

# ロイコトリエン

柴 忠明\*, 金子弘真\*\*, 堀 順一\*\*, 原 彰夫\*\*, 小林 格\*\*, 竹内節夫\*\*\*

## 1. はじめに

侵襲と臓器障害の間に介在する因子は多岐にわたるし、関与の様式も複雑である。殊にこれから述べようとするロイコトリエン (LT<sub>s</sub>) に関しては研究の歴史も浅く、生化学的解明は進行しつつあるが、その生物学的活性が極めて強力であるにもかかわらず、生理学的役割や病態への関与についてはほとんど不明である。著者らも侵襲と臓器障害を結ぶ因子の一つとして LT<sub>s</sub> に注目して臨床的、実験的検討をすすめてはいるが、未だ特定の結論を得ているわけではない。そこで本稿では LT<sub>s</sub> について概説するとともに、著者らの研究成績の一部を紹介し、今後のこの方面的研究の展望を述べたいと考える。

## 2. LT<sub>s</sub> とは

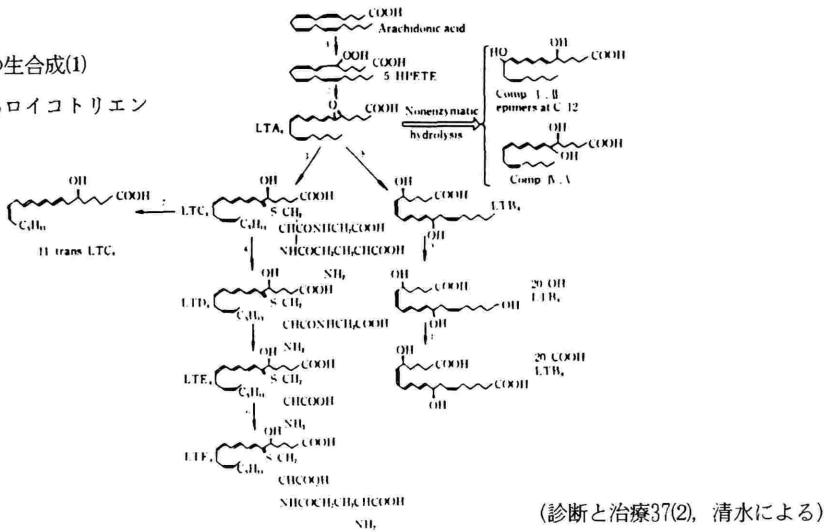
LT<sub>s</sub> はプロスタグランジン (PG) やトロンボキサン (TX) と同様にアラキドン酸を前駆物質として生合

成される生理活性物質であり、その名称の由来は、白血球 (Leucocytes) で生成される 3 つの共役=重結合 (triene) を持つ化合物であることにある。その研究の歴史は浅く、1976 年 Samuelsson らによって白血球におけるアラキドン酸代謝の経路にアラキドン酸から 5-HPE-TB にいたる 5-リポキシゲナーゼ経路のあることが証明されたことが発端である。1979年にいたって彼らによつて 5-リポキシゲナーゼ系代謝産物である LT<sub>s</sub> が発見され、その構造も明らかとなつた<sup>1)</sup>。

現在、LT<sub>s</sub> には LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTF<sub>4</sub> などのあることが明らかにされており、気管支喘息、アレルギー反応と関連するアナフィラキシーの遅速反応物質である SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) は LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> の混合物であるとされている。

図 1 ロイコトリエンの生合成(1)

アラキドン酸からロイコトリエン



\*Tadaaki SHIBA 東邦大学医学部第2外科助教授

\*\*Hironori Kaneko, Junichi Hori, Akio Hara, Tadashi Kobayashi 同, 研究生

\*\*\*Setsuo Takeuchi 同, 教授

### 3. LT<sub>s</sub> の生合成

LT<sub>s</sub> の産生細胞としては肥満細胞、好塩基球、好中球、単核球、マクロファージ、リンパ球などが挙げられている。血小板は5-7ポキシゲナーゼをもたないので、

表1 ロイコトリエンの生合成(2)

ロイコトリエン産生細胞

## ヒトにおける産能

肥満細胞
好塩基球
好中球
単核球
マクロファージ
リンパ球
その他

ロイコトリエンは産生しないと考えられている。一方、組織としてはLTA<sub>4</sub>を水解してLTB<sub>4</sub>に変換する

表2 ロイコトリエンの生合成(3)

LTA<sub>4</sub> 水解酵素、LTC<sub>4</sub> 合成酵素のモルモットにおける全身分布

組 織	LTA <sub>4</sub> 水解酵素 (pmol/min·mg)	LTC <sub>4</sub> 合成酵素 (pmol/min·mg)
肺	1,140	469
脾臓	720	417
肝臓	280	47
腎臓	630	152
心臓	560	N.D.
脳	470	N.D.
小腸	1,590	N.D.

(代謝vol24, No3, 清水による)

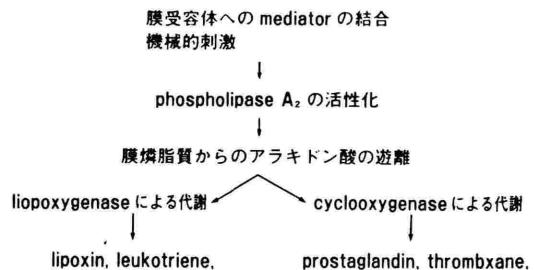
LTA<sub>4</sub> 水解酵素は肺、小腸に多く、LTA<sub>4</sub>からLTC<sub>4</sub>を合成するLTC<sub>4</sub>合成酵素は肺脾に多く、いずれも全身各組織に分布している<sup>2)</sup>。

LT<sub>s</sub> 産生細胞の膜受容体への種々の mediator の結合あるいは機械的刺激などは phospholipase A<sub>2</sub> の活性化を経て膜磷脂質から細胞内へのアラキドン酸の遊離を

惹起し、LT<sub>s</sub> の合成と放出が起こる。アラキドン酸が

図2 ロイコトリエンの生合成(4)

ロイコトリエンの産生と放出



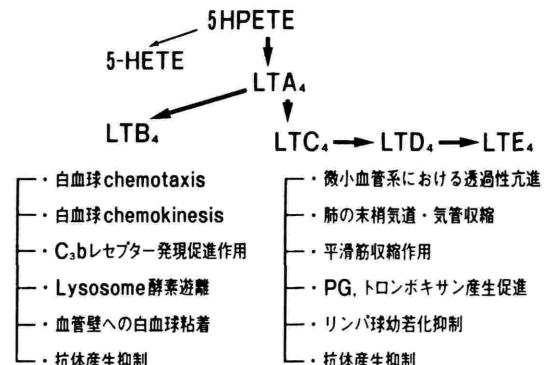
どのようにしてLT<sub>s</sub> 合成系へ分配されるかは不明である。このような合成機構はPGやTXと同様であり、ヒスタミンのように予め合成されて細胞内に貯蔵されていたものが、刺激によって放出される機構とは異なっている。

### 4. LT<sub>s</sub> の作用

LT<sub>s</sub> の生物活性については未知の部分も多いが、小腸、気管支、血管などの平滑筋収縮、気道抵抗増大、気道浮腫、分泌の増加、微小血管透過性亢進、多核白血球血管外遊走などの作用のあることが明らかにされている。これらの作用のうち急性炎症と関連の深いものを以下に要約する。

図3 ロイコトリエンの作用

### ロイコトリエンの生物活性



LTB<sub>4</sub> は極めて強力な白血球遊走、凝集などの惹起作用がある。その強さはLTB<sub>4</sub>  $7.6 \times 10^{-10}$  Mで補体C<sub>5a</sub>の $1.85 \times 10^{-9}$  Mより強いとされる<sup>3)</sup>。多核白血球

は炎症局所へ浸潤して、貧食、活性酵素の放出、ライリーゾーム酵素の遊離などの作用を示すが、この多核白血球の浸潤は流血中の多核白血球が細静脈壁に粘着することによって開始される。L T B<sub>4</sub> は細菌壁由来のペプチドである N-formyl-methionyl-lencyl-phenylalanine と同様に多核白血球の細静脈壁への粘着を惹起することが実験的に確認されている。更に、L T B<sub>4</sub> は HETE とともに白血球上の C<sub>3b</sub> 受容体の発現促進作用や<sup>4)</sup>、Ca<sup>2+</sup> およびグルコースとり込み作用<sup>5)</sup>、脱顆粒作用<sup>6)</sup>などのあることが示されている。このような L T B<sub>4</sub> の作用は白血球膜に存在する受容体に L T B<sub>4</sub> が結合することによって起こると考えられているが詳細は不明である。

L T C<sub>4</sub>、L T D<sub>4</sub>、L T E<sub>4</sub> は気道抵抗増大<sup>7)</sup>、気道浮腫、分泌の増加、微小血管透過性亢進<sup>8)</sup>、平滑筋収縮<sup>9)</sup>などの作用を示し、その強さはヒスタミンの数百倍であるとされる。血管透過性亢進にもとづく炎症性浮腫は血漿漏出によってもたらされるが、L T C<sub>4</sub>、L T D<sub>4</sub> はそれ自身が極めて強い血管外血漿漏出作用をもつ。L T C<sub>4</sub> のそれはブラディキニンと同等、L T D<sub>4</sub> のそれは約10倍に相当するとされている。

このように L T s は一連の炎症反応と密接な関連をもつ物質として注目されている。

## 5. L T s と疾患

L T s の疾患有あるいは臓器障害への関与については気管支喘息に関連する分野で具体的な事実が明らかにされる一方、L T s 拮抗物質による気管支喘息治療が試みられている。しかしながら、その他の方面では興味あるいくつかの事実が示されているが、未知の部分が多い。

腎系球体には 12HETE、15HETE の存在が確認されており、腎炎が発症すると T X A<sub>2</sub> や 12HETE の過剰産生によって炎症部分への多核白血球浸潤が促進され、結果として局所の炎症反応あるいは虚血反応が増悪せしめられる可能性が指摘されている。すなわち過剰反応の結果 L T s が組織障害を惹き起こす可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

心筋梗塞に関しても同様なことが考えられている。心筋虚血領域への白血球の浸潤は組織崩壊の救済、処理に役立つ反面、虚血壞死層の拡大を招くことが指摘されている<sup>11)</sup>。すなわち L T C<sub>4</sub>、L T D<sub>4</sub> の血漿漏出作用や

細動脈収縮作用が心筋の浮腫を形成し、心筋虚血を増悪せしめる可能性が考えられている。

消化器関連分野では L T C<sub>4</sub> は胃粘膜下の循環を障害して虚血反応を引き起こすことが示されている<sup>12)</sup>。更にエタノール惹起急性胃粘膜病変は 5-クポキシゲナーゼ阻害剤の前投与で防止されるとされる<sup>13)</sup>。消化管粘膜病変発症への活性酵素の関与が指摘されていることと考え合わせると、この分野における多核白血球および L T s の関与は極めて興味深い。

脳循環についても L T s の関与が示唆されている。脳虚血後の血流再開後に L T C<sub>4</sub> の産生が増加し、L T C<sub>4</sub> の血管透過性亢進作用が虚血後脳浮腫の発生に関与しているとする報告<sup>14)</sup>がある一方、遅発性脳血管痙攣の mediator の一つとして L T s の関与がしているとする報告<sup>14)</sup>がある一方、遅発性脳血管痙攣の mediator の一つとして L T s の関与が指摘されている<sup>2)</sup>。

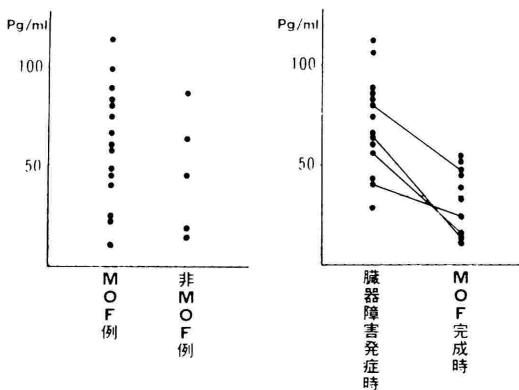
この他、エンドトキシンショックにおける permeability phase への関与<sup>15)</sup>、神経内分泌<sup>16)</sup>、免疫機能<sup>17)</sup>との関連も考えられている。

## 6 臓器障害への L T s の関与

自験した重症感染症 20 例に L T s の測定を行った。15 例が正常域を超える高値を示した。15 例中 13 例は MOF 症例であった。また、MOF 症例について臓器不全の発生

図 4 臓器障害へのロイコトリエンの関与(1)

重症感染症におけるロイコトリエンの変動と臓器障害



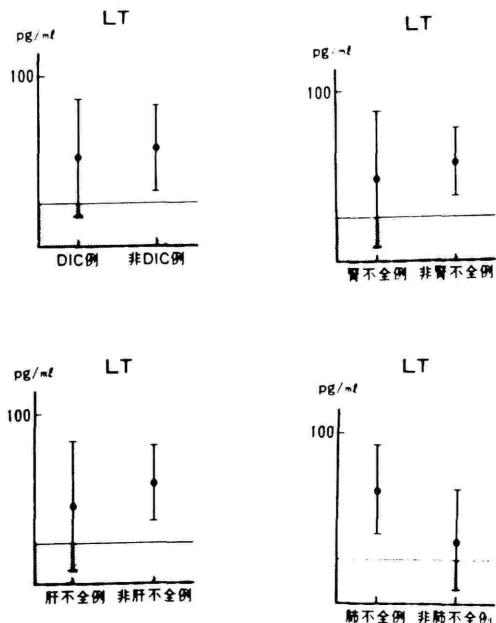
した時期と、MOPFが完成してしまった時期のLT<sub>s</sub>の測定値を比較すると、LT<sub>s</sub>は臓器不全発生時に明らかな高値を示した。そして経時的に測定し得た4例でも同様の結果であった。

これらの成績は重症感染症における臓器障害の発生にLT<sub>s</sub>がなんらかの形式で関与する可能性を示すものであろう。

次にMOP症例について臓器不全別にLT<sub>s</sub>測定値を分類し比較したところ、DIC例(M:12)、腎不全例(M:12)、肝不全例(M:3)ではそれぞれの非臓器不全例と比較した

図5 臓器障害へのロイコトリエンの関与(2)

#### 臓器不全とロイコトリエン

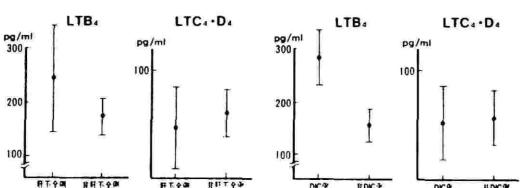
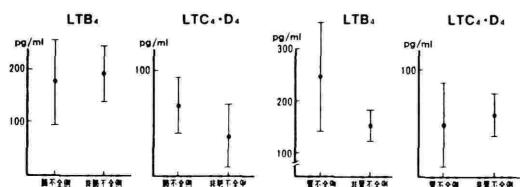


が、両群ともに高値を示していた。しかし筋不全例(M:13)では非肺不全例は測定値に差異を生じ、前者で明らかに高値を示した。この結果はいずれの臓器障害の発生にもLT<sub>s</sub>が関与する可能性があるが、特に肺障害の発生にその関与が強く示唆されるものであった。

さらに重症感染症例でLT<sub>s</sub>をLTB<sub>4</sub>とLTC<sub>4</sub>、

図6 臓器障害へのロイコトリエンの関与(3)

#### 障害臓器別にみたLTB<sub>4</sub>とLTD<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>



LTD<sub>4</sub>は臓器障害の発生した例でより高値となる傾向を示した。またLTC<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>は肺不全発生例で非肺不全例より高値を示した。各LTの分画の生物活性を考える時、重症感染症における臓器障害の発生には白血球およびその産生によるLT<sub>s</sub>が関与する可能性はここでも強く示唆された。

#### 7. LT<sub>s</sub> 產生酵素阻害剤の効果

雑種成犬にエンドトキシン(Et)を経静脈投与し、

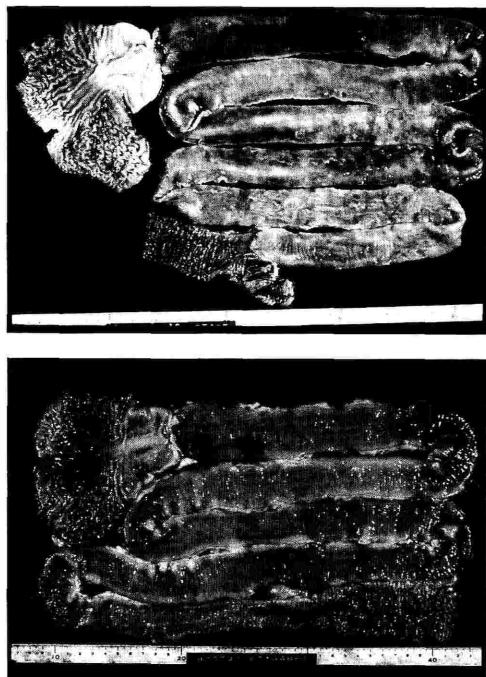


写真1 5-Lipoxygenase阻害剤の急性消化管粘膜障害の発生防止効果

エンドトキシン投与によって惹起された病変(上)の発生は5-Lipoxygenase阻害剤の前投与によって抑制された(下)。

いわゆる急性消化管粘膜障害を作成し、これに対する5-リポキシゲナーか阻害剤 (AA-861) の効果を検討した。AA-861の40mg/kgの経口投与によってEtによって惹起される急性消化管粘膜障害は完全に抑制された。

いわゆる急性胃粘膜障害の発生には白血球の産生するフリーラジカルの関与が示されている。ここで示した結果は急性胃粘膜障害の発生にLT<sub>s</sub>が直接関与するか否を示すものではないが、LT<sub>s</sub>が増悪因子としての役割などを含めて、なんらかの関与をすることを示唆している。

#### おわりに

LT<sub>s</sub>について概説するとともに、重症感染症における臓器障害の発生にLT<sub>s</sub>が関与する可能性を述べた。LT<sub>s</sub>の生現、病態生理学的役割については余りにも不明の点が多い。今回示した検討成績も、結論を導くにはほど遠いものではある。しかし、LT<sub>s</sub>の過剰产生、過剰反応が病態の成り立ちに関与する可能性の一端を示すものであろう。今後の進展に多いに興味のもたれるところである。

- 1) Hammerströms, S., et al : Structure of leukotriene C; identification of the amino acid part. Biochem. Biophys. Res. Commun., 91:1266 ~1272 1979.
- 2) 清水孝雄：ロイコトリエン研究の最近の進－生合成と生物活性－代謝, 24:203~214, 1987.
- 3) Ford-Hutchinson, A. W., et al : Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. Nature, 286:264 ~265, 1980.
- 4) Goetzl, E. J. et al : Unique aspects of the modulation of human neutrophil function by 12-L-Hydroperoxy-5, 8, 10, 14,-Eicosatetraenoic acid. Prostaglandins, 19: 71~85, 1980.
- 5) Goetzl, E. J. et al : Mediation of Leukocyte, Compo neuts of inflammatory reactions by Lipooxygenase proclcts of Arachidonic Acid. L-eucofienes and other Lipoxygenase Products. Raven Press, New York, 1982. P273 ~282.
- 6) Palmblad, J. et al : Effects of Leukotrienes on in vitro Neutrophil functions. Leukotrienes and other Lipoxygenase Products. Raven Press, New York, 1982. P293 ~299.
- 7) Hansson, G. et al : Specific allergen induces Contraction of bronchi and formation of Leukotrienes C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> and E<sub>4</sub> in human asthmatic lung. Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res., 12: 153~159, 1983.
- 8) Hedquist, P. et al : Pulmonary and vascul effects of Leukotrienes imply involvement in asthma and inflammation. Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res., 11: 27~32, 1983.
- 9) Hougum, J. et al : Identification of the slow reacting substances from cat paws. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5688~5692, 1980.
- 10) Lianos, E. A. et al : Biosynthesis and role of arachidonic acid metabolic in glomerulonephritis. Nephrou, 37:73~77, 1984.
- 11) 多田道彦, 他: 心筋虚血とアラキドン酸カスケード, 生化学, 57:1361 ~ 1384, 1985.
- 12) Whittle, B. J. R. et al : Abstracts in the 6th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds. Florence Italy, 1986. p17.
- 13) 辻 晋吾, 他 : 急性胃粘膜障害発生機序について－ロイコトリエンの関与－, 日消誌, 84:1335, 1987.  
(速 報)
- 14) Kiwak, K. J., Moskowitz, M. A., Levine, L. : Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussire injury. J. Neurosurg., 62:865~869,

1985.

- 15) Snapper, J.R., Bernard, G.R., Hinson, J.M. Jr., Hutchinson, A.A., Loyd, J.E., Ogletree, M.L., Brigham K.L.: Endotoxin induced lung vascular permeability and hypotension but not with pulmonary hyperfusion. Am. Rev. Respir. Dis., 127 : 306 ~309, 1983.
- 16) Hulting, A.L., Lingren, J.A., Hökfelt, T., Eneroth, P., Werner, S., Pafrano, C., Samurellson, B : Leukotriene C<sub>4</sub> as a mediator of luteinizing hormone release from rat anterior pituitary cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., :82:3834 ~3838, 1985.
- 17) 加藤幸太郎, 室田誠逸:生体防御の機能発現とプロスタグランдин. 生体防御, 2:81~97, 1985.