論 説

気道炎症とアラキドン酸代謝物の新しい展開

清水 猛 史

Recent Understanding of Prostanoids and Leukotrienes
in the Pathogenesis of Airway Inflammation

Takeshi Shimizu

(Shiga University of Medical Science)

Arachidonic acid metabolites, prostanoids and leukotrienes, are important mediators in airway inflammation. Over the last decade, selective receptors of these mediators have been identified, and the biological functions of these receptors have been clarified in detail. Prostaglandin (PG)_{D2}, thromboxane A₂, and cysteinyl leukotrienes may augment allergic inflammation. On the contrary, PGE₂, PGI₂, and lipoxins may be potent anti-inflammatory mediators involved in airway inflammation.

PGE₂ receptors are characterized into four subtypes: EP1, EP2, EP3, and EP4. In our study, EP agonists inhibited mucus secretion and IL-8 release from cultured human airway epithelial cells *in vitro*. An *in vivo* study revealed that mucus production and neutrophil or eosinophil infiltration caused by LPS stimulation or allergic inflammation were inhibited by the subcutaneous injection of EP agonists in rat nasal epithelium. These results indicate that PGE₂ acts as an anti-inflammatory mediator via EP receptors, and that EP agonists may constitute a new therapeutic strategy.

In this article, recent knowledge of prostanoid and leukotriene functions in the pathogenesis of airway inflammation is reviewed. Their selective receptors and synthetic enzymes may provide novel targets for future drugs.

Key words : prostanoid, leukotriene, airway, inflammation, allergy

はじめに

生体膜のリン脂質からホスホリパーゼA₂によって産生される、アラキドン酸代謝物をはじめとする脂質メディエーターにはさまざまな生理活性があり、免疫、アレルギー、代謝、細胞増殖・分化、発熱、疼痛など、炎症反応や生体機能の調節に深くかかわっている。こうした脂質メディエーターは、主として転写レベルで調節されるサイトカインや、あらかじめ分泌顆粒内で蓄えられ刺激によって放出されるペプチド性のホルモンなどとは異なり、生体膜成分として蓄えられたリン脂質から刺激に依

じて酵素的に産生・放出される特徴を有している。このためその作用を理解するためには、産生経路とその関連酵素の活性調節機構を知ることが重要である。

アラキドン酸代謝物にはシクロキシゲナーゼ (COX) によって産生されるプロスタグランジン (PG) 類とリポキシゲナーゼで産生されるロイコトリエン (LT) 類があり、いずれも選択的な受容体を介して生理機能を発揮する (図 1)。近年、それぞれの受容体の構造が次々に明らかになり、PGD₂, PGE₂, PGI₂, PGF_{2α}, Thromboxane (TX) A₂ にはそれぞれ DP (DP1), EP, IP, FP, TP 受容体が存在し、

図1 アラキドン酸代謝物の合成経路と選択的受容体

EP受容体はさらにEP1, EP2, EP3, EP4の4種類のサブタイプに分類される。PGD₂にはCRTH2 (DP2)と呼ばれる新たな受容体も判明し、TP受容体拮抗薬であるラマトロバンがCRTH2にも拮抗してPGD₂の作用を抑制することも明らかになった。LTC₄, LTD₄, LTE₄などのシステニルロイコトリエン(CysLTs)にもCysLT1とCysLT2の2種類の受容体が、LTB₄にもBLT1とBLT2の受容体の存在が判明している。

ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスなど遺伝子工学の進歩とあいまって、こうした受容体側からの解析により、アラキドン酸代謝物の新たな作用がより詳細に明らかになりつつある。たとえば、PGD₂, TXA₂, CysLTsなどはアレルギーの増悪因子として働く一方、PGE₂やPGI₂, リポキシシン(LX)などはアレルギーをはじめとする気道炎症に抑制的に働いている可能性が考えられ、アスピリン喘息の発症にはこうした炎症制御因子の欠乏が関与していると考えられる。また、アラキドン酸の代謝・産生にかかわるさまざまな酵素についての研究も進展している。たとえば、プロスタノイドへの代謝酵素であるCOXには構成型のCOX-1と誘導型のCOX-2が存在することはよく知られている。

本稿では気道炎症における、アラキドン酸代謝物を中心とした脂質メディエーターの最近の話題を中心に、慢

性副鼻腔炎、好酸球性副鼻腔炎、アスピリン喘息、アレルギー性鼻炎など、それぞれの病態における役割の違いや、新たな治療薬の可能性について概説したい。

PGD₂

PGD₂はアレルゲン刺激により肥満細胞から大量に産生され、以前からアレルギーの病態形成にかかわる重要なメディエーターと考えられていた。血管拡張や血管透過性の亢進、平滑筋収縮といった作用があることが知られていたが、その詳細な役割については不明のままであった。しかし近年、PGD₂の受容体であるDP (DP1)欠損マウスでOVA誘発喘息モデルを作成すると、気道の過敏性やTh2サイトカインの産生が抑制され、局所の好酸球・リンパ球浸潤や粘液産生も減少すること、DP受容体が抗原刺激により気道上皮に強く発現し、上皮からのサイトカイン産生が誘導されることが報告された¹⁾。さらに、PGD₂合成酵素を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、アレルギー性喘息症状が増悪すること²⁾、マウスの喘息モデルでPGD₂を吸入すると、炎症細胞浸潤やTh2サイトカイン産生が促進すること³⁾なども報告され、PGD₂が気道アレルギーの増悪因子として重要であることが示された。一方でPGD₂がDP受容体を介して樹状細胞に作用して、その遊走やT細胞の活性化作用

を抑制する報告⁴⁾⁵⁾もあり、気道炎症の制御にもかかわっている可能性が示唆される。

次に、Th1 細胞に発現せず Th2 細胞に選択的に発現することから同定された CRTH2 受容体 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) の内因性リガンドが PGD₂ であることも判明し、PGD₂ は新たに CRTH2 (DP2) 受容体を介して Th2 細胞、好酸球、好塩基球の遊走にかかわっていることが明らかになった⁶⁾。炎症の局所では種々の細胞刺激により、浸潤細胞表面の CRTH2 受容体の発現が消失することも確認され⁷⁾⁸⁾、炎症局所でその発現が増強する DP 受容体と比較すると興味深い。これまで、PGD₂ が好酸球を活性化し LTC₄ 産生を亢進させることなどが知られていたが⁹⁾、CRTH2 受容体が好酸球の遊走や脱顆粒に作用する一方で、DP 受容体はアポトーシスを抑制して生存率の延長にかかわることが報告され、PGD₂ の 2 種類の受容体は異なる機序を介して、相補的に炎症病態の形成にかかわっていると考えられる¹⁰⁾。

鼻粘膜においても岡野¹¹⁾ は、DP 受容体が上皮細胞、血管内皮細胞、腺細胞、浸潤細胞などに発現しているのに対して、CRTH2 受容体は主として浸潤細胞に存在し、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜で CRTH2 の発現と好酸球浸潤が相関することを報告している。また、慢性副鼻腔炎患者の鼻茸では DP 受容体の発現が増加するが、CRTH2 受容体はほとんどみられないことから、CRTH2 受容体は好酸球を中心とした浸潤細胞の遊走や活性化に作用し、炎症局所では PGD₂ は DP 受容体を介して作用していることが考えられる。

前述したように、TXA₂ の受容体である TP 拮抗薬として開発されたラマトロバンは、CRTH2 にも拮抗作用があり、TXA₂ の阻害以外に CRTH2 受容体を介した PGD₂ の作用を抑制することで薬効を発揮している可能性が考えられる¹²⁾。一方、CRTH2 欠損マウスで喘息モデルを作成すると、好酸球浸潤や IL-5 の発現がむしろ増加したとする相反した結果も報告され¹³⁾、今後は制御的な作用も含めた PGD₂ の機能の解析が待たれる。

PGD₂ は脳においても多く産生され、睡眠誘導作用を有することも知られているが、その合成酵素には主として脳に存在するリポカイン型 (L-PGDS) と肥満細胞などでみられる造血管型 (H-PGDS) の 2 種類がある。鼻粘膜においては、H-PGDS は肥満細胞、好酸球、マクロファージなどの浸潤細胞、上皮細胞、線維芽細胞などさ

まざまな細胞に認められ、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜ではその発現が増加している¹¹⁾。兵ら¹⁴⁾ は、慢性副鼻腔炎患者の鼻茸においても H-PGDS の発現が増加し、特に好酸球浸潤との間に優位の相関が認められることを報告し、PGD₂ がアレルギー性鼻炎のみならず好酸球性副鼻腔炎の病態にも深くかかわっていると考えられる。もともと H1 拮抗薬として開発されたが H-PGDS に対しても阻害作用があることが判明した薬剤も見つかっている¹⁵⁾、こうした PGD₂ 合成酵素阻害薬に新たな薬剤としての可能性が考えられている。

PGE₂

PGE₂ はリンパ球の増殖を抑制し、好中球やマクロファージからのサイトカイン (TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-12) やケモカイン (CCL3, CCL4) の産生を抑制する抗炎症作用を有することが以前から知られていた。気道炎症においても、PGE₂ は上皮細胞や平滑筋細胞、浸潤細胞 (好中球、好酸球、マクロファージ) などから産生され、平滑筋収縮を抑制して喘息の病態抑制に働く。また、アスピリン喘息の病態には COX 阻害による PGE₂ の産生抑制が関係していると考えられ、PGE₂ には気道炎症の制御因子としての働きがあることが推測されている。

PGE₂ はその他にも、疼痛、発熱、炎症、アレルギー、免疫、生殖・分娩、骨代謝などに関する多彩な作用があり、その受容体の局在に違いによって作用も異なる。PGE₂ には EP1, EP2, EP3, EP4 の 4 種類の受容体があり、このうち EP1 は Ca 上昇をきたし平滑筋収縮を引き起こす収縮性の受容体、EP2, EP4 は cAMP 上昇を起こす弛緩性の受容体、EP3 は主として cAMP の低下をきたす阻害性の受容体と考えられる (表 1)。EP3 にはさらに数種類のアイソフォームがあることも報告されている。近年、こうした受容体欠損マウスや受容体特異的アゴニストの開発により、それぞれの受容体の役割の解明が進んでいる。PGE₂ が EP2, EP4 を介して好中球やマクロファージからの TNF α の分泌を抑制したり¹⁶⁾¹⁷⁾、EP4 を介して LPS 刺激によるラットの肝障害を抑制する報告や¹⁸⁾、EP3 欠損マウスで喘息モデルを作成すると、気道のアレルギー炎症が増悪し、EP3 agonist が肥満細胞の EP3 受容体を介して組織からのヒスタミンやロイコトリエンの産生を抑制する報告がある¹⁹⁾。

PGE₂ の合成酵素には cPGES, mPGES-1, mPGES-2 の 3 種類が同定されているが、cPGES は細胞質に構成的に発

表 1 PGE₂ 受容体とその作用

受容体	Second messenger	作 用
EP1	Ca ²⁺ ↑	疼痛, 気道収縮, 胃粘膜防御
EP2	cAMP ↑	平滑筋 (気道, 血管) 弛緩 好中球, マクロファージのサイトカイン産生抑制 排卵・受精, 骨吸収
EP3	cAMP ↓ (cAMP ↑, Ca ²⁺ ↑)	気道アレルギー炎症の抑制 (肥満細胞の抑制) 疼痛, 発熱 胃酸分泌抑制 血小板凝集 血管新生
EP4	cAMP ↑	平滑筋 (気道, 血管) 弛緩 消化管粘膜防御 好中球, マクロファージのサイトカイン産生抑制 骨吸収

図 2 気道上皮細胞における EP 受容体 mRNA の発現
NCI-H292 細胞 (Lane 1, 2, 3, 4) やヒト鼻粘膜上皮細胞 (Lane 5, 6, 7, 8) において, EP1, EP2, EP3, EP4 のすべての受容体の mRNA が発現していた。

現し COX-1 と関連する。mPGES-2 は通常構成的に細胞質に発現し, COX-1, COX-2 の両者と機能関連する。一方, mPGES-1 は核膜に局在し, COX-2 と関連して炎症刺激により発現誘導され, 抗原刺激によりマクロファージや気道上皮細胞に強く発現することが報告されている²⁰⁾²¹⁾。慢性副鼻腔炎患者や, 特にアスピリン喘息患者の鼻茸では 5- リボキシゲナーゼの mRNA 発現や cysLTs 濃度が高い一方で, COX-2 の mRNA 発現や PGE₂ 濃度が低いことや²²⁾, COX-2 阻害薬はアスピリン喘息を誘発しないことなどが知られている²³⁾。こうした鼻茸における COX-2 産生低下と関連した mPGDS-1 の産生低下などについても現在検討が進められている。

われわれは RT-PCR 法にて, ヒト鼻粘膜上皮細胞や mucoepidermoid carcinoma の細胞株である NCI-H292 細胞で, EP1, EP2, EP3, EP4 の 4 種類の受容体の mRNA がすべて発現していることを確認した (図 2)。しかし, 気道

上皮細胞における PGE₂ の作用はほとんどわかっていない。そこで, 気道炎症における制御因子としての PGE₂ の役割を明らかにする目的で, 各種 EP agonist のラット鼻粘膜での LPS 刺激やアレルギー性炎症による粘液分泌と, 好中球・好酸球浸潤に対する影響を検討した。

LPS (0.1 mg) の 3 日間点鼻により, ラット鼻中隔粘膜上皮に杯細胞化生と著明な粘液産生, さらに, 好中球浸潤が認められるが²⁴⁾, こうした粘液産生, 好中球浸潤は EP4 agonist の皮下投与 (1-100 µg/kg) により濃度依存性に抑制された (図 3)。EP3 agonist にも粘液産生抑制作用が認められたが, EP1 agonist や EP2 agonist にはこうした作用は認められなかった。次に, EP agonists の作用部位をより詳細に検討する目的で, 特に上皮細胞に対する直接作用の有無について, NCI-H292 細胞を用いて, IL-8, IL-6, GM-CSF 分泌や粘液分泌 (モノクローナル抗体 HCS18 を利用して測定²⁵⁾) に対する EP agonists の作用を検討した。EP3 agonist や EP4 agonist (10⁻⁶M) は LPS (1 µg/ml) 刺激時の IL-8 分泌や IL-8 mRNA の発現を抑制し (図 4), EP2 agonist, EP3 agonist, EP4 agonist はいずれも LPS 刺激時の粘液分泌を抑制したが (図 5), IL-6 や GM-CSF の分泌には影響を与えなかった。また, こうした抑制作用は自発的な IL-8 や粘液の分泌に対しては認められず, いずれも LPS 刺激による分泌のみを抑制した。以上の結果, PGE₂ が気道上皮の EP3 や EP4 受容体などを介して, LPS 刺激による気道炎症を制御し, 好中球浸潤や粘液産生を抑制して, 細菌感染における炎症の制御因子として働いていることが考えられる。

OVA の腹腔内感作と点鼻によって作成したアレルギーモデル²⁶⁾でも, ラット鼻粘膜上皮の杯細胞化生や粘液産

図3 LPS刺激によるラット鼻粘膜での粘液産生 (A)・好中球浸潤 (B) と EP agonists の影響

LPS (0.1 mg/100 μ l) の3日間点鼻により、ラット鼻粘膜上皮に著明な杯細胞化生と粘液産生・好中球浸潤が生じるが、EP4 agonist の皮下投与でこうした粘液産生と好中球浸潤は濃度依存性に抑制された。EP3 agonist にも粘液産生抑制作用が認められた。

生は EP2 agonist, EP3 agonist, EP4 agonist によって抑制され、好酸球浸潤は EP3 agonist によって抑制された。なかでも EP4 agonist の作用は最も強く、濃度依存性で、誘導期のみ投与では効果が得られないが、反応期のみ投与でも抑制効果があり、PGE₂ はアレルギー性炎症でも局所で作用して炎症の制御に働くと考えられる。

実際の臨床応用を考えた場合、PGE₂ には多彩な生理作用があるため、全身投与ではさまざまな副作用が出現する可能性がある。そこで局所投与の可能性について、EP4 agonist 100 μ g/kg (40 μ l) の点鼻投与の有効性についても検討したところ、点鼻投与でも皮下投与と同様な制御作用が確認され、局所投与による臨床応用の可能性

図4 NCI-H292 細胞における IL-8 mRNA の発現と EP4 agonist の影響

LPS 刺激 (1 μ g/ml) により IL-8 mRNA の発現が増強するが、EP4 agonist (10⁻⁶M) はこうした IL-8 mRNA の発現を抑制した。

が示唆された。

TXA₂ と PGI₂

TXA₂ は TP 受容体を介して血小板凝集作用や血管平滑筋収縮作用を有している。PGI₂ は IP 受容体を介して血小板凝集抑制や血管平滑筋の弛緩による血管拡張作用があり、血栓形成に対してそれぞれ TXA₂ は促進的に PGI₂ は抑制的に働いて、この両者のバランスの乱れが血栓症や動脈硬化症の発症にかかわっていると考えられる。実際に、PGI₂ の経口・静注薬剤が肺高血圧症の治療に使用されている。

気道炎症に対しては、TXA₂ は気管支平滑筋を収縮させて喘息の病態形成にかかわるとともに、鼻粘膜においても血管平滑筋の TP 受容体を介して鼻閉を引き起こすと考えられる。ラマトロバンはこうした TP 受容体拮抗作用により臨床的に特に鼻閉の改善に有用であることが知られている。

近年、IP 欠損マウスによる検討から PGI₂ が気道炎症に対しても抑制因子として働くことが明らかになってきた。IP 欠損マウスにおいては血管透過性が亢進し受動皮膚アレルギー反応の増悪が観察され、喘息モデルにおいても Th2 サイトカインの産生や炎症細胞浸潤が増加することが報告されている²⁷⁾。PGD₂ の作用が IgE 抗体の産生には影響しないのに対して、IP 欠損マウスでは IgE 抗

図5 NCI-H292細胞における自発的な粘液分泌(A)とLPS刺激による粘液分泌(B)に対するEP agonistの影響

EP agonist は自発的な粘液分泌には影響を与えないが、EP2 agonist, EP3 agonist, EP4 agonistは 10^{-6} M濃度でLPS刺激(1 μ g/ml)による粘液分泌を有意に抑制した。

体が増加する点に特徴があり、こうしたPGI₂の気道アレルギーに対する抑制作用は、Th2細胞のIP受容体を介したものである可能性が考えられている。IP欠損マウスでは慢性のアレルギー炎症における気道上皮の線維化や杯細胞化生などの気道リモデリングの増悪作用があることも報告され²⁸⁾、今後はPGI₂-IP受容体をターゲットとした創薬が新たな治療薬の開発につながる可能性が考えられる。

CysLTs

5- リポキシゲナーゼの代謝産物であるLTC₄, LTD₄, LTE₄は、以前はアレルギー反応の主要な原因物質であるslow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)として知られ、いずれも分子内にシステインを有することからシ

ステニルロイコトリエン(CysLTs)と呼ばれている。CysLTsは主として肥満細胞や好酸球、好塩基球、マクロファージなどから産生され、平滑筋の収縮や増殖、血管拡張や血管透過性の亢進、粘液分泌、好酸球をはじめとする炎症細胞の遊走やその活性化、など多彩な生理活性を有し、特に気管支喘息やアレルギー性鼻炎の病態に深くかかわっている。

これまでに2種類の受容体(CysLT1, CysLT2)が判明し、CysLT1は平滑筋細胞、肥満細胞やマクロファージ、好酸球、好中球などの炎症細胞、血管内皮細胞などに存在し、CysLT2についても同様な局在が報告されている²⁹⁾。ヒト鼻粘膜においても、Shirasakiら³⁰⁾はCysLT1が肥満細胞やマクロファージ、好酸球、好中球などの炎症細胞と血管内皮細胞に強く発現していることを、遺伝子と蛋白レベルで確認しているが、鼻粘膜におけるCysLT2のmRNAの発現はCysLT1に比べて少ないと報告している。

すでにCysLT1の選択的拮抗薬は臨床応用され、気管支喘息やアレルギー性鼻炎の治療薬としての有効性が確立されている。下気道では気管支拡張作用があり、鼻では特に鼻閉に対する効果が優れていて、CysLT1が平滑筋収縮や血管拡張、血管透過性の亢進にかかわっていることが推測される。アレルギー性鼻炎では、くしゃみや鼻汁分泌に対しても有効性が得られているが、こうした病態には炎症細胞などを介したCysLTsによる過敏性の亢進作用がかかわっていると考えられる。CysLT1欠損マウスを用いた検討も報告されていて、LTC₄合成酵素であるLTCS欠損マウスと同様に受動皮膚アレルギー反応において血管透過性が抑制されることが判明している³¹⁾。

CysLT2の作用についてはその選択的拮抗薬が見つかっていないこともあり、不明な点が多い。CysLT1とCysLT2の両者の拮抗薬はCysLT1の選択的拮抗薬に比べて、平滑筋収縮に関してより強い抑制作用が認められることから、CysLT1とCysLT2には相加的な作用があることも推測できる³²⁾。CysLT1とCysLT2の両者の拮抗薬や、まだ見つからないCysLT2拮抗薬には新たな薬剤としての可能性が期待できる。

CysLT2欠損マウスも作成され、CysLT1欠損マウスと同様な受動皮膚アレルギー応答の減少が報告されている。さらに、プレオマイシンによるマウスの肺線維症モデルにおいて、CysLT2欠損マウスではLTCS欠損マウス

と同様に炎症細胞浸潤や線維化の抑制が認められる³³⁾。しかし、興味深いことに CysLT1 欠損マウスではむしろ線維化炎症の増悪が認められ、こうした慢性炎症病態では CysLT1 と CysLT2 には相反した作用がある可能性が考えられる³⁴⁾。CysLTs の 2 種類の受容体の役割の違いについては、今後さらなる解明が待たれる。

LTB₄

LTB₄ は好中球、好酸球、マクロファージ、T 細胞などに対する強力な遊走活性を有するとともに、その接着や活性酸素産生、顆粒酵素の放出、サイトカイン産生などの細胞活性化作用を有している。特に、感染などに対する好中球を主体とした急性炎症反応に重要な働きをしていると考えられている。現在のところ、高親和性の BLT1 と低親和性の BLT2 の 2 種類の受容体が存在することが知られている。BLT1 は好中球、好酸球、マクロファージなどの炎症細胞に強く発現し、BLT2 は脾臓、肝臓、卵巣をはじめとする全身のさまざまな組織や T 細胞などに発現している。

気道炎症においては、LTB₄ 拮抗薬が好中球を主体とした炎症を抑制することが以前から報告されていた³⁵⁾。BLT1 欠損マウスを用いた検討でも、喘息モデルにおける初期の好中球や好酸球浸潤が抑制されることなどから、LTB₄-BLT1 受容体系が急性炎症反応における炎症細胞浸潤に重要な働きをしていると考えられる³⁶⁾。また、BLT1 欠損マウスでは同様な喘息モデルで IgE 抗体・Th2 サイトカイン産生や炎症細胞浸潤・気道過敏性が抑制されることとした報告もあり³⁷⁾、LTB₄ が分化した T 細胞の遊走や活性化を介して Th2 型アレルギー反応にかかわっている可能性が考えられる³⁸⁾。さらに、T 細胞の活性化を介して Th1 型の免疫反応にもかかわっていることを支持する報告も多い³⁹⁾。

BLT2 受容体についてはその分布の違いなどから、BLT1 受容体と異なった作用を有していることが考えられるが、その作用についてはほとんどわかっていない。マウスの関節炎モデルにおいて、BLT1 と BLT2 の両者の欠損マウスは BLT1 のみの欠損マウスと比較して、炎症の抑制作用に差が認められないことから、炎症反応においては LTB₄-BLT1 受容体系が重要である⁴⁰⁾。

LXA₄

PGE₂ や PGI₂ がプロスタノイドにおける炎症制御因子

であるとすれば、ロイコトリエン類の制御因子としてリポキシン (LX) の役割が注目されている。リポキシン産生には 2 種類の経路があり、LTA₄ から血小板の 12- リポキシゲナーゼにより産生される経路と、アラキドン酸から好中球・上皮細胞の 15- リポキシゲナーゼにより 15-HPETE が産生され、次いで好中球・単球の 5- リポキシゲナーゼによって産生される経路が考えられ、LXA₄ と異性体である LXB₄ などにさまざまな抗炎症作用があることが知られている。

LXA₄ には ALX 受容体が存在し、LXA₄-ALX 受容体には好中球を中心とした白血球の遊走、接着、脱顆粒、IL-8 産生などを抑制したり、線維芽細胞の増殖抑制、炎症による血管透過性亢進の抑制、喘息の気道収縮の抑制などの抗炎症作用があることが、*in vivo*、*in vitro* の実験で報告されている⁴¹⁾⁴²⁾。また、LXA₄ には CysLT1 受容体の拮抗作用があることも知られている⁴³⁾。実際に喘息患者の気管支肺胞洗浄液中には高濃度の LXA₄ が存在する⁴⁴⁾。アスピリン喘息では、末梢血白血球での LXA₄ 産生能が低下することとした報告や⁴⁵⁾、アスピリン喘息の鼻茸では 5- リポキシゲナーゼ・LTC₄ 合成酵素の mRNA 発現や、CysLTs 濃度は高いが、15- リポキシゲナーゼの mRNA 発現と LXA₄ 濃度が低下している報告があり、こうした局所での LXA₄ 産生能の低下がアスピリン喘息の病態と発症にかかわっていることも推測される²²⁾。

さらに、アスピリンは COX-2 の酵素活性を変化させて、アラキドン酸から 15-epi-LXA₄ の産生を誘導することも明らかになり、15-epi-LXA₄ の抗炎症作用についても注目されている⁴⁶⁾。鼻副鼻腔炎におけるリポキシンの役割についてはまだ不明のままであり、われわれも現在こうした検討を進めている。今後、炎症制御因子としてのリポキシンの作用の解明が進めば、LXA₄-ALX 受容体などをターゲットとした新たな治療薬が出現する可能性が考えられる。

アラキドン酸代謝物をターゲット

とした薬剤の現状と未来

アラキドン酸代謝物は刺激に応じて酵素的に産生され、半減期が短い特徴がある。そこで、アラキドン酸をターゲットとした薬剤には、産生酵素の阻害薬や、より安定な誘導体や受容体の拮抗薬、アゴニストなどが有用である。これまで、多彩な生理作用を反映して、消化性潰瘍治療薬としての PGE₁ や PGE₂ 誘導体、末梢循環障

害治療薬としての PGE_1 や PGI_2 誘導体, 肺高血圧症に対する PGI_2 製剤, 子宮収縮剤としての $\text{PGF}_{2\alpha}$ や PGE_2 製剤, 眼圧を低下させる緑内障治療薬としての $\text{PGF}_{2\alpha}$ 誘導体などが臨床で使用されている。しかし, 気道炎症に対しては, 消炎鎮痛薬としての COX 阻害薬, 抗アレルギー薬としての TP 受容体 (および CRTH2 受容体) 拮抗薬, CysLT1 受容体拮抗薬, 5- リポキシゲナーゼ阻害薬 (日本では未承認) などを数えるに過ぎない (図 1)。

消炎鎮痛薬としての COX 阻害薬は現在広く臨床に使用されているが, COX-1 が構成的に発現するのに対し, COX-2 は刺激に応じて誘導的に産生される。そこで, COX-2 を選択的に抑制できれば消炎作用があって副作用が少ないと考えられる。米国では, 消炎鎮痛薬としてセレコキシブをはじめとする COX-2 選択的阻害薬が臨床応用され, 日本でもエトドラクなどの COX-2 選択性の高い薬剤が使用されるようになり, 非選択的消炎鎮痛薬に比べて胃腸障害の副作用発症頻度が少ないことが知られている。

今後は気道炎症に対する新たな薬剤として, PGD_2 や LTC_4 に対する合成酵素阻害薬, DP 受容体や BLT1・BLT2 受容体, CysLT1・CysLT2 受容体の拮抗薬, 各種の EP 受容体や IP 受容体, ALX 受容体のアゴニストなどに可能性が考えられる。しかし, 薬剤としての有用性, 副作用の有無, 費用対効果などを考慮すると, 現在の COX 阻害薬やアレルギー性炎症に対する H1 受容体拮抗薬などに勝る薬剤が見いだされる可能性は少ないかも知れない。

ただし, もしラマトロバンのようにアラキドン酸代謝物の異なった受容体とともに作用する拮抗薬, あるいは H1 拮抗作用など他の薬理作用を併せ持った薬剤を見いだすことができれば, より有効な薬剤としての可能性が考えられる。今後は, こうした異なった作用を併せ持った薬剤に臨床応用が期待される。

おわりに

アラキドン酸代謝物は生体内での産生量が少なく半減期も短いことから, その機能の解析がなかなか進まなかった。しかし, 近年それぞれの受容体が次々にクローニングされ, 特に受容体や産生酵素の欠損マウスやトランスジェニックマウスなどを利用した動物実験により, その詳細な機能が明らかになってきた。しかし, 実際のヒトの臨床病態におけるアラキドン酸代謝物の役割につ

いては, まだわかっていないことが多い。特に気道炎症における役割については, 動物実験で得られた結果をもとにして臨床研究を進め, 臨床医の立場から, 基礎から臨床への橋渡しを行うのがわれわれ耳鼻咽喉科医の重要な使命だと考えている。今後, さらに鼻副鼻腔炎の臨床病態の解明が進み, 将来新たな薬剤の臨床応用へつなげることを期待したい。

参考文献

- 1) Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, et al. : Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science* **287**: 2013 ~ 2017, 2000.
- 2) Fujitani Y, Kanaoka Y, Aritake K, et al. : Pronounced eosinophilic lung inflammation and Th2 cytokine release in human lipocalin-type prostaglandin D synthase transgenic mice. *J Immunol* **168**: 443 ~ 449, 2002.
- 3) Honda K, Arima M, Cheng G, et al. : Prostaglandin D2 reinforces Th2 type inflammatory responses of airways to low-dose antigen through bronchial expression of macrophage-derived chemokine. *J Exp Med* **198**: 533 ~ 543, 2003.
- 4) Hammad H, de Heer HJ, Soullie T, et al. : Prostaglandin D2 inhibits airway dendritic cell migration and function in steady state conditions by selective activation of the D prostanoid receptor 1. *J Immunol* **171**: 3936 ~ 3940, 2003.
- 5) Faveeuw C, Gosset P, Bureau F, et al. : Prostaglandin D2 inhibits the production of interleukin-12 in murine dendritic cells through multiple signaling pathways. *Eur J Immunol* **33**: 889 ~ 898, 2003.
- 6) Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. : Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* **193**: 255 ~ 261, 2001.
- 7) Tanaka K, Hirai H, Takano S, et al. : Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem Biophys Res Commun* **316**: 1009 ~ 10014, 2004.
- 8) Hirai H, Tanaka K, Takano S, et al. : Cutting edge: agonistic effect of indomethacin on a prostaglandin D2 receptor, CRTH2. *J Immunol* **168**: 981 ~ 985, 2002.
- 9) Raible DG, Schulman ES, DiMuzio J, et al. : Mast cell mediators prostaglandin D2 and histamine activate human eosinophils. *J Immunol* **148**: 3536 ~ 3542, 1992.
- 10) Gervais FG, Cruz RP, Chateaufort A, et al. : Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J Allergy Clin Immunol* **108**: 982 ~ 988, 2001.
- 11) 岡野光博 : 鼻粘膜における PGD2 受容体 (DP, CRTH2) の発現とその臨床的意義. *アレルギー科* **21**: 368 ~ 375, 2006.
- 12) Sugimoto H, Shichijo M, Iino T, et al. : An orally bioavailable

- small molecule antagonist of CRTH2, ramatroban (BAY u3405), inhibits prostaglandin D2-induced eosinophil migration in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* **305** : 347 ~ 352, 2003.
- 13) Chevalier C, Stock J, Fisher T, et al. : Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells play a restricting role on IL-5 production and eosinophil recruitment. *J Immunol* **175** : 2056 ~ 2060, 2005.
- 14) 兵佐和子, 河田 了, 竹中 洋 : 鼻茸・鼻粘膜におけるアラキドン酸代謝物の関与. *日鼻誌* **45** : 37 ~ 39, 2006.
- 15) 裏出良博 : アレルギー・炎症反応におけるプロスタグランディン D2 の役割. *耳鼻免疫アレルギー* **23** : 15 ~ 22, 2005.
- 16) Takayama K, Garcis-Cardena G, Sukhova GK, et al. : Prostaglandin E2 suppresses chemokine production in human macrophages through the EP4 receptor. *J Biol Chem* **277** : 44147 ~ 44154, 2002.
- 17) Yamane H, Sugimoto Y, Tanaka S, et al. : Prostaglandin E(2) receptors, EP2 and EP4, differentially modulate TNF-alpha and IL-6 production induced by lipopolysaccharide in mouse peritoneal neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* **278** : 224 ~ 248, 2000.
- 18) Kasai K, Sato S and Suzuki K : A novel prostaglandin E receptor subtype agonist, ONO-4819, attenuates acute experimental liver injury in rats. *Hepatol Res* **21** : 252 ~ 260, 2001.
- 19) Kunikata T, Yamane H, Segi E, et al. : Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature Immunol* **6** : 524 ~ 531, 2005.
- 20) Uematsu S, Matsumoto M, Takeda K, et al. : Lipopolysaccharide-dependent prostaglandin E(2) production is regulated by the glutathione-dependent prostaglandin E(2) synthase gene induced by the Toll-like receptor 4/MyD88/NF-IL6 pathway. *J Immunol* **168** : 5811 ~ 5816, 2002.
- 21) Murakami M, Naraba H, Tanioka T, et al. : Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* **275** : 32783 ~ 32792, 2000.
- 22) Perez-Novoa CA, Watelet JB, Claeys C, et al. : Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* **115** : 1189 ~ 1196, 2005.
- 23) Stevenson DD and Simon RA : Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **108** : 47 ~ 51, 2001.
- 24) Shimizu T, Takahashi Y, Kawaguchi S, et al. : Hypertrophic and metaplastic changes of goblet cells in rat nasal epithelium induced by endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* **153** : 1412 ~ 1418, 1996.
- 25) Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, et al. : In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* **168** : 581 ~ 587, 2003.
- 26) Shimizu T, Hirano H, Majima Y, et al. : A mechanism of antigen-induced mucus production in nasal epithelium of sensitized rats. A comparison with lipopolysaccharide-induced mucus production. *Am J Respir Crit Care Med* **161** : 1648 ~ 1654, 2000.
- 27) Takahashi Y, Tokuoka S, Masuda T, et al. : Augmentation of allergic inflammation in prostanoil IP receptor deficient mice. *Br J Pharmacol* **137** : 315 ~ 322, 2002.
- 28) Nagao K, Tanaka H, Komai M, et al. : Role of prostaglandin I2 in airway remodeling induced by repeated allergen challenge in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* **29** : 314 ~ 320, 2003.
- 29) Kanaoka Y and Boyce JA : Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J Immunol* **173** : 1503 ~ 1510, 2004.
- 30) Shirasaki H, Kanaizumi E, Watanabe K, et al. : Expression and localization of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in human nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* **32** : 1007 ~ 1012, 2002.
- 31) Maekawa A, Austen KF and Kanaoka Y : Targeted gene disruption reveals the role of cysteinyl leukotriene 1 receptor in the enhanced vascular permeability of mice undergoing acute inflammatory responses. *J Biol Chem* **277** : 20820 ~ 20824, 2002.
- 32) Back M, Kumlin M, Cotgreave IA, et al. : An alternative pathway for metabolism of leukotriene D(4): effects on contractions to cysteinyl-leukotrienes in the guinea-pig trachea. *Br J Pharmacol* **133** : 1134 ~ 1144, 2001.
- 33) Beller TC, Maekawa A, Friend DS, et al. : Targeted gene disruption reveals the role of the cysteinyl leukotriene 2 receptor in increased vascular permeability and in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *J Biol Chem* **279** : 46129 ~ 46134, 2004.
- 34) Beller TC, Friend DS, Maekawa A, et al. : Cysteinyl leukotriene 1 receptor controls the severity of chronic pulmonary inflammation and fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **101** : 3047 ~ 3052, 2004.
- 35) Stevens WH, Vanderheyden C, Wattie J, et al. : Effect of a leukotriene B4 receptor antagonist SC-53228 on ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* **152** : 1443 ~ 1448, 1995.
- 36) Medoff BD, Tager AM, Jackobek R, et al. : Antibody-antigen interaction in the airway drives early granulocyte recruitment through BLT1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **290** : L170 ~ 178, 2006.
- 37) Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, et al. : Absence of leukotriene B4 receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2-type immune responses. *J Immunol* **175** :

- 4217 ~ 4225, 2005.
- 38) Miyahara N, Takeda K, Miyahara S, et al. : Leukotriene B4 receptor-1 is essential for allergen-mediated recruitment of CD8 + T cells and airway hyperresponsiveness. *J Immunol* **174** : 4979 ~ 4984, 2005.
- 39) Goodarzi K, Goodarzi M, Tager AM, et al. : Leukotriene B4 and BLT1 control cytotoxic effector T cell recruitment to inflamed tissues. *Nat Immunol* **4** : 965 ~ 973, 2003.
- 40) Shao WH, Del Prete A, Bock CB, et al. : Targeted disruption of leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2: a critical role for BLT1 in collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* **176** : 6254 ~ 6261, 2006.
- 41) Chiang N, Takano T, Arita M, et al. : A novel rat lipoxin A4 receptor that is conserved in structure and function. *Br J Pharmacol* **139** : 89 ~ 98, 2003.
- 42) Bannenberg G, Moussignac RL, Gronert K, et al. : Lipoxins and novel 15-epi-lipoxin analogs display potent anti-inflammatory actions after oral administration. *Br J Pharmacol* **143** : 43 ~ 52, 2004.
- 43) Gronert K, Martinsson-Niskanen T, Ravasi S, et al. : Selectivity of recombinant human leukotriene D(4), leukotriene B(4), and lipoxin A(4) receptors with aspirin-triggered 15-epi-LXA(4) and regulation of vascular and inflammatory responses. *Am J Pathol* **158** : 3 ~ 9, 2001.
- 44) Bonnans C, Vachier I, Chavis C, et al. : Lipoxins are potential endogenous anti-inflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **165** : 1531 ~ 1535, 2002.
- 45) Sanak M, Levy BD, Clish CB, et al. : Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* **16** : 44 ~ 49, 2000.
- 46) Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, et al. : Aspirin triggers anti-inflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci USA* **101** : 15178 ~ 15183, 2004.

別刷請求先：清水猛史
〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学医学部耳鼻咽喉科