラーゲンペプチドなどが測定されている<sup>7-9)</sup>。

そこで, 今回我々は, じん肺症患者の血清 PH 値を測定し検討したので報告する。

## 2. 対象及び方法

対象は, 出稼ぎ粉塵作業者の多い富山県東部の某病院に通院する男性じん肺症患者42名(50~70歳)であり, 年齢をマッチした健常男性26名を対照とした。

血清 PH 値は, モノクローナル抗体を用いた酵素抗体法による測定キット, パナッセイ PH (富士薬品工業) を用いて測定した。ポリスチレンボールに固相化したモノクローナル

抗ヒト PH 抗体と血清中の PH を抗原抗体反応により結合させ, 反応液を除き洗浄した。次いで, ペルオキシダーゼ標識抗ヒト PH 抗体を加え, 固相化抗体と結合した PH と抗原抗体反応により結合させ, 反応液を除き洗浄した。最後に, ペルオキシダーゼ基質溶液を加えて発色させ, 吸光度を測定し, 標準曲線より PH 量を算出した。

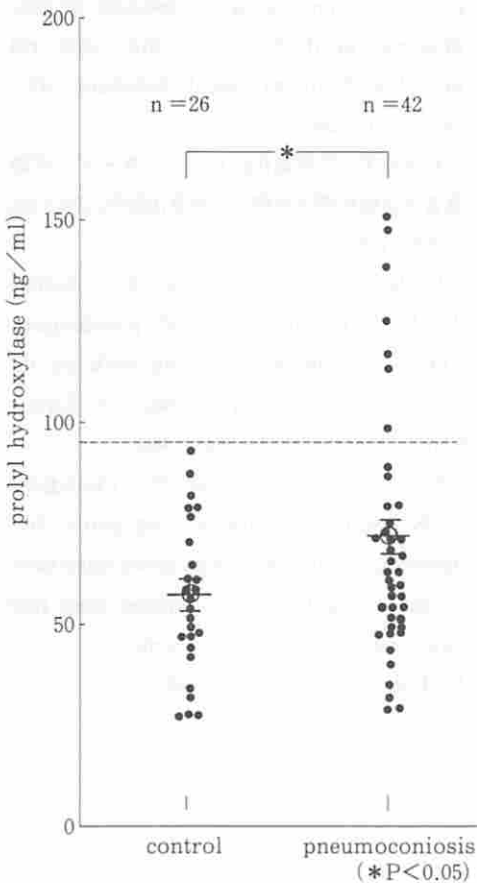
## 3. 結果

血清 PH 値は, 図 1 に示すように, じん肺症患者では  $70.6 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$  (平均値  $\pm$  標準誤差) 健常人では  $57.7 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$  であり, じん肺症患者が危険率 5% で有意に高値をしめた。また, 健常人の平均値  $+ 2 \times$  標準偏差である  $94.9 \text{ ng/ml}$  を超えたものは, じん肺症患者 42 名中 7 名であり, じん肺症患者の 16.7% であった。

## 4. 考察

PH は, コラーゲン前駆体のプロコラーゲンが, コラーゲン分子になるまでの修飾酵素であり, 前駆体のコラーゲン鎖のペプチジルプロリンの水酸化と 2-オキシグルタル酸の脱炭酸の両反応を触媒する複合機能を持った酵素添加酵素である。肝硬変, 動脈硬化,

図1 じん肺症患者の血清 Prolyl Hydroxylase 値



肺線維症などコラーゲン生合成が亢進する場合には、PH活性が亢進することが知られており、またPH活性の亢進は常に酵素量の増加を伴うことが実験的に示されている<sup>10)</sup>。従来PH活性の測定は操作が大変煩雑であり、また、血中PH活性は非常に低く、測定は困難であった。ところが、最近、モノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により血清PH量を測定する方法が開発され、また、実験的肝障害やヒトの慢性肝障害で肝PH活性の上昇が肝PH量や血清PH量の増加に密接に関連することが報告された<sup>11)</sup>。この新しい測定法の開発により、肝硬変、慢性肝炎等の各種肝疾患で血清PH値が測定され、肝線維化の指標として注目されている<sup>3-6)</sup>。

じん肺症においても、尿中ヒドロキシプロリンや血清Ⅲ型プロコラーゲンペプチドの測定が肺線維化の指標となることが報告されている<sup>7-9)</sup>。今回、我々はじん肺症患者における血清PH値を測定し検討したが、健常人に比べ有意に高値を示していた。動物実験における肺線維症では、肺内のPH活性が亢進することが知られており<sup>12-13)</sup>、今回じん肺症患者の血清PH値が高値を示したことは、じん肺症における血清PH値の測定が有用であると考えられた。血清PH値の測定は、モノクローナル抗体を用いた酵素抗体法が開発されたことにより、測定が簡便となり、尿中ヒドロキシプロリンの測定のように煩雑な前処理やⅢ型プロコラーゲンペプチドの測定のようにラジオアイソトープを用いる必要がない。このことから、今後、測定が簡便な血清PH値の測定がじん肺症における新たな肺線維化の指標となることが期待される。

## 5. ま と め

じん肺症患者における血清PH値を、新しく開発されたモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法により測定した。じん肺症患者では健常人に比べ有意に高値を示しており、じん肺症における血清PH値の測定が新たな肺線維化の指標として有用であることが示唆された。

## 参 考 文 献

- 1) Ooshima, A., Fuller, G. C., Cardinale, G. J., et al: Increased collagen synthesis is in blood vessels of hypertensive rats and its reversal by antihypertensive agents. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71: 3014-3023, 1974.
- 2) Yoshida, S., Bai, Y., Muragaki, Y., et al: A sandwich immunoassay for human prolyl hydroxylase using monoclonal antibody. Clin. Chem. Acta. 160:

- 37-46, 1986.
- 3) 宮林千春, 井上恭一, 高原照美, 他: 各種肝疾患における血清プロリン水酸化酵素の測定, 日消誌, 83: 2181-2189, 1986.
  - 4) 岡井高, 里村吉威, 太田英樹, 他: 各種肝疾患における血清 Prolyl Hydroxylase 値の検討, 肝臓, 28: 262-263, 1987.
  - 5) 鈴木博, 鈴木通博, 岡部和彦, 他: 各種肝疾患の肝線維化診断における血清 Immunoreactive Prolyl Hydroxylase (SIRPH) 測定の臨床的意義, 日消誌, 84: 1265-1271, 1987.
  - 6) 安原稔, 松田芳郎, 高田昭: Monoclonal 抗体を用いて測定した血清 Prolyl hydroxylase  $\beta$ -subunit の臨床的意義について, 日消誌, 84: 1225-1232, 1987.
  - 7) 鬼塚黎子, 倉富満, 杉山浩太郎, 他: 塵肺症における尿中 Hydroxyproline 排泄量, 日胸疾患誌, 16: 307-313, 1978.
  - 8) 中川秀昭, 辻川研一郎, 奥村義治, 他: 出稼ぎ珪肺患者の尿中 Hydroxyproline 排泄量, 富農医誌, 16: 140-143, 1980.
  - 9) 岡崎勲, 丸山勝也, 奥野府夫, 他: じん肺患者の血清 Type III Procollagen Peptide, J. UOEH 5: 461-467, 1983.
  - 10) Bai, Y., Muragaki, Y., Obata, K., et al: Immunological Properties of monoclonal antibodies to human and rat prolyl 4-hydroxylase, J. Biochem., 99: 1563-1570, 1986.
  - 11) 村垣泰光: 肝線維化におけるコラーゲン代謝異常の実験病理学的研究, 和歌山医学, 36: 195-208, 1985.
  - 12) Kelley, J., Newman, R. A., Evans, J. N.: Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat prevention with an inhibitor of collagen synthesis-, J. Lab. Clin. Med. 96: 954-964, 1980.
  - 13) Giri, S. N., Misra, H. P., Chandler, D. B., et al: Increase in lung prolyl hydroxylase and superoxide dismutase activities during bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. Exp. Mol. Pathol., 39: 317-326, 1983.