

綜 説

II型肺胞上皮細胞

本 田 孝 行

信州大学医学部臨床検査医学教室

Type II Pneumocyte

Takayuki HONDA

Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine

Key words: surfactant, Thomsen-Friedenreich antigen, atypical adenomatous hyperplasia, alveolus, Clara cell

サーファクタント, Thomsen-Friedenreich 抗原, 異型腺腫様増殖, 肺胞, クララ細胞

I はじめに

II型肺胞上皮細胞 (II型細胞) は, 肺胞の表面張力を低下させるサーファクタント (界面活性物質) を産生する細胞としてよく知られている。しかし, その他にも, I型肺胞上皮細胞 (I型細胞) が傷害される病態では, 増殖し肺胞を修復していく reserve cell の役割も果たしている。さらには, 種々の病態における肺胞内の水分量の調整, サイトカインの産生, 肺の代謝機能にも関与しており, 肺胞領域において多彩な機能を有している細胞である。

末梢性肺腺癌の多くは, II型細胞もしくは細気管支に存在する無線毛円柱上皮細胞 (クララ細胞) に由来するとされており, II型細胞は腺癌の発生母細胞であり, 癌化にも関与していると考えられている。

II II型細胞の形態学的特徴

II型細胞は, 肺胞隔壁から肺胞腔内にドーム状に突出した細胞として認識される (図1)。細胞質が明るく抜けて見えるのが特徴で, 肺胞隔壁に接している肺胞マクロファージとの区別が難しいことがある。細胞

質に貯留しているサーファクタントは, 脂質に富むため, 標本の作製過程で大部分が人工的に消失すると考えられるが, サーファクタントを構成している surfactant protein-A (SP-A) の抗体 (PE10, DAKO) で染色すると, パラフィンに包埋した切片でも細胞質が十分に染色される (図2)。SP-A に対する抗体は特異性が高く II型細胞を同定するのに使用されるが, サーファクタントがまだ産生されていないか分泌された後の II型細胞では染色されないことがある。

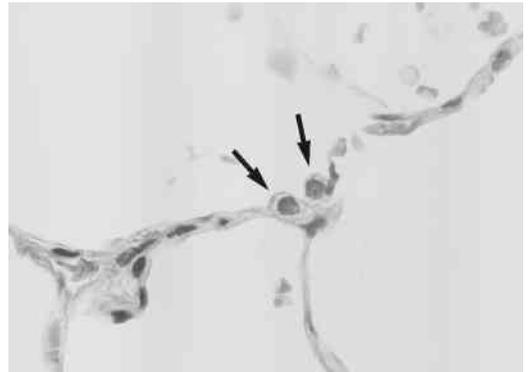


図1 正常肺組織, HE 染色

胞体の明るい2個のII型肺胞上皮細胞が肺胞の angle 部分に認められる (矢印)。

別刷請求先: 本田 孝行 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部臨床検査医学

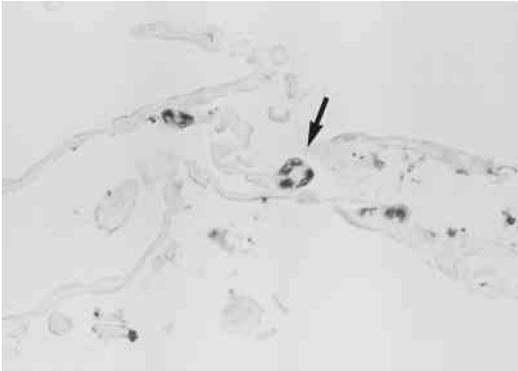


図2 正常肺組織，抗 surfactant protein-A 抗体染色
肺胞の angle 部分にある 2 型肺胞上皮細胞の細胞質が染色されている (矢印)。



図3 正常肺組織，免疫電顕，抗 Thomsen-Friedenreich 抗体染色
2 型肺胞上皮細胞の管腔表面が染色されている。

電子顕微鏡学的には，細胞表面に微絨毛を有し (図3)，細胞質には螺旋構造を呈するサーファクタントの塊である lamella body が認められる¹⁾。

III II型細胞の分布

肺胞の立体的構造は，8—12面体が重なって構築されているが，通常の組織標本ではこれを平面でしかとらえることができない。組織学の教科書にはII型細胞は，肺胞が互いに接する angle 部分に存在することが多いと記載されている²⁾³⁾ (図1)。また，Weiss と

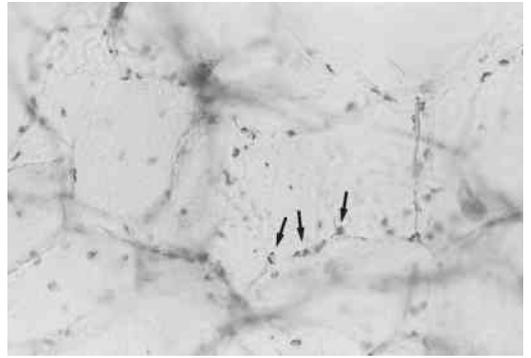


図4 正常肺組織，厚切り切片，抗 Thomsen-Friedenreich 抗体染色

2 型肺胞上皮細胞が肺胞の angle 部分に線状に分布している (矢印)。光沢をもって認められる線維は弾性線維で肺胞の骨格を形成している。2つの肺胞が認められる。

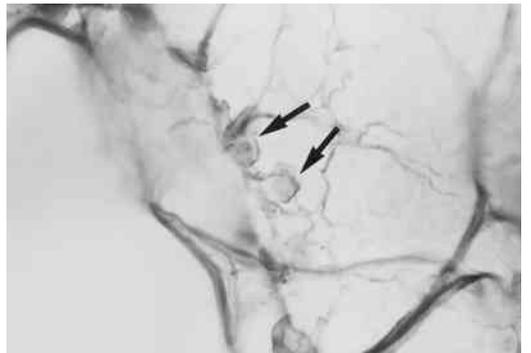


図5 正常肺組織，厚切り切片，エラスチカ染色と抗 Thomsen-Friedenreich 抗体染色の 2 重染色

肺胞の骨格を形成する弾性線維沿いに 2 型肺胞上皮細胞が認められる (矢印)。

Greep⁴⁾は 2—3 個の II 型細胞がいっしょになって認められることが多いと記している (図1)。厚切り切片を作製し，立体的に観察すると，II 型細胞は 1 列に規則正しく並んでいる (図4)。また，弾性線維染色を組み合わせると，肺胞の骨格を形成している弾性線維に沿って II 型細胞が分布している (図5)。

弾性線維に沿った分布がどのような意味を持つのかまだ明らかとなっていないが，呼吸による肺胞の伸縮が関与していると考えられる。II 型細胞は，別名 giant pneumocyte とも呼ばれており，肺胞領域では

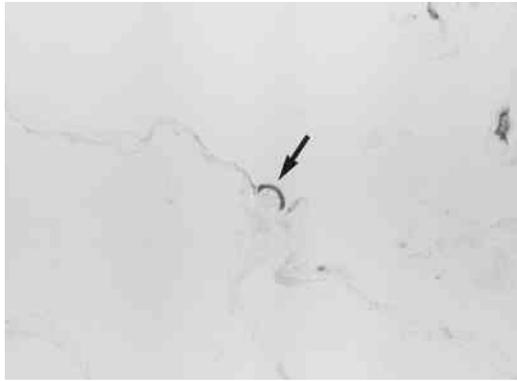


図6 正常肺組織, 抗 Thomsen-Friedenreich 抗体染色
2型肺胞上皮細胞の管腔表面が染色されている(矢印)。

比較的大きな細胞である。肺胞隔壁は非常に薄く、肺胞隔壁の中央にII型細胞が存在すると重量のアンバランスが生じ、肺胞隔壁の早い動きの妨げになると考えられる。中央に存在すると邪魔になるので、より動きの少ない肺胞の辺縁部に分布するようになると思われる。胎生期の肺でも同様のことが観察される。生まれる前までII型細胞は肺胞腔面を覆っているが、生後呼吸を始めると徐々にその分布は肺胞の辺縁部分に偏ってくる⁵⁾。

IV II型細胞表面の特殊な糖鎖構造

II型細胞の表面には、末端にシアル酸を有した Thomsen-Friedenreich antigen (TF) (galactose β 1-3 galactosamine: Gal β 1-3 GalNAc) という糖鎖抗原があり、これがII型細胞のマーカーとして使用できる⁶⁾ (図6)。以前より *Machura pomifera agglutinin* (MPA) というレクチンがII型細胞表面に強い親和性を示すことが知られていたが、MPAもシアル化したTF抗原を認識していると考えられる⁷⁾⁸⁾。TF抗原はrabbitおよびsheepのII型細胞の表面にも認められ、種を越えたII型細胞のマーカーともいえる⁹⁾。

ヒトはTF抗原に対する自然抗体を有しており⁹⁾、末端にシアル酸を有さずTF抗原がむき出しとなっている場合、TF抗体は補体の存在下で細胞傷害性に働く。人体でTF抗原が直接出現しているのは、自然抗体の及ばない精巣と脳の一部である¹⁰⁾。ヒトの乳癌でTF抗原を表面に有した癌細胞が認められたことから、TF抗原を免疫し、TF抗原に対する免疫能を高めることにより癌治療を行う試みもなされている¹¹⁾。

V II型細胞増生

I型細胞が傷害され脱落した時に、II型細胞は増生し、脱落部分を覆い、さらにI型細胞へ形態を変化させて修復を完了すると考えられている¹²⁾¹³⁾。II型細胞増生は、肺傷害から3日から7日後に起こり始め、肺胞隔壁への傷害が終了し修復過程に入ったことを示す¹⁴⁾。II型細胞増生は、肺傷害の存在したことを示す最も感度のよい病理所見といえる¹⁵⁾。

Idiopathic pulmonary fibrosisでは、弱い持続性の肺傷害が生じ、肺の線維化が進むと考えられている。このような病態では、肺胞傷害が起こりつつ修復も同時に起こっていると考えられる。急性から亜急性で、可逆性のある過敏性肺臓炎の病理所見では、肺胞隔壁の肥厚線維化と明らかなII型細胞増生が認められる。しかし、傷害が非常に弱いとII型細胞増生も軽度となり、この所見が存在するのか判定が困難となる。

我々は、II型細胞増生の客観的指標として、肺胞1mmあたりのII型細胞数 (II型細胞インデックス) を測定するのが最も優れていると考えている。基準値は、気管支鏡による肺生検、開胸 (胸腔鏡を含む) 肺生検ともに $7.2 \pm 0.8/\text{mm}$ で、II型細胞が肺胞の辺縁に沿った不均等な分布をしているにも関わらず、II型細胞インデックスは一定の値を示している¹⁶⁾。今後、間質性肺炎の肺胞傷害の最も感度の高い指標としての応用が期待される。また、我々はII型細胞インデックスをサルコイドーシス (サ症) で検討した。サ症は肉芽腫性疾患であるが、リンパ球浸潤を伴う胞隔炎を生じることが知られている¹⁷⁾。サ症を肺野の肉芽腫病変の有無で分け、経気管支鏡肺生検標本でII型細胞増生について検討した。肺に病変を認めるサ症の場合、II型細胞インデックスは $11.1 \pm 3.7/\text{mm}$ で、認めない場合の $7.8 \pm 1.3/\text{mm}$ に比べて有意に増生していた。肉芽腫を認めるサ症では胞隔炎が生じていることがII型細胞インデックスでも証明された¹⁶⁾。

サ症では、気管支肺胞洗浄液中のシアリダーゼ活性が高いことが報告されている¹⁸⁾。II型細胞の表面にあるシアル酸がシアリダーゼにより除かれ、TF抗原がむき出しとなり傷害を受けると考えられる。II型細胞が傷害を受けると、サーファクタントの産生の低下が認められ、局所的に肺胞のcollapseが生じ、線維化が進展していくという機序が推定される。しかし、II型細胞が傷害を受けることにより、肺線維症が生じるという報告は未だみられない。



図7 肺腺癌，抗 Thomsen-Friedenreich 抗体染色
腺癌細胞の表面が染色されている。

VI II型細胞と異型腺腫様増殖および肺腺癌

末梢発生の肺腺癌の発生母細胞は，その超微形態学的類似から，II型細胞もしくはクララ細胞と考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。

胸部CTが検診に用いられるようになり，肺野に20mm以下の腺腫様病変が発見されるようになった²¹⁾。大小不同の異型細胞が不連続性に肺胞隔壁に沿って増殖しているが，明らかに腺癌と診断できないため，異型腺腫様増殖(atypical adenomatous hyperplasia; AAH)と腫瘍を連想させない名前がつけられている。欧米ではbronchioloalveolar cell adenomaと呼ぶこともある²²⁾。異型腺腫様増殖は前癌状態なのか，現在ホットな論争が行われている。すべてとはいかないまでも，一部は腺癌へ移行すると考えられる²³⁾²⁴⁾。異型腺腫様増殖は，mild, moderate, severeの3段階に分けられている。mildでは異型細胞はよりII型細胞に類似しており，severeになるにつれて形態学的にクララ細胞に類似し，クララ細胞に特有の分泌顆粒²⁵⁾²⁶⁾を有するようになる²⁷⁾。異型細胞がクララ細胞の性格を有するようになると腺癌に近づくのかもしれない。末梢発生の腺癌では，II型細胞のSP-Aおよびクララ細胞の分泌顆粒を有するものが多い。

異型腺腫様増殖では，すべての異型細胞の表面にシアル酸でマスクされたTF抗原が認められる。また，肺腺癌細胞にも同様の糖鎖構造が認められる(図7)。細胞膜の抗原性からも，II型細胞から異型腺腫様増殖を経て肺腺癌に移行する過程が推測される²⁸⁾。

VII 肺サーファクタント

肺サーファクタントは，II型細胞から分泌される界

面活性物質で，呼気終末に肺胞が虚脱するのを防いでいる。肺サーファクタントは，リン脂質と蛋白から構成されており，蛋白はさらにsurfactant protein(SP)-A, B, C, Dからなる²⁹⁾。クララ細胞もサーファクタントを産生しているという報告もあるが³⁰⁾，産生しているとしても微量である。

肺サーファクタントは，肺の防御機構としても働いている³¹⁾。入ってきた異物粒子をサーファクタントの膜で捕らえて，細気管支まで運び，気管支のmucociliary systemを介して排除している³²⁾。

SP-A, SP-B, SP-Cに対するモノクローナル抗体は市販されており，SP-Aは病理切片上でII型細胞の同定を行うためにも使用される。肺腺癌の多くもSP-Aを有しており²⁸⁾，転移性腫瘍でSP-Aが認められれば肺腺癌であることが確定する。

SP-AおよびSP-Dの血中濃度が間質性肺炎の活動性の指標になるという報告がある³³⁾³⁴⁾。間質性肺炎は，I型肺胞上皮もしくは血管内皮細胞の傷害と考えられているが，先に述べたようにII型細胞も重要な役割を担っている。サーファクタント産生の増加する肺胞蛋白症にて，同様に血中のSP-AおよびSP-D濃度の上昇が認められることより，増生したII型細胞からサーファクタントが過剰産生されているためと考えられるが，間質性肺炎の気管支肺胞洗浄液中のサーファクタント濃度は低いという報告もある。間質性肺炎の組織を抗SP-A抗体で染色してみると，サーファクタントのないII型細胞も認められ，サーファクタント産生の十分でないII型細胞と考えられる。したがって，間質性肺炎では，サーファクタント産生が増加しているのかははっきりしない。SP-AおよびSP-D血中濃度の上昇は，産生増加と考えるよりも，肺胞隔壁の障害によって，サーファクタントの分解産物が血中に入りやすくなったと理解するほうがよいのかもしれない。

VIII II型細胞とKL-6

KL-6抗体は，ヒト腺癌由来細胞株VMRC-LCRをマウスに免疫して作製したモノクローナル抗体で，腺癌細胞の細胞膜に親和性を有している³⁵⁾。KL-6は100kD以上の分子量を有する糖蛋白で，正常ではII型細胞の表面に認められる。KL-6が目目を集めているのは，肺胞洗浄液および血液中のKL-6濃度が間質性肺炎の活動性の指標となりうるからである³⁶⁾³⁷⁾。従来，間質性肺炎疾患の活動性を判定する指標としては血中LDHが唯一であったが，これは特異性に乏しく，

診断および治療効果の判定をするまでには至っていません。KL-6測定は保険適応となっており、今後日常診療において、間質性肺炎に対する検査法として期待されている。

どのようなメカニズムによって、II型細胞の細胞膜にある高分子量糖蛋白の血中濃度が間質性肺炎の活動性と関連があるのか興味深い、明らかな説明はなされていない。間質性肺炎における細胞傷害についても、未だ解明されていない。II型細胞傷害が間質性肺炎の原因を究明する鍵となるかもしれない。

IX II型細胞と間質・肺胞の水分バランス

急性呼吸促進症候群 (adult respiratory distress syndrome: ARDS) や左心不全では、肺の間質および肺胞腔内に水分が貯まりいわゆる肺水腫の状態となり、呼吸機能に悪化をもたらす。II型細胞は、以下に示す作用により肺胞腔内から間質への水分輸送を担い、肺水腫の進行を最小限にとどめようとしている。

II型細胞の管腔側細胞膜には amiloride でブロックされる数種類の Na^+ チャンネルが存在し、肺胞腔内の Na および水分を能動的にII型細胞内に移動させる³⁸⁾。II型細胞内の Na^+ の濃度が上昇すると $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{adenosine triphosphatase}$ を活性化し、側面および底面から水分を血管内に移動させる³⁸⁾。 β -adrenergic agonist がII型細胞内の $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{adenosine triphosphatase}$ を活性化させるという報告もあり、吸入などで β -adrenergic agonist の薬剤を用いて、ARDSを治療しようとする試みもなされている³⁹⁾。

肺胞腔内からの水分の除去が遅れると、肺胞隔壁および肺胞腔内に器質性病変が生じ、不可逆的な線維化の残る可能性がある。したがって、ARDSが改善するためにはII型細胞が十分にポンプの役割を果たす必要があるとの考えがある。どのような治療を行えば、II型細胞の傷害を少なくし、傷害部位での増殖を促すことができるのかという観点から、ARDSに対する新たな治療戦略が考えられている⁴⁰⁾。

X II型細胞と感染防御機構

II型細胞が産生するサーファクタントが、肺胞まで到着した異物を排除するのに一役を担っていることは前述した。脂質を取り除いたサーファクタント⁴¹⁾や $\text{SP-A}^{42)}$ が肺胞マクロファージや単核球の遊走を促すとの報告もあり、サーファクタントが感染等の影響で変性を起こすと、炎症細胞遊走因子などと同じ役割を

果たす可能性がある。

II型細胞の性格を有する cell line を用いた *in vitro* の検討では、tumor necrosis factor- α や interleukin-1 の刺激により interleukin-8 や monocyte chemoattractant protein-1 を産生することが示されている⁴³⁾⁴⁴⁾。II型細胞は、何らかの刺激により単核球遊走因子などを産生し、肺胞領域の防御機構の一端を担っていると考えられる。

XI II型細胞の今後の研究

以上、II型細胞は、肺胞を中心とした肺の末梢で多彩な役割を有していることを示した。分子生物学的手法を用い、その作用のいくつかが解明されてきたが、形態学的にまだ分かっていないことも多い。I型細胞が傷害されたとき、II型細胞が修復することは述べたが、II型細胞がどのように変化してI型細胞に変化していくのかは明らかとなっていない。II型細胞とI型細胞の中間の性格を示す細胞も発見が困難である。多面体の辺に存在するII型細胞が、どのように分裂、移動をして、肺胞の面を不連続性に覆うようになるのか単純なようで難しい形態学の課題である。

肺組織を厚切りにして立体的に観察することは、以前はよく行われており、特に新しいことではない。しかし、免疫染色を加えて、コンピューターで画像を合成すると⁴⁵⁾、新しい事実が発見されることもある。II型細胞の分布はその産物である。肺はスポンジ様の構造をしているので、標本が厚くても、細胞表面を認識する抗体であれば、浸透性もよい。3次元の世界は2次元にないものをいろいろ教えてくれる。レーザー共焦点顕微鏡などの活用により形態学も3次元で考える時代が来ていることも確かである。

II型細胞がどのような刺激で、サーファクタントを産生するのか、まだ完全には解明されていない。サーファクタント構成蛋白のひとつである SP-A が調節しているという報告もあるが⁴⁶⁾、それだけでは説明できない部分も多い。新生児および成人呼吸促進症候群にサーファクタントを注入する治療法が有効であるとの報告があり⁴⁷⁾、無気肺に陥っている肺を一度広げて、肺胞の動きを活発にするような生理的刺激もII型細胞がサーファクタントを産生する刺激になると思われる。しかし、これを証明することは困難である。

肺には、idiopathic pulmonary fibrosis, eosinophilic pneumonia, alveolar proteinosis など疾患概念はあるがその原因が不明な疾患が多くみられる。これ

らのうち、II型細胞が一義的に関与しているのは alveolar proteinosis のみである。II型細胞は、肺泡領域でこれほど多彩な役割を担っているにも関わらず、肺泡マクロファージに比し、生体からの採取やその培養が困難であり、研究するには扱いにくい存在である。II型細胞はどのように肺泡を修復していくのか、どの

ような刺激でサーファクタントをより産生するようになるか、II型細胞を見つめ直し、II型細胞に対する傷害を和らげたり、働きをサポートできるような方法が発見されれば、呼吸器疾患の新しい治療法となることは確実である。

文 献

- 1) Sueishi K, Tanaka K, Oda T: Immunoultrastructural study of surfactant system. Distribution of specific protein of surface active material in rabbit lung. *Lab Invest* 37: 136-142, 1977
- 2) Fawcett DW: Bloom and Fawcett, A Textbook of Histology. 12th ed, pp 704-724, Chapman & Hall, London, 1994
- 3) Spencer H: Pathology of the Lung. 3th ed, pp 15-69, Pergamon Press, New York, 1977
- 4) Weiss L, Greep RO: Histology. 4th ed, pp 765-830, Mcgraw-Hill Book Company, New York, 1977
- 5) Honda T, Schulte BA, Spicer SS: Comparison of glycoconjugates at the surface of developing type II pneumocytes and Clara cells. *Histochem J* 21: 241-247, 1989
- 6) Honda T, Hayasaka M, Hachiya T, Ota H, Katsuyama T: Carbohydrate histochemistry of the apical membrane of non-ciliated bronchiolar cells and type II pneumocytes in six mammalian speies. *Acta Histochem Cytochem* 28: 107-117, 1995
- 7) Brandt AE: Cell surface saccharides of rat lung alveolar type 1 and 2 cells. *Fed Proc* 41: 755, 1982
- 8) Honda T, Ono K, Katsuyama T, Nakayama J, Akamatsu T: Mucosubstance histochemistry of the normal mucosa and epithelial neoplasms of the lung. *Acta Pathol Jpn* 36: 665-680, 1986
- 9) Springer GF: T and Tn, general carcinoma autoantigens. *Science* 224: 1198-1205, 1984
- 10) Cao Y, Stosiek P, Springer GF, Karsten U: Thomsen-Friedenreich-related carbohydrate antigens in normal adult human tissues: a systematic and comparative study. *Histochem Cell Biol* 106: 197-207, 1996
- 11) Springer GF, Desai PR, Spencer BD, Tegtmeier H, Carlstedt SC, Scanlon EF: T/Tn antigen vaccine is effective and safe in preventing recurrence of advanced breast carcinoma. *Cancer Detect Prev* 19: 374-380, 1995
- 12) Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, Freeman G: Renewal of alveolar epithelium in the rat following exposure to NO₂. *Am J Pathol* 70: 175-198, 1973
- 13) Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, Freeman G: Transformation of alveolar type 2 cells to type 1 cells following exposure to NO₂. *Exp Mol Pathol* 22: 142-150, 1975
- 14) Katzenstein A-LA: Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 3rd ed, pp 14-80, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997
- 15) Kaplan HP, Robinson FR, Kapanci Y, Weibel ER: Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. I. Clinical and light microscopic studies. *Lab Invest* 20: 94-100, 1969
- 16) Hayasaka M, Honda T, Kubo K, Sekiguchi M: Proliferation of type II pneumocytes and alteration in their apical surface membrane antigenicity in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 116: 477-483, 1999
- 17) Rosen Y, Athanassiades TJ, Moon S, Lyons HA: Nongranulomatous interstitial pneumonitis in sarcoidosis. Relationship to development of epithelioid granulomas. *Chest* 74: 122-125, 1978
- 18) Lambre CR, Pilatte Y, Le MS, Greffard A, De CH, Bignon J: Sialidase activity and antibodies to sialidase-treated autologous erythrocytes in bronchoalveolar lavages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis or sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 73: 230-235, 1988

- 19) Shimosata Y, Kodama T, Kameya T : Morphogenesis of peripheral type adenocarcinoma of the lung. In : Shimosato Y, Meland MR , Nettesheim P (eds) : Morphogenesis of lung cancer. pp 65-89, CRC Press, Boca Raton, 1982
- 20) Kimura Y : A histochemical and ultrastructural study of adenocarcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2 : 253-264, 1978
- 21) Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K, Asakura K : Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351 : 1242-1245, 1998
- 22) Miller RR : Bronchioloalveolar cell adenomas. *Am J Surg Pathol* 14 : 904-912, 1990
- 23) Kitamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H : Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 111 : 610-622, 1999
- 24) Niho S, Yokose T, Suzuki K, Kodama T, Nishiwaki Y, Mukai K : Monoclonality of atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *Am J Pathol* 154 : 249-254, 1999
- 25) Plopper CG, Hill LH, Mariassy AT : Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. III. A study of man with comparison of 15 mammalian species. *Exp Lung Res* 1 : 171-180, 1980
- 26) Bedetti CD, Singh J, Singh G, Katyal SL, Wong CM : Ultrastructural localization of rat Clara cell 10 KD secretory protein by the immunogold technique using polyclonal and monoclonal antibodies. *J Histochem Cytochem* 35 : 789-794, 1987
- 27) Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, Inayama Y, Nakatani Y, Shibagaki T, Ito T, Hayashi H, Kimura H, Kanisawa M : Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and the expressions of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol* 20 : 553-562, 1996
- 28) Hachiya T, Honda T, Kubo K, Sekiguchi M : Expression patterns of type II pneumocytes apical surface glycoconjugates in lung adenocarcinoma cells. *Virchows Arch* 434 : 63-69, 1999
- 29) Possmayer F : A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis* 138 : 990-998, 1988
- 30) Broers JL, Jensen SM, Travis WD, Pass H, Whitsett JA, Singh G, Katyal SL, Gazdar AF, Minna JD, Linnoila RI : Expression of surfactant associated protein-A and Clara cell 10 kilodalton mRNA in neoplastic and non-neoplastic human lung tissue as detected by in situ hybridization. *Lab Invest* 66 : 337-346, 1992
- 31) Honda T, Kubo K, Kobayashi T : Mucus and surfactant. In : Roth RA (ed) : Toxicology of the Respiratory System. pp 221-228, Pergamon Press, New York, 1997
- 32) Schurch S, Gehr P, Im HV, Geiser M, Green F : Surfactant displaces particles toward the epithelium in airways and alveoli. *Respir Physiol* 80 : 17-32, 1990
- 33) Kuroki Y, Tsutahara S, Shijubo N, Takahashi H, Shiratori M, Hattori A, Honda Y, Abe S, Akino T : Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 147 : 723-729, 1993
- 34) Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, Abe S : Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 152 : 1860-1866, 1995
- 35) 河野修興 : ヒト肺癌に対するモノクローナル抗体の作製と臨床診断へ応用に関する研究. *広島大学医学雑誌* 33 : 971-997, 1985
- 36) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M : New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 96 : 68-73, 1989

- 37) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, Yokoyama A, Hamada H, Fujioka S, Hiwada K: KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 148 : 637-642, 1993
- 38) Matalon S, Benos DJ, Jackson RM: Biophysical and molecular properties of amiloride-inhibitable Na⁺ channels in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 271 : L1-L22, 1996
- 39) Sakuma T, Folkesson HG, Suzuki S, Okaniwa G, Fujimura S, Matthay MA: Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 506-512, 1997
- 40) Berthiaume Y, Lesur O, Dagenais A: Treatment of adult respiratory distress syndrome: plea for rescue therapy of the alveolar epithelium. *Thorax* 54 : 150-160, 1999
- 41) Hoffman RM, Claypool WD, Katyal SL, Singh G, Rogers RM, Dauber JH: Augmentation of rat alveolar macrophage migration by surfactant protein. *Am Rev Respir Dis* 135 : 1358-1362, 1987
- 42) Wright JR, Youmans DC: Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophage. *Am J Physiol* 264 : L338-L344, 1993
- 43) Standiford TJ, Kunkel SL, Phan SH, Rollins BJ, Strieter RM: Alveolar macrophage-derived cytokines induce monocyte chemoattractant protein-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. *J Biol Chem* 266 : 9912-9918, 1991
- 44) Koyama S, Sato E, Nomura H, Kubo K, Nagai S, Izumi T: Type II pneumocytes release chemoattractant activity for monocytes constitutively. *Am J Physiol* 272 : L830-L837, 1997
- 45) 石田公孝, 羽山正義, 八木朝子, 石井恵子, 勝山 努, 杉山 敦, 川崎誠治: 光学顕微鏡像の立体視下の試み. *病理と臨床* 14 : 1537-1539, 1996
- 46) McCormack F: The structure and function of surfactant protein-A. *Chest* 111 : 114S-119S, 1997
- 47) Jobe AH, Ikegami M: Surfactant for acute respiratory distress syndrome. *Adv Intern Med* 42 : 203-230, 1997

(H 11. 7. 30 受稿)