—臨床医のために—

血小板活性化因子 (PAF) について

長谷川卓志・中島 信治

日本医科大学老人病研究所

Recent topics on platelet-activating-factor (PAF)

Takashi Hasegawa and Shinji Nakajima

Research Institute of Gerontology, Nippon Medical School

はじめに

近年、好塩基球を IgE で感作した際に血小板を活性化因子が産生されることが発見され、platelet activating factor (PAF) と命名された。その本体は、アルキル型リン脂質、1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine であることが明らかとなった。同年、腎髄質間質細胞より新しい降圧性の物質が取り出されたが、これも前述の物質と同一物質であることが明らかとなった。このアルキル型リン脂質は多種の細胞で産生され、極めて微量で多様な生理活性を示し、またそれらの細胞、臓器が関与する種々の病態に重要な役割を演ずることが明らかとなってきた。また PAF に対する拮抗剤も合成され、これを用いて PAF 関連病態の解析が進みつつある。

本稿では、老化とも関連の深い、血小板凝集、血圧調節作用などにも PAF が重要な役割を演じていることを中心に、PAF 研究の進歩について紹介する。

1. 歴史

1972 年 Benveniste ら¹⁾は、ウサギの IgE 感作好塩基球に再び抗原を接触させると好塩基球の脱顆粒化に伴って血小板を活性化物質が放出される現象を報告した。彼らはこの物質を血小板活性化因子 (platelet activating factor, PAF) と命名した。

1979 年 Benveniste ら²⁾、Demopoulos ら³⁾は、1 位にアルキルエーテル結合をもったリン脂質を半合成し、PAF と同一の生理活性をもつことを確認し、PAF が図 1 に示す構造であることを報告した。1980 年 Hanahan ら⁴⁾による質量分析の結果より上記の構造が同定された。

ウサギ好塩基球より得られた PAF は、ガスクロマ

トグラフィーや、MS の結果から、1 位アルキル基の炭素数が、 $C_{18}:0 > 90\%$ 、 $C_{16}:0 < 10\%$ であると報告されている。一方、腎髄質間質細胞 (renomedullary intestinal cell) 抽出脂質を加水分解後アセチル化することにより得られた降圧脂質は Prewitt ら⁵⁾によって APRL (antihypertensive polar renomedullary lipid) と呼称されていたが、Blank とその共同研究者⁶⁾により、PAF と同一物質であることが確認された。しかし 1 位のアルキル基の組成は、好塩基球のものとはやや異なり $C_{16}:0 = 67\%$ 、 $C_{16}:1 = 16\%$ と報告されている。

2. PAF 産生細胞

PAF はウサギでは好塩基球のほか、好中球、好酸球、マクロファージ、マスト細胞、内皮細胞から産生される。

血小板での PAF 産生が報告されるが、白血球の共存の可能性を理由に否定的見解をもつ研究者もある。

臓器では腎臓より放出が明らかにされている。すなわち、ラット灌流腎を、 Ca^{2+} イオノホア A 23187 で刺激すると、灌流液中に PAF が放出される^{7,8)}が、他臓器での産生は現在までのところ確認されていない。

3. PAF の生成とその放出⁹⁾

PAF を放出する刺激物質としては現在までに、 Ca^{2+} ionophore (A 23187)、opsonized zymosan、補体、食食刺激、コラーゲン、トロンビンなどが知られている。

これらの物質は、図 1 のように細胞内の phospholipase A_2 、acetyltransferase の活性化を通して C_2 位のアシル基がアセチル基に置換されて生成するものと考えられている。

これ以外に PAF は、1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol

図1 PAF 前駆体よりの生成分解経路

図2 choline phosphotransferase による PAF 生成

の C₃位に、ミクロソームの choline phosphotransferase の作用で、phosphorylcholine が結合して生成される。

好中球など血球細胞由来の PAF は、acetyltransferase 経路で生成されると報告されているが、腎由来のものは、1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol より、choline,

phosphotransferase の作用下で生成される(図2)。一方 PAF の分解は acetylhydrolase により行われ、リゾ体が生成する。本酵素は、ラット血漿、腎、脾、肺、脳上清などで認められている。本酵素は血中でリポ蛋白と結合して存在することが知られており、脂質代謝との関連を裏づけるものとして興味深い。

血中の本酵素の活性は、SHR(高血圧易発症ラット)では正常血圧ラットに比べて有意に高値であり¹⁰⁾、ヒト脳血栓、高血圧症患者でも高値であることが報告されており、病態生理学的に興味ある示唆を投げかけている。

PAF の血中半減期はラベルした PAF を用いた実験から、約 30 秒で lyso PAF になることが知られている。反応は、前述のように acetylhydrolase によって行われる。

4. 生理作用

合成 PAF の投与実験、および PAF antagonist を用いた実験により様々な生理活性が明らかとなった。また表 1 に示す病態に関与が推定されている。

(1) 血小板活性化作用

PAF を動物に静注すると、一過性に末梢血液中の血小板が減少する。

in vitro では、 10^{-10} M 程度でウサギ血小板の凝集を起こす。ヒトの血小板では、ウサギの約 1/10 の感度である。ラット、マウスの血小板では凝集を起こさないなど種特異性があることが知られており、ラット、マウスでの凝集の欠如はこの物質に対する特異的レセプターが欠損するためと考えられている。PAF は、血小板膜表面の特異的なレセプターに結合した後、PAF 特有のメカニズムが存在するものと推定されている。PAF による凝集のメカニズムの詳細は不明であるが、外因性の ADP, TXA₂ による凝集とは異なった経路を通して起こることが、ADP, TX 系などの阻害剤添加でも妨害されない実験事実から確認されている¹¹⁾。

動脈硬化の initiation は、内皮細胞の障害、コラゲン線維の露出、さらに血小板粘着凝集などを經由して起こることが知られている。この際、PAF の共存はコラゲン凝集を助長する。すなわち低濃度のコラゲン(コラゲンのみでは凝集しない濃度)と低濃度の PAF (PAF のみでは凝集しない濃度)との共存によって血小板凝集が著しく増強され、動脈硬化進展速度の促進に深く関与していると思われる¹²⁾、今後さらに詳細な追及が必要とされる。

表 1 PAF の生理作用および臨床的に関連する疾患、病態

生 理 作 用	関連する疾患、病態
1. 血小板活性化作用	1. エンドトキシンショック
2. 血圧降下作用	2. DIC
3. 回腸平滑筋収縮作用	3. 炎症性疾患
4. 血管透過性亢進作用	4. アレルギー性疾患
5. 好中球活性化作用	5. 高血圧、動脈硬化
6. 好酸球遊走作用	6. 血栓症
7. 気管支収縮作用	7. 拒絶反応
8. 肝臓：グリコゲン分解作用	8. 腎炎、腎不全

(2) PAF と血管内皮細胞

血管内皮細胞は、A 23187、アンギオテンシン、トロロンビン、ブラジキニン、ヒスタミンなどの刺激によって PAF を産生する。一方同時に PGI₂ も産生する。

内皮細胞で産生された PAF は細胞外に放出されない特徴をもっているため、PAF 産生量の増加は、内皮細胞膜表面の濃度に直接的、かつ大きな影響を及ぼし、したがって血栓形成にも重要な役割を演じているものと推定できる。一方内皮細胞は PAF と相反する作用をもっている PGI₂ も産生している。したがってそのバランスに関連する諸因子とそのメカニズムの追及が、血小板凝集の調節に関する今後の重要な課題となるものと考えられている。

(3) 血圧降下作用

PAF は、各種高血圧ラットの血圧を極めて微量で(10^{-9} mol/kg、静注)降下する。降圧作用はアトロピン、プロプラノール、インドメサシン等で阻止できないので、アセチルコリン、 β -agonist とは関係がなく、また cyclooxygenase 経路で生成する物質との因果関係もないものと考えられている。片腎、腎動脈クリップ(one kidney-one clip)高血圧ラットのクリップ除去後の血圧降下は、Renin-Angiotensin 系のみでは説明不十分であり、その一部に PAF が関与していると報告されている。

ヒト悪性高血圧症では、腎髄質細胞内脂肪顆粒が著しく減少する。一方腎髄質細胞が PAF 産生に関与しているとの報告もあるので、本症における PAF の役割と腎髄質細胞の機能についての検討が必要となった。

(4) 気管支収縮作用

PAF は気管支収縮作用を示し、その活性はこれまで知られている諸物質中最も強力である。PAF 活性は抗血小板血清を投与して流血中の血小板を除去しておくことと消失することから、PAF の作用機作は血小板を介して起こるものと推定される。

図3 PAF拮抗剤

(5) 好中球活性化作用

PAFは好中球も活性化し、脱顆粒、凝集を起こす。多核白血球の immune complex による凝集にも PAF の関与が報告されている。

以上のほか血管透過性亢進、肝グリコーゲン分解亢進なども報告されている。

5. PAF 拮抗剤 (図3)

1983年 PAF の特異的 antagonist として合成されたのが CV 3988¹³⁾である。その後、ONO 6240 など多種の antagonist が合成されている。

また台湾、中国福建省産のフトウカズラより抽出分離されたカズレノン¹⁴⁾、イチョウから抽出された BN 52021 も PAF レセプターのアンタゴニストとして知られている。フトウカズラが従来から漢方薬として、喘息、リュウマチに用いられてきたことは興味深い。以上の薬物を用いて遮断される病態を表2にまとめた。

その他、抗不安薬として使用されているトリアゾロベンゾジアゼピンが PAF の作用を抑制することが知られている。

最近、外来刺激を与えていないラット子宮¹⁵⁾、肝臓¹⁶⁾などに、PAF と内因性の PAF inhibitor が共存するこ

表2 PAF inhibitor により抑制される病態 (動物実験)

病 態	発 現 条 件
1. 気管支収縮	PAF-induced Antigen-induced Endotoxin-induced
2. 血圧低下	PAF-induced Endotoxin-induced Immune complex-induced
3. 血管透過性	PAF-induced
4. カラニゲン浮腫	PAF-induced
5. 拒絶反応	Cardiac allograft

とが報告された。この PAF inhibitor は TLC の挙動から、リピッド様物質と推定されている。このように、同一臓器組織内に PAF と内因性の inhibitor が共存することは、生理的な見地からも誠に興味深く、PAF の生理作用の発現と inhibitor との間の量的質的関連が、各種の疾患時の病態とからみ合っているかはさらに追及されるべきものであろう。

ま と め

PAF は 1979 年にはじめて構造決定された、1-o-アルキル型リン脂質であり、その後血小板凝集作用、二次性気管支収縮作用などは現在知られている化合物中

最も強力であり、気管支喘息をはじめ動脈硬化などに至るまでの広汎な病態と関連を持つことが明らかとなってきた。

微量定量法の開発は、差し当たっての重要課題であり、それなしには PAF が関与する病態の把握をより明確化することは不可能であろうと思われる。また、臨床応用の可能な PAF inhibitor の開発は、PAF 関連疾患の治療に貢献するばかりでなく、PAF の生理的役割をさらに明確化するためにも役立つと期待できる。

文 献

- 1) Benveniste, J., Henson, D.M. and Cochrane, C.G.: Leucocyte-dependent histamine release from platelets; The role of IgE, basophils, and a platelet-activating factor. *J. Exp. Med.*, 136, 1356, 1972.
- 2) Benveniste, J., Tencé, M., Varenne, P., Bidault, J., Boullet, C. et Polonsky, J.: Semi-synthèse et structure proposée du facteur activant les plaquettes (P.A.F.); PAF-acether, un alkyl ether analogue de la lyso-phosphatidylcholine. *C. R. Acad. Sci. [D] (Paris)*, 289, 1037~1040, 1979.
- 3) Demopoulos, C.A., Pincard, R.N. and Hanahan, D.J.: Platelet-activating-factor evidence for 1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine as the active component. *J. Biol. Chem.*, 254, 9335~9358, 1979.
- 4) Hanahan, D.J., Demopoulos, C.A., Liehr, J. and Pincard, R.N.: Identification of platelet-activating-factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine. *J. Biol. Chem.*, 255, 5514~5516, 1980.
- 5) Prewitt, R.L., Leach, B.E., Byers, L.W., Brooks, B., Lands, W.E.M. and Muirhead, E.E.: Antihypertensive polar renomedullary lipid, a semisynthetic vasodilator. *Hypertension*, 1, 299~308, 1979.
- 6) Blank, M.L., Snyder, F., Byers, L.W., Brooks, B. and Murehead, E.E.: Antihypertensive activity of an alkyl ether analog of phosphatidylcholine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 90, 1194~1200, 1979.
- 7) Pirotzky, E. and Benveniste, J.: Platelet-activating-factor is released from isolated perfused rat kidney. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 66(Suppl. 1), 176~177, 1981.
- 8) Lianos, E.A. and Zanglis, A.: Biosynthesis and metabolism of 1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine in rat glomerular mesangial cells. *J. Biol. Chem.*, 262, 8990~8993, 1987.
- 9) Snyder, F., Blank, M., Lee, T.C., Robinson, M. and Woodard, D.: Measurement of key enzyme activities involved in the metabolism of platelet activating factor. *Methods Enzymol.*, 141, 379~396, 1987.
- 10) Blank, M.L., Hall, M.N., Cress, E.A. and Snyder, F.: Interaction of 1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine by a plasma acetyl-hydrolase; Higher activities in hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 113, 666~671, 1983.
- 11) Kustner, L.J., Filep, J. and Frolich, J.C.: Mechanism of PAF-induced platelet aggregation in man. *Thromb. Res.*, 43, 425~433, 1986.
- 12) Kojima, S., Hagiwara, H., Soga, W., Sekiya, F., Saito, Y. and Inada, Y.: Cooperativity between platelet-activating factor and collagen in platelet aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 145, 915~920, 1987.
- 13) Terashita, Z., Tsushima, S., Yoshioka, Y., Nomura, H., Inada, Y. and Nishikawa, K.: CV-3988 A specific antagonist of platelet-activating factor. *Life Sci.*, 32, 1975~1982, 1983.
- 14) Shen, T.Y., Hwang, S.-B., Chang, M.N., Doebber, T.W., Lam, M.-H.T., Wu, M.S., Wang, X., Han, C.Q. and Li, R.Z.: Characterization of a platelet-activating factor receptor antagonist isolated from haifenteng (Piper futo-kadsura); Specific inhibitor of in vitro and in vivo platelet-activating factor induced effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 672~676, 1985.
- 15) Yasuda, K., Satouchi, K. and Saito, K.: Platelet activating factor in normal rat uterus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 262, 527~530, 1987.
- 16) Miwa, M., Hill, C., Kumar, R., Sugatani, J., Olson, M.S. and Hanahan, D.J.: Occurrence of an endogenous inhibitor of platelet-activating factor in rat liver. *J. Biol. Chem.*, 262, 527~530, 1987.

(受付: 1987年10月30日)