

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_s) 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_s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_s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、今後のこの方面の研究の展望を述べたいと考える。

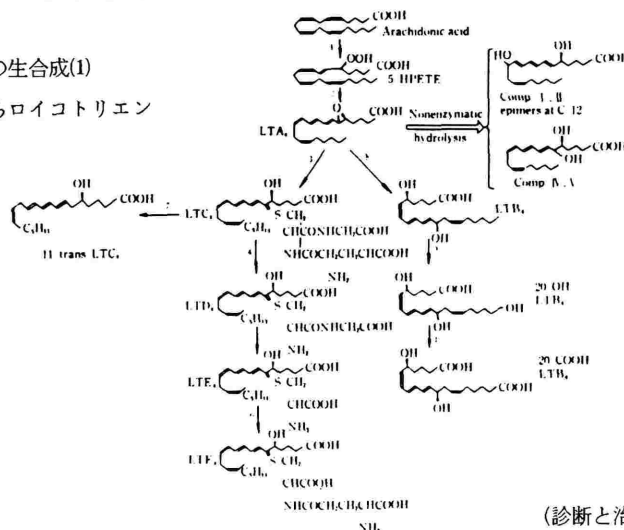
2. LT_s とは

LT_s 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-TE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年にいって彼らによって5-リポキシゲナーゼ系代謝産物であるLT₅が発見され、その構造も明らかとなった¹⁾。

現在、LT₅にはLT A₄、LT B₄、LT C₄、LT D₄、LT E₄、LT F₄などのあることが明らかにされており、気管支喘息、アレルギー反応に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LT C₄、LT D₄、LT E₄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



(診断と治療37(2), 清水による)

*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_s の生合成

LT_s 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

ヒトにおける産生能

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_4 を水解して LTB_4 に変換する

表2 ロイコトリエンの生合成(3)

LTA_4 水解酵素, LTC_4 合成酵素のモルモットにおける全身分布

組 織	LTA_4 水解酵素 (pmol/min·mg)	LTC_4 合成酵素
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)

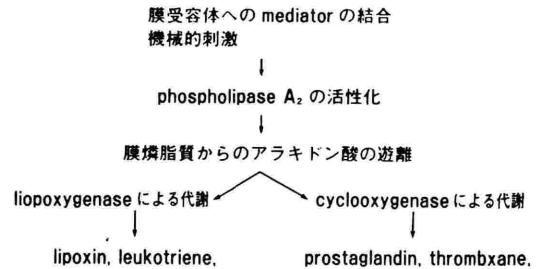
LTA_4 水解酵素は肺、小腸に多く、 LTA_4 から $LT C_4$ を合成する $LT C_4$ 合成酵素は肺脾に多く、いずれも全身各組織に分布している²⁾。

LT_s 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_2 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_s 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



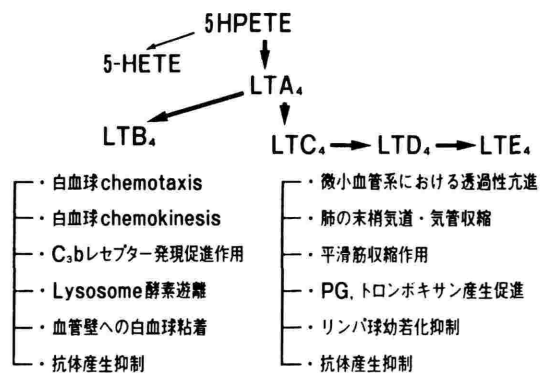
どのようにして LT_s 合成系へ分配されるかは不明である。このような合成機構はPGやTXと同様であり、ヒスタミンのように予め合成されて細胞内に貯蔵されていたものが、刺激によって放出される機構とは異なっている。

4. LT_s の作用

LT_s 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_4 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_4 $7.6 \times 10^{-10} M$ で補体 C_5a の $1.85 \times 10^{-9} M$ より強いとされる³⁾。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。LTB₄は細菌壁由来のペプチドである N-formyl-methionyl-leucyl-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、LTB₄はHETEとともに白血球上のC₅b受容体の発現促進作用や⁴⁾、Ca²⁺およびグルコースとり込み作用⁵⁾、脱顆粒作用⁶⁾などのあることが示されている。このようなLTB₄の作用は白血球膜に存在する受容体にLTB₄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。

LTC₄、LTD₄、LTE₄は気道抵抗増大⁷⁾、気道浮腫、分泌の増加、微小血管透過性亢進⁸⁾、平滑筋収縮⁹⁾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、LTC₄、LTD₄はそれ自身が極めて強い血管外血漿漏出作用をもつ。LTC₄のそれはブラディキニンと同等、LTD₄のそれは約10倍に相当するとされている。

このようにLTs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. LTsと疾患

LTsの疾患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事実が明らかにされる一方、LTs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TXA₂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LTsが組織障害を惹き起こす可能性が示唆されている¹⁰⁾。

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、虚血壊死層の拡大を招くことが指摘されている¹¹⁾。すなわちLTC₄、LTD₄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LTC₄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¹²⁾。更にエタノール惹起急性胃粘膜病変は5-クボキシゲナーゼ阻害剤の前投与で防止されるとされる¹³⁾。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LTsの関与は極めて興味深い。

脳循環についてもLTsの関与が示唆されている。脳虚血後の血流再開後にLTC₄の産生が増加し、LTC₄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¹⁴⁾がある一方、遅発性脳血管攣縮のmediatorの一つとしてLTsの関与がしているとする報告¹⁴⁾がある一方、遅発性脳血管攣縮のmediatorの一つとしてLTsの関与が指摘されている²⁾。

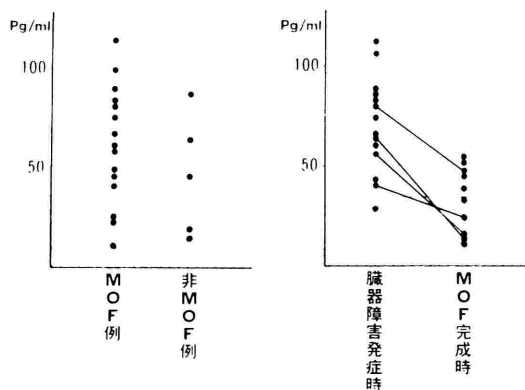
その他、エンドトキシンショックにおけるpermeability phaseへの関与¹⁵⁾、神経内分泌¹⁶⁾、免疫機能¹⁷⁾との関連も考えられている。

6 臓器障害へのLTsの関与

自験した重症感染症20例にLTs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



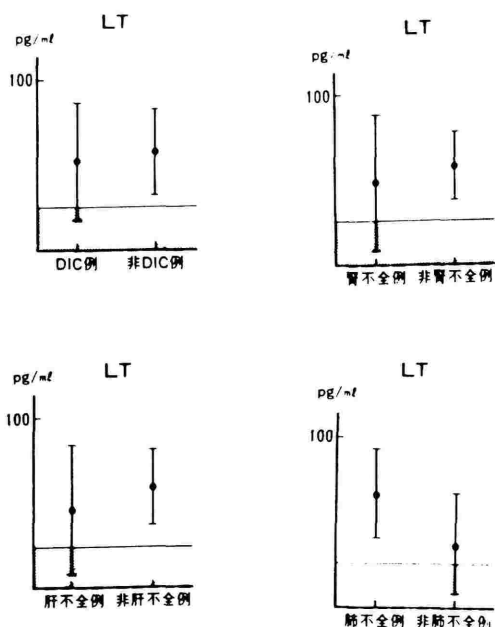
した時期と、MOF が完成してしまった時期の LT_s の測定値を比較すると、 LT_s は臓器不全発生時に明らかな高値を示した。そして経時的に測定し得た4例でも同様の結果であった。

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_s 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 MOF 症例について臓器不全別に LT_s 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

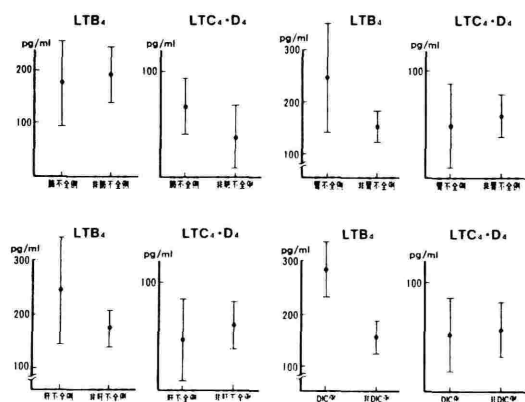


が、両群ともに高値を示していた。しかし筋不全例 (M:13) では非肺不全例は測定値に差異を生じ、前者で明らかに高値を示した。この結果はいずれの臓器障害の発生にも LT_s が関与する可能性があるが、特に肺障害の発生にその関与が強く示唆されるものであった。

さらに重症感染症例で LT_s を LTB_4 と LTC_4 、

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_4 と $LT D_4$ 、 D_4



$LT D_4$ 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_4 、 D_4 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_s が関与する可能性はここでも強く示唆された。

7. LT_s 産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、

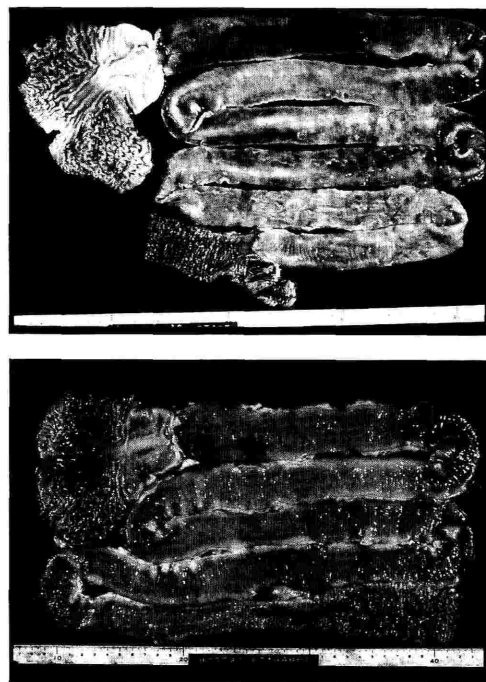


写真1 5-Lipoxygenase阻害剤の急性消化管粘膜障害の発生防止効果

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-リポキシゲナーゼ阻害剤(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LTsが直接関与する可否を示すものではないが、LTsが増悪因子としての役割などを含めて、なんらかの関与を示唆している。

おわりに

LTs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LTsが関与する可能性を述べた。LTs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、LTsの過剰産生、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。今後の進展に多に興味を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, -Eicosatetranic acid, *Prostaglandins*, 19:71~85, 1980.
- 5) Goetzl, E.J. et al : Mediation of Leukocyte, Components of inflammatory reactions by Lipoxxygenase products of Arachidonic Acid, L-*eucofienes and other Lipoxxygenase Products*, Raven Press, New York, 1982. P273 ~282.
- 6) Palmbald, J. et al : Effects of Leukotrienes on in vitro Neutrophil functions, *Leukotrienes and other Lipoxxygenase Products*, Raven Press, New York, 1982. P293 ~299.
- 7) Hansson, G. et al : Specific allergen induces Contraction of bronchi and formation of Leukotrienes C₄, D₄ and E₄ in human asthmatic lung. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, 12: 153~159, 1983.
- 8) Hedquist, P. et al : Pulmonary and vascular effects of Leukotrienes imply involvement in asthma and inflammation. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.*, 11: 27~32, 1983.
- 9) Houghlum, 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. *Nephrol.*, 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 concussive 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 hypothermia but not with pulmonary hyperperfusion. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127 : 306 ~309, 1983.
- 16) Hulting, A.L., Lingren, J.A., Hökfelt, T., Eneroth, P., Werner, S., Pafron, C., Samurelsson, B : Leukotriene C₄ 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ジン. *生体防御*, 2:81~97, 1985.