ロイコトリエンの炎症における役割

上野見憲・原田芳照・内田泰弘・田中邦男・鹿取 信*, 米本光一**

*Role of leukotrienes in inflammation*Akinori Ueno・Yoshiteru Harada・Yasuhiro Uchida・
Kunio Tanaka・Makoto Katori*, Koichi Yonemoto**

最近, アラキドン酸のリポキシゲナーゼ代謝産物の一つとしてロイコトリエン (LT) が発見され, SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) の本態として考えられるようになった. LT による血管透過性亢進作用には種差があり¹⁾, また *in vivo* においてきわめて強い気道抵抗上昇作用を有し²⁾, 細動脈を収縮させる作用³⁾ があることを見いだした.

炎症組織などの白血球から刺激により LT が遊離するという報告がなされているが, われわれは LTC₄, LTD₄ に強い血管透過性亢進作用のあること, および炎症モデルとして用いたラットカラゲニン胸膜炎において, 白血球浸潤のピークを示す5時間後の貯留液中に LT が存在していることを見いだした.

方 法

(1) 血管透過性亢進作用

Hartley 系雄性モルモットと S-D 系 SPF 雄性ラットを用いた. ポンタミンスカイブルー (60 mg/kg) を静注し, その後腹部皮内に薬物を 0.1 ml 投与し, 40分間の色素漏出を測定した. 色素の定量は, Katayama らの方法⁴⁾ に従った.

(2) カラゲニン胸膜炎からの検出

S-D 系 SPF 雄性ラット (8~9 週齢) の胸腔内に 2%-λ カラゲニン液を 0.1 ml 注射して, 惹起させた胸膜炎⁵⁾ を炎症モデルとして用いた. 今回, 細胞浸潤の第一のピークを示す5時間後の胸水を測定に用いた. 胸水採取後直ちに4倍量のエタノールを加え, 遠心後の上清を粗抽出液とし, モルモット回腸収縮実験に用いた.

さらにその上清を Watanabe-Kohno & Parker⁶⁾ の方法に準じ LT 画分を精製して高速液体クロマトグラフィー (HPLC, 日本分光 Triroter Ⅲ) を用いて分離を行った. カラムは Nucleosil ODS カラム (5 μm, 4.6 × 300 mm) で, 検出は 280 nm (日本分光 Uvidec Ⅲ) で行った.

結 果

(1) 血管透過性亢進作用

LT は, モルモットとラットにおいて強い血管透過性亢進作用を有していた (表1). モルモットでは, LTC₄ はブラジキニン (BK) とほぼ同じ強さであり, LTD₄ はさらに10倍強い活性を示した. ラットにおいては LTC₄, LTD₄ ともに BK とほぼ同じ強さであった.

(2) カラゲニン胸膜炎

カラゲニン胸膜炎の胸水貯留は, カラゲニン投与1時間に始まり19時間にピークを示すまでつづくが, これは主に BK によっており, PGE₂ が加わるとさらに貯留することがわかっている. しかし両者の影響を取り除いても胸水の貯留は完全には抑制されない.

カラゲニン胸膜炎惹起後5時間の胸水を4倍量のエタノールで抽出した粗抽出液は, モルモット回腸をきわめて緩徐に収縮させ, ヒスタミンや PG などの収縮とは異なっていた. この収縮は, LTC₄ による収縮と酷似しており, 約15分かかって最大となり, メピラミン (1 μM) とアトロピン (1 μM) 存在下では抑制されなかったが, SRS の特異的拮抗薬 FPL-55712 (1 μg/ml) を最大収縮後に添加すると完全に抑制された. この濃度の FPL は PG の収縮は抑制せず, LTC₄ (10⁻¹⁰M) の収縮を完全に抑制した.

さらに粗抽出液を LH-20 により精製したが, 酢酸エチル・ブタノール (1:1) 画分とブタノール画分に PG は移行し, LT を含む80%エタノール画分には0.13%しか回収されなかった. 図1の上段に示すように, LTC₄ と LTD₄ を HPLC にかけて, それぞれ32分と48分で溶出された. 胸水を精製した LT 画分を同様 にかけて, LTC₄ と LTD₄ とほぼ同じリテンション時間にそれぞれピーク (A, B) が存在した. 胸水に LTC₄ (125ng) と LTD₄ (250 ng) を加えて同様の抽出精製を行い HPLC にかけて, 直接かけたときと同じリテンション時間であり, そのピーク高からの回収率は LTC₄, LTD₄ ともに約60%であった.

図に示すピークAとピークBを採取し, モルモット回腸収縮活性を検討したが, どちらも LT に似た収縮を起こし, FPL-55712 によって完全に抑制された. この回腸収縮活性と HPLC のピーク高との比を LTC₄, LTD₄, ピークAとBで比較すると, ピークAは LTC₄ を1とすると0.82であり, ピークBは LTD₄ を1とす

* Department of Pharmacology, Kitasato University, School of Medicine 北里大学医学部薬理学教室

** Department of Orthopedic Surgery, Kitasato University, School of Medicine 北里大学医学部整形外科教室

図1 カラゲニン胸膜炎胸水検体のクロマトグラム

ると0.93となり、それぞれ LTC_4 , LTD_4 であると考えられた。

結 語

LTC_4 と LTD_4 にはきわめて強い血管透過性亢進作用があり、炎症における血漿漏出に役割を演じていることが十分推察される。実際、カラゲニン胸膜炎においてその滲出液中に LTC_4 および LTD_4 の存在が確認され

表1 LT の血管透過性亢進作用

薬物	用 量	モルモット	ラット
BK	10 pmole/site	8.23 ± 1.35	—
	100 pmole/site	15.37 ± 2.46	6.48 ± 0.67
	1 nmole/site	43.51 ± 6.39	12.42 ± 1.44
	10 nmole/site	—	93.08 ± 3.51
LTC_4	10 pmole/site	8.12 ± 1.25	3.90 ± 0.66
	100 pmole/site	14.15 ± 1.95	4.78 ± 1.01
	1 nmole/site	48.37 ± 5.50	11.34 ± 1.68
	10 nmole/site	—	26.87 ± 4.33
LTD_4	10 pmole/site	19.37 ± 2.36	—
	100 pmole/site	35.31 ± 4.00	—
	1 nmole/site	57.07 ± 8.21	8.51 ± 1.23

数値は μl serum equivalent で示し、平均±標準誤差で示した。

たことを考慮すると、このモデルにおける胸水貯留に関与する可能性が示唆される。

文 献

- 1) Ueno, A., et al.: Prostaglandins 21(4): 637, 1981.
- 2) Ueno, A., et al.: Prostaglandins 23(6): 865, 1982.
- 3) Hirose, R., et al.: Pharmacol. Res. Comm. (in submission)
- 4) Katayama, S., et al.: Microbiol. Immunol. 22: 89, 1978.
- 5) Harada, Y., et al.: Prostaglandins 23(6): 881, 1982.
- 6) Watanabe-Kohno, S., Parker, C.W.: J. Immunol. 125: 946, 198.