解説

Agrochemistry and Biology Series

アラキドン酸カスケードとその周辺

横 田 一 成

島根大学農学部生物資源科学科生物資源化学講座

(平成4年8月20日受理)

Arachidonate Cascade and Related Recent Studies

Kazushige YOKOTA

*Department of Bioresource Chemistry, Faculty of Agriculture,
Shimane University, Nishikawatsubo, Matsue 690, Japan*

はじめに

プロスタグランジン (PG) とその関連化合物は、いずれも哺乳動物で発見された一群の生理活性脂質である。PG の発見は、1930 年代にヒトの精液中のアルコール可溶性の脂質性分子が子宮平滑筋を収縮することに始まるが、その当時、その生理活性物質は、前立腺 (prostate gland) でつくられるものと思われて PG (prostaglandin) と命名された。その後の研究で、前立腺ではなくて実際は精囊腺でつくられることがわかったが、その当時の名前が今も残っている。また、その中の成分も単一品ではなくて混合物であった。PG の生合成に関する研究から、これらが、栄養成分で必須脂肪酸のアラキドン酸に由来することが明らかにされた。その後、現在までに PG にさらに多くの種類が見いだされ、生合成経路や化学構造の違う別のグループの物質も発見、追加されて膨大な数のものが PG の仲間に加わった。狭義の意味での PG は、五員環構造をもつグループの化合物をいうが、広い意味では PG という名称は、アラキドン酸に由来する一群の生理活性物質の代名詞となっている。PG を呼ぶ場合、単に PG 類あるいはプロスタノイド (prostanoid) というが、アラキドン酸由来の代謝物をエイコサノイド (eicosanoid)、あるいは、炭素数 20 個の多価不飽和脂肪酸が酵素的に酸素添加反応を受けてつくられることから、オキシエイコサノイド (oxyeicosanoid) と呼ぶ。

PG 類は、一般に pm から nm という極微量で特定の臓器、組織、細胞に作用して各細胞機能の働きを促進し

たり抑制したりする。標的となる細胞の違いによって異なる作用を示すことになる。PG 類の作用の特徴は、インシュリンやステロイドホルモンなどのように特定の組織でつくられたものが、血液中を巡って標的臓器の特定の細胞の受容体に作用する循環ホルモンとは違っている。すなわち、PG 類は、刺激応答を受けていない状態では、血液循環中や細胞内に存在していない。ホルモンや神経伝達物質の作用を受けるとその都度、生体膜リン脂質からホスホリパーゼの作用によりアラキドン酸が遊離し、この遊離アラキドン酸に種々のリボキシゲナーゼが作用して特異的に酸素添加反応が起こる。さらに代謝されて活性体がつくられる。このようなエイコサノイドの生合成経路は、あたかも、アラキドン酸から滝が流れるがごとく反応が分岐して進むということでアラキドン酸カスケードと呼ばれる。このカスケード反応でつくられた生理活性物質は、細胞外に出て同種の細胞や異種の細胞に作用した後、役割を終えると局所あるいは血液に出て循環する間に化学的にまたは酵素作用で速やかに不活性化される。このような性質から局所ホルモン (オートコイド) と呼ばれる。エイコサノイドの生物活性は、動物の組織や細胞の違いにより同じ化合物でも多彩な効果を示す。生物活性の全体像については文献 1) を参照されたい。最近の研究によると、ある種のエイコサノイド類は、細胞外からの作用以外に細胞内からセカンドメッセンジャーとして細胞内受容体 (イオンチャネル) に作用するともいわれ、多機能性を示す脂質メディエーターといえる。

膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離反応

アラキドン酸は、動物細胞膜のリン脂質の *sn*-2 位にほぼ選択的に取り込まれており、細胞内に遊離の形としては存在していない (図 1)。細胞情報伝達物質の作用で細胞応答が起こると、アラキドン酸遊離に関わるホスホリパーゼ類が活性化される。膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離機構については血小板や白血球などの血球系細胞を主に用いて検討されてきた。その代表的経路として *sn*-2 に結合したアラキドン酸に直接働いて加水分解するホスホリパーゼ A_2 がある。それに対して、ポリホスホиноシチド (イノシトールリン脂質) に特異的に作用するホスホリパーゼ C が良く知られている。多くの細胞では、反応刺激を受けて速やかに数秒や数分のオーダーで活性化されるのはホスホリパーゼ C であり、本酵素は、ホスファチジルイノシトール (PI)-4,5-二リン酸 (トリホスホиноシチド) のリン酸ジエステル部分を加水分解して、1,2-ジグリセリドとイノシトール 1,4,5-三リン酸を生成する。血小板での実験から、さらに、1,

2-ジグリセリドに、ジグリセリドリパーゼが働いて、まず、C-1 位の脂肪酸が遊離し、アラキドン酸が結合した 2-モノグリセリドが生成する。さらに別のモノグリセリドリパーゼが働いてアラキドン酸が遊離するという経路が知られている。これらのホスホリパーゼ類の関与する反応は、他の細胞情報伝達反応系との関わりでも大変注目されている。ポリホスホиноシチド由来の加水分解物の 1,2-ジグリセリドは、プロテインキナーゼ C の活性化物質の 1 つとなっている。さらに、もう一方のイノシトール-1,4,5-三リン酸は、小胞体内に貯留された Ca^{2+} を放出して細胞内へ動員し、それぞれセカンドメッセンジャーとして刺激に应答した細胞内の情報伝達機構に重要な役割を果たすことは有名である。また 1-アルキル-2-アシル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリンからホスホリパーゼ A_2 でアラキドン酸が遊離したとき、アセチル基が *sn*-2 位に取り込まれて血小板活性化因子 (PAF) が生成する。

図 1 膜リン脂質からのアラキドン酸の遊離反応

シクロオキシゲナーゼ系生成経路

PG やトロンボキサン (TX) を生成する際、最初にアラキドン酸に作用して分子状酸素を取り込む酵素は、脂肪酸シクロオキシゲナーゼである。本酵素は、PG エンドペルオキシド合成酵素あるいは PGH 合成酵素とも呼ばれる。この酵素は 2 分子の酸素分子を取り込んで、9, 11-エンドペルオキシドと 15-ヒドロペルオキシドをもつ PGG₂ を生成する特殊なシクロオキシゲナーゼである。さらに、PGG₂ の 15-ヒドロペルオキシドは PG ヒドロペルオキシダーゼにより還元されて水酸基となり、PGG₂ は PGH₂ に変換される。これらの 2 つの反応を 1 つの酵素蛋白質が触媒する。PGH₂ は、種々の PG 類と TX の生合成酵素の基質となる重要な中間物質である。9-ケト、11-ヒドロキシ体の PGE₂ をつくる PGE 合成酵素は、ヒツジなどの精嚢腺から単離されているが、補酵素としてグルタチオンを要求する。PGA₂、PGB₂ そして PGC₂ は、大部分 PGE₂ が化学的に変化したも

のである。PGE₂ は、腎臓での利尿作用やレニン分泌促進、胃液分泌抑制、免疫機能抑制、骨吸収促進などの多彩な機能を示す。PGE₂ とその誘導体は、慢性動脈閉塞さらに振動病などにおける血行改善、術後腸管麻痺、胃潰瘍などの治療薬として臨床的に使われている。9-ヒドロキシ、11-ケト体の PGD₂ をつくる PGD 合成酵素は、ラット脳や脾臓の可溶性画分から精製されている。PGD₂ は、脳組織に見いだされ体温の低下や徐波睡眠の誘導に関わるとされる。PGD₂ の分解物の PGJ₂ と Δ^{12} -PGJ₂ は、腫瘍細胞の増殖を抑制する。PGF_{2 α} の生合成経路には、PGH₂、PGD₂ そして PGE₂ が、それぞれ還元される 3 つの経路が知られている。最近の研究によると、ヒト肝臓やウシ肺から NADPH を要求する PGD₂-11-ケト還元酵素が単離されており、その反応生成物は、PGF_{2 α} ではなくて 11-エピ-PGF_{2 α} (9 α , 11 β -PGF₂) である。同じ酵素が PGH₂ を基質とすると PGF_{2 α} が生成するという。PGF_{2 α} は、子宮収縮や黄体退行を引き起こすので分娩誘発や妊娠中期における治療

図 2 シクロオキシゲナーゼ系生成経路

的流産の臨床薬となっている。PGH₂に働いて6,9-エポキシドおよび11 α -水酸基をもつPGI₂を生成するPGI合成酵素は、ウシの大動脈で精製されて、ヘム酵素であることが示されている。PGI₂は、血管内皮細胞でつくられ、血管拡張作用を示し血小板凝集を抑制して、血液循環を調節する重要な因子となっている。PGI₂は中性の水溶液中で半減期が5~10分といわれており、安定分解産物で不活性な6-ケト-PGF_{1 α} に変換される。TXA合成酵素は血小板で活性が強く、シトクロームP-450様のヘム酵素といわれている。TXA₂は、強力な動脈収縮作用と血小板凝集作用を示し止血を促進する。一方で、動脈硬化巣のように血栓を形成して虚血性病変を引き起こす。TXA₂は極めて不安定な化合物で、酵素反応液中での半減期が30秒である。速やかに加水分解し生物活性をもたないTXB₂になる。一般に生理的役割を果たしたPGやTXは、血液循環で代謝されて生物活性を失う。その経路として15位の水酸基が脱水素化されてケト基に、さらに Δ 13位の還元飽和化、さらに β と ω の酸化という反応が知られている。血液中や尿中の安定代謝産物は、生理や病理条件でのエイコサノイドの測定に使われる。

他のリボキシゲナーゼ系合成経路

1. 5-リボキシゲナーゼ系合成経路

種々の動物の白血球に5-リボキシゲナーゼ活性が高い。アラキドン酸に5-リボキシゲナーゼが作用して酸素添加すると5-オキシゲナーゼ活性で5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(HPETE)が生成する。さらに本酵素が5-HPETEに作用して5-ヒドロペルオキシ基の酸素と酸素の間を開裂してロイコトリエン(LT)A₄をつくることが示されている。1つの酵素蛋白がこれらの反応を触媒していることは精製酵素やcDNAクローンを発現した酵素標品で確認されている。LTA₄は化学的には安定ではなく、自然に加水分解しやすいが、別のLT合成酵素の関与で生理活性をもつLT類がえられる。1つは、LTA水解酵素によりLTA₄の5,6-エポキシドが開裂した5,12-ジヒドロキシ酸のLTB₄である。LTB₄は多核白血球の走化性と運動性を促進し、さらに凝集やリソソーム酵素の遊離を引き起こす。一方、LTA₄にLTC合成酵素が反応すると、LTA₄の酸素原子は5-水酸基となり、C-6にグルタチオンが、そのシステイン残基の硫黄原子を介してチオエーテル結合で入りLTC₄が生成する。LTC₄のペプチド部分は γ -グルタミルトランスベプチダーゼにより、さらに代謝されてグルタミン酸残基がはずれLTD₄となり、さらにジベプ

チダーゼでグリシン残基がはずれてLTE₄になるが、これに再度 γ -グルタミルトランスベプチダーゼが作用するとグルタチオンからグルタミン酸残基が取り込まれてLTF₄となる。LTC₄とLTD₄は、アナフィラキシー(即時型アレルギー)で放出される気管収縮物質の本体として発見されている。また、血管の透過性を高め血液浸出を著しく増強する。

2. 12-リボキシゲナーゼ系合成経路

ヒトやウシの血小板やブタの白血球などに見だされている。両者の酵素の反応特性は、同じではなくて免疫学的性質や基質に対する反応性も異なる。ブタの白血球の精製酵素を使った実験で、本酵素は、アラキドン酸に酸素添加して12-HPETEを生成するほかに、15-HPETEと反応して8S-オキシゲナーゼ活性と14R-オキシゲナーゼ活性を示すとともに、15-ヒドロペルオキシドを14,15-エポキシドに変換して14,15-LTA₄を生成する。8位あるいは10位に水酸基をもつ11,12-エポキシド化合物のHXA₃およびB₃は、12-HPETEからつくられるが、非酵素的反応と考えられている。12-HPETEは、アラキドン酸やコラーゲンによる血小板凝集を阻害し、また、12-HETEは血管中膜平滑筋細胞を強く遊走させる。HXA₃には膵臓でのインシュリン分泌の促進作用がある。

3. 15-リボキシゲナーゼ系合成経路

ヒトやウサギの網状赤血球で活性が高い。アラキドン酸に精製酵素を反応させると酸素添加反応が起こり、15-HPTETEがつくられるが、一部の反応については、12-リボキシゲナーゼと同じような反応性を示す。15-リボキシゲナーゼと5-リボキシゲナーゼの二重の酸素添加反応で5S,15S-diHETEが生成し、さらに変換されて共役テトラエン構造をもつリボキシシン(LX)AとLXBならびにそれらの異性体がつくられる。このときに、5-,12-,15-リボキシゲナーゼのもつオキシゲナーゼ活性による好気反応と、LTA合成酵素活性による嫌気反応が関与する。LXは白血球を活性化し、ナチュラルキラー細胞活性を抑制するという。

4. シトクロームP-450によるアラキドン酸代謝

肝臓、腎臓、副腎などの諸臓器のミクロソームやミトコンドリアに含まれるヘム蛋白質のシトクロームP-450は、酸素添加酵素(モノオキシゲナーゼ)として、酸素分子とNADPHを消費つづ、アラキドン酸やPG類の ω (C-20位)あるいは ω -1(C-19位)を水酸化、さらにカルボキシル基まで酸化する。また、アラキドン酸から5-,8-,9-,11-,12-および15-の各種のモノヒドロキシ脂肪酸がつくられる。皮膚病の尋常性乾癬の病

図 3 リボキシゲナーゼ系合成経路

変部位で多くつくられる 12-HETE は、12S-ではなく 12R-HETE である。さらに、アラキドン酸の 4 つの二重結合部分が、それぞれエポキシ化されたエポキシトリエン酸 (EET) が生成するが、下垂体前葉での LH 分泌が 5, 6-EET で促進されるという。

アラキドン酸カスケードの調節

アラキドン酸カスケードのマップを見ると、母体のアラキドン酸から複雑に分岐した経路となって非常に多くのものがつくられる。しかし、これらは、記載された化

化合物がどの組織にも存在するという意味ではない。各臓器や細胞によってつくられるものは限られている。また、種々の代謝調節因子の作用でアラキドン酸カスケード関連の生合成酵素が *de novo* で誘導される例も多く発見されている。分岐したアラキドン酸カスケードから種々の生理活性物質がつくられ、生理的役割や病態の進行に重要な役割を果たすことから、人為的に薬物あるいは食餌因子によって調節する試みが精力的に行われている。カスケード反応に作用して阻害活性を示す物質の探索により既知の薬物がカスケードの特定の反応を阻害することが明らかにされている (図 4)。ホスホリパーゼによる膜リニ脂質からのアラキドン酸の遊離反応は、特に急性の刺激応答を示す血小板や白血球のような血球系細胞では特に PG や LT の生合成の律速段階とされている。いずれにせよ、この反応経路を抑制すればアラキドン酸カスケードの全てが阻害されることになる。ホスホリパーゼ A₂ 阻害剤として良く知られているのは、抗マラリヤ薬のメバクリンや局所麻酔薬のクロロプロマジンである。さらに強力な阻害活性を示すのは、デキサメタゾンやヒドロコルチゾンなどのグルココルチコイドである。これらのステロイド性抗炎症薬自体は、ホスホリパーゼ A₂ 阻害活性を示さず、阻害活性を示す蛋白質を生成する。種々の細胞、組織中に存在することがわかり、総称的にリポコルチンと呼ばれている。当初、ホスホリパーゼ A₂ との相互作用が阻害機構として考えられていたが、現在、これは否定的で、Ca²⁺ とリン脂質とにリポコルチンが直接、結合していわば立体障害でホスホリパーゼ類の作用を阻害するものと見なされている。

シクロオキシゲナーゼを特異的に阻害することで有名なものは、アスピリンやインドメタシンのような抗炎症剤である。アスピリン(アセチルサリチル酸)は、特定のセリン残基をアセチル化して不可逆的に阻害する。TXA₂ のもつ強力な血小板凝集促進作用、血管平滑筋収縮作用から心臓や脳の虚血、臓器移植における拒絶反応、エンドトキシンショック、気管支喘息などの病態の進行における TXA₂ の役割を考えて、TXA 合成酵素の特異的阻害剤の開発が活発に進められ、イミダゾール誘導体の OKY-046 やダゾキシベンなどが開発された。PGI₂ は生体内での血栓の生成防止に大きな役割を果たすと考えられ、TXA₂ とは逆に PGI₂ 産生を促進するような物質も検討されて種々のホルモン類が促進物質となることがわかった。LT が炎症やアレルギー発生および促進に深く関わることから、5-リポキシゲナーゼを特異的に阻害する薬物の開発が注目されている。ベンゾキノン誘導

体の AA-861 の開発がもっともすすんでいるが、フラボノイド化合物のサリシオールとその誘導体、LTA₄ 類似体の 5, 6-メタノ-LTA₄、中国産の生薬の紅足高の成分のカフェイン酸を誘導化した TMK-777 などでも検討されている。BW755C は、シクロオキシゲナーゼも他のリポキシゲナーゼも阻害する非特異的阻害剤として研究上しばしば使用される。

n-3 系列の必須脂肪酸で栄養成分のエICOSAペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) は、魚油に多く含まれている。EPA 摂取による動脈効果予防との関連が注目されるようになったのは、グリーンランドのエスキモーの疫学調査である。エスキモーは、白人などと比べて心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化になりにくく、むしろ出血傾向がある。その原因が、食事に由来する魚油の成分の EPA が血小板の凝集や粘着を阻害するためと推定された。実際、エスキモーの血中脂肪酸ではデンマーク人に比べて、アラキドン酸含有量が少なく、EPA や DHA が多いことが確認されている。モデル実験で、EPA はアラキドン酸の TXA₂ への変換を阻害すること、EPA からつくられる TXA₃ の血小板凝集作用は TXA₂ に比べて弱いこと、一方の PGI₃ は PGI₂ と同じ程度の血小板凝集抑制効果を示すことなどが確認されている。もちろん、エスキモー特有の体質や遺伝特性も指摘されている議論のあるところもある。

アラキドン酸カスケードの 分子生物学的アプローチ

アラキドン酸カスケードに関わる生合成酵素について最近の遺伝子工学的手法を用いた研究が進んでいる²⁾。ヒツジ精囊腺のシクロオキシゲナーゼは、23 あるいは 24 残基のシグナルペプチドに続く 576 残基の成熟酵素である。N-末端側にマウス上皮生長因子と類似した配列が存在し、C-末端側に他のペルオキシダーゼと相同性を示す部分がある。アスピリンで 506 番目のセリンがアセチル化されるが、このセリンを部位特異的変異法でアラニンに変換しても酵素活性があるという。リポキシゲナーゼ類については、動物のものでは 5-, 12-および 15-リポキシゲナーゼが、植物では、ダイズやエンドウの cDNA クローンが単離され、それらの酵素の 1 次構造が明らかにされて、酵素の活性部位に関するアミノ酸が同定されつつある。LT の生合成に関与する 5-リポキシゲナーゼの成熟型酵素は、673 個のアミノ酸からなる細胞質可溶性の酵素でシグナルペプチドをもたない。cDNA を発現ベクターに組み込んで得られた酵素標品は、5-オキシゲナーゼ活性と LTA₄ 合成酵素活性の両

図 4 アラキドン酸カスケードの特異的阻害剤

方の活性をもつことが確認されている。12-リポキシゲナーゼには、白血球型と血小板型の2種類の酵素が存在し、いずれも成熟酵素は662のアミノ酸から構成されている。cDNA クローンの解析から、ブタ白血球の12-リポキシゲナーゼは、ヒト血小板のものよりもむしろ、網状赤血球の15-リポキシゲナーゼと相同性が高いことが示されている。ブタの12-リポキシゲナーゼのバリリン419をメチオニンに置換すると著しく15-リポキシゲナーゼ産物が増加するという。一方、15-リポキシゲナーゼのcDNAは、ウサギやヒトの網状赤血球から単離さ

れ、成熟酵素はウサギで662個、ヒトで661個のアミノ酸からなる。ヒトの15-リポキシゲナーゼのメチオニン418をバリリンに置換すると、12-リポキシゲナーゼ活性を示すようになる。植物リポキシゲナーゼでもダイズやエンドウの種子のアイソザイム酵素のcDNA クローンが単離されアミノ酸配列が決定されて、動物、植物を合わせた酵素の活性部位の推定が試みられている。各酵素のアミノ酸配列を比較すると、酵素の中央部に His-X₄-His-X₄-His-X₁₇-His-X₈-His (Xは任意のアミノ酸)の配列がよく保存されている。この部分が非ヘム鉄

図5 哺乳動物以外の生物がつくるPG様生理活性物質

の結合部位と考えられている。

細胞レベル、分子レベルでの エイコサノイドの作用機構

エイコサノイドは、脂質であるが酸化されて親水性の性質をもつため、細胞の外から中には入りにくい。したがって PG 類が細胞に働きかけて生物活性を発現するには細胞表面に受容体が必要である³⁾。薬理学的研究でそれぞれに特有の受容体が存在し、さらにそれぞれの受容体にサブタイプ種が存在する。受容体蛋白質を精製する試みが行われていたが、結合活性が不安定であることや蛋白含有量が極めて少ないことから精製はきわめて困難であった。最近、ヒト血小板の TXA₂/PGH₂ 受容体がアンタゴニストの S-145 という化合物を用いて電気泳動的に均一になるまで精製され、cDNA クローニングが単離された⁴⁾。受容体蛋白質は、343 のアミノ酸残基からなり、7つの疎水性領域をもつロドプシン型の蛋白質で、GTP 結合蛋白質に連関する受容体と考えられている。さらにこの cDNA プロンプを用いてマウスから TX 受容体と PGE₂ 受容体 1 つのサブタイプ種のクローニングが行われた。これらは、互いに相同性を示すことから 1 つのファミリーを形成しているものと見なされる。今後、1 つのエイコサノイド種についてどのぐらいの種類のサブタイプ種が存在するのかが明らかにされるものと期待される。PG 類の生成系と連関してつくられる PAF の受容体もアフリカツメガエルの卵母細胞の発現クローニング法でモルモット肺の PAF 受容体が単離され、さらにヒト白血球の受容体も得られて構造が決定されている。両受容体蛋白質とも、GTP 結合蛋白質に連関した 7 回膜貫通型受容体であり、ホスホリパーゼ C および A₂ を活性化する。最近、エイコサノイドのある種のものが、直接、あるいは間接的にイオンチャネルに作用して細胞の内側で働く細胞内セカンドメッセンジャーとなることが相次いで報告されている⁵⁾。軟体動物のアメフラシの神経細胞のセロトニン特異的 K⁺ チャネルを 12-リボキシゲナーゼ産物の 12-HPETE が活性化することが最初に報告され、その後、心筋細胞、平滑筋細胞そして神経細胞などでも別のリボキシゲナーゼ産物によるイオンチャネル機能の調節が示されている。これからの新しい研究の方向のひとつとなつてと思われる。また、今後、アラキドン酸カスケードに関わる生成酵素や特異的受容体の分子生物学的研究が進展し構造活性相関が明らかにされるに従い、より特異性のある有用な薬物がさらに開発されるものと期待される。

哺乳動物以外の生物がつくる PG 様生理活性物質と役割

PG 様の五員環構造をもつ PG 誘導体が、腔腸動物から見いだされている (図 5)。最初に、カリブ海に生息する海洋腔腸動物の一種 *Plexaura homomalla* から 15-エピ-PGA₂ が単離された。その後、沖縄近海の八方サングの *Clavularia viridis* (ツツウミズタ) から、クラブロンあるいはクラブリデノンと名付けられた複数の化合物と、ハロゲン化されたクロブロンと呼ばれる化合物が見いだされている。さらにハワイの八方サングの *Telesto riisei* から、塩素原子を含む プナグランジンが単離されて化学構造が決定されている。これらの化合物のうちアルキリデンシクロペンテン構造をもつものの抗腫瘍性が注目されている。昆虫のコオロギ、イエバエ、カイコなどでは、哺乳動物でつくられるものと同じ PGE や PGF シリーズの PG 類が見いだされている。雄と雌の両方の頭部、腹部、および生殖器と広く PG 合成活性が検出されている。コオロギの場合、交尾したことの無い雌が雄と交尾した後、雌で PG 合成能が検出されること、そして外から添加した PGE₂ で産卵が起ることから、昆虫の生殖と PG との関連性が検討されている。しかし、PG 効果の違いが昆虫の種間で指摘されており、統一的知見を得るには、さらに多くの検討が必要である。今後の研究の進展により、別のエイコサノイド種の発見や多様な生理的役割が解明されるものと期待される。一方、植物では、リボキシゲナーゼ経路で生成する α -リノレン酸の 13-ヒドロペルオキシドが、さらに代謝されて生成するもののなかに、PG と同じようにシクロペンテン構造をもつ老化促進物質のジャスモン酸や創傷ホルモンと呼ばれるトラウマチンやトラウマチン酸が知られている⁶⁾ (図 5)。植物でも動物でのような細胞のシグナル伝達に関わるリボキシゲナーゼ産物由来の生理活性物質を同定しようとする研究が盛んに行なわれている。

引用文献

- 1) 横田一成: ビタミンハンドブック 1, 脂溶性ビタミン, 日本ビタミン学会編, 化学同人, p. 105, 1989
- 2) 田辺 忠・吉本谷博・藤 博幸: 蛋白質核酸酵素 **37**, 916 (1992)
- 3) 渡辺 毅: 蛋白質核酸酵素 **37**, 925 (1992)
- 4) Y. Sugimoto, T. Namba, A. Honda, Y. Hayashi, M. Negishi, A. Ichikawa & S. Narumiya: *J. Biol. Chem.* **267**, 6463 (1992)
- 5) 伊藤博之, 倉智嘉久: 実験医学 **9**, 33 (1991)
- 6) J. N. Siedow: *Annu. Rev. Plant Physiol. Mol. Biol.* **42**, 145 (1991)