総 説

プロスタグランディン

室 田 誠 逸

東京医科歯科大学歯学部顎口腔総合研究施設顎口腔機能研究部門

Prostaglandin

Sei-itsu Murota

Section of Physiological Chemistry, Institute of Stomatognathic Science,
Faculty of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University

I. はじめに

アラキドン酸は、主として動物やサカナの油脂中に含まれている。その絶対量は決して多くはないが、わたくしたちはこのアラキドン酸を積極的に細胞の中へ取り込み、貯える機構を備えている。細胞内のアラキドン酸は、主として膜のリン脂質中に蓄積されている。細胞膜がいろいろな刺激を受けると、ホスホリパーゼ A₂ の活性化が起

こり、リン脂質が加水分解されてアラキドン酸が細胞内へ遊離される。この遊離アラキドン酸を原料にして、生体は実に数十種類に及ぶ生理活性物質をつくり出すのである。その代謝系はまさにカスケードと呼ぶにふさわしい。アラキドン酸カスケードは、主としてプロスタグランディン (PG) やトロンボキサン (TX) のつくられるシクロオキシゲナーゼ代謝経路と、主としてロイコトリエン (LT) やリボキシン (LX) などのつくられるリボ

図1 アラキドン酸カスケード

キングナーゼ代謝経路とから成り立っている(図1)。個々のアラキドン酸カスケード物質は、それぞれ特異的な生物活性をもち、細胞機能を調節することによって、いろいろな生体反応に影響を与える。したがって、アラキドン酸代謝の異常は種々の病態と密接に関連することになる。狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病性血管病変などの虚血性ないしは動脈硬化性疾患や気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー型皮膚炎などの免疫不全、消化性潰瘍、歯周炎、生理痛、発熱等々がそれである。逆にこれらの事実は、アラキドン酸代謝を人為的に制御できれば、これらの疾病の予防、治療につながることを暗示している。

II. PG の化学構造

PGの発見は今から50年以上も昔にさかのぼる。その当時、アメリカの産婦人科医 Kurzrok, R. は、人工受精を試みていた。ところが彼はいったんは子宮内に送り込まれた精液が、その直後に逆

流して子宮の外へとび出してきてしまうという現象にしばしば出会った。そこで彼は、精液の中に何か子宮の筋肉を収縮させるものがあるのではないかと考えた。そして薬理学者の Lieb, C. C. と簡単な実験を行い、ヒト精液の中に間違いなく子宮筋を収縮させる低分子物質が存在するということを確認した。1930年のことである。これが PG の存在を明らかにした世界で最初の報告となった。

未知の物質は、その存在が確認されても、その構造決定までには時間のかかるものである。1930年に発見された PG も、1950年代の終り頃スウェーデンの Eliasson, R. らによってヒツジの精囊腺が PG の宝庫であることが発見されるまでの約20年間は、遅々として研究が進まなかった。この事実が報じられると、前々から PG に興味を抱いていたスウェーデンの Bergström, S. らは、PGの化学構造の決定に取り組んだ。彼らは、何トンものヒツジの精囊腺を集め、そこから PG を抽出し、精製をくり返して、いくつかの PG を結晶化

図2 PGの構造とPGの前駆体不飽和脂肪酸

させることに成功した。そして PGE_1 , E_2 , E_3 , F_{1a} , F_{2a} , F_{3a} の6種類のPGを単離しその化学構造を決定した。1960年代の初めの頃のことである(図2)。

PGは分子の中央に5員環をもち、そこから2本の髭(α 側鎖と ω 側鎖)がのびたような形をしている。炭素の数は20個でC-1位はカルボン酸になっている。またC-13位と14位の間には必ず不飽和と二重結合があり、C-15位には水酸基がついているのが特徴的である。5員環の部分がい러いような置換基で修飾されることによって、E型やF型などいくつかの型に分類される。

PG分子のC-15位に必ずついている水酸基はPGの作用発現にとって大変重要な役割を果たしている。この水酸基が脱水素酵素によって酸化されてケト基になると、PGとしての生物活性は消失する。この酵素、すなわちPG-15-OH-デヒドロゲナーゼは肺臓に豊富に存在する。したがって体内でつくられるPGは肺を一巡するとほぼ完全に失活すると考えられる。活性の強いPGが、いつまでも体内にとどまらないようにする役目を肺循環が担っているように思われる。

E型、F型などそれぞれの型のPGは、さらに1, 2, 3の3群に分けられる。 PGE_1 , PGD_2 , F_{3a} などのように小さな添字で表されている数字がこのことを示している。この数字は、PG分子の構造式をよく眺めてみればすぐわかるが、側鎖すなわち α 鎖と ω 鎖の中に存在する二重結合の数に合致する。なぜこのように多種類のPGが存在するのだろうか。それは、PGが生体内でより不飽和度の高い脂肪酸から生合成されてくるからである。

PGの構造決定がなされると間もなく、PGは高度不飽和脂肪酸から生体内で生合成されることがつきとめられた。PG生合成の原料となる高度不飽和脂肪酸には、ジホモ- γ -リノレン酸、アラキドン酸およびエイコサペンタエン酸(EPA)の3種類がある。この3つの脂肪酸はすべて炭素の数が20個であるが、二重結合の数は3, 4, 5と1つずつ違う。このように、PGの前駆体の脂肪

酸の二重結合の数に3, 4, 5と1つずつ違いがあるので、これらの脂肪酸からできてくるPGにもその違いが影響し、1, 2, 3群のPGが出現することになるのである(図2参照)。

一般にPGの生物作用は2群が一番強く、1群、3群では非常に弱くなる傾向にあるが、例外もある。たとえば細胞のcAMPレベル上昇作用は一般的に PGE_1 の方が E_2 よりも強い。さらに重要なことは、PGの生物作用が群によって、量的ばかりでなく質的に異なる場合のあることである。E型PGの1例を示すと、 PGE_1 は血小板の凝集を抑制する力が強いが、 PGE_2 はむしろ凝集を引き起こす作用をもつ。このように、同じE型やF型であっても、群が違えば異なる物質と考えた方がよいほどである。

さて、PGは生体内で生合成されるものであるから、当然3種類の前駆体不飽和脂肪酸の摂取量の多少が、つくられる1~3群のPGの相対的な量を左右するはずである。現在の西欧型の食事を主体とする日本人の体内ではアラキドン酸の相対比が圧倒的に高くなる。したがってわれわれの体内では2群のPGが圧倒的に多くつくられるのである。PGをひとことで定義してみると次のようになるであろう。

『PGとは、特異な生物活性をもつ局所ホルモンで、分子の中央に5員環をもつ炭素数20の不飽和脂肪酸群である』

III. PGの生合成

さて、細胞膜がいろいろな刺激を受けると、膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離される。この刺激とは細胞が受けとる情報と考えてよい。酸素濃度やpHの変化といったような物理的な刺激の場合もあるし、ホルモンや薬物、神経伝達物質といった化学的な刺激の場合もある。実際には炎症が起こったような場合が典型的な例と考えられる。その場合には組織の傷害に基づく細胞周囲の環境の物理的、化学的な変化が、その細胞にとって刺激となるのである。これらの刺激は、細胞膜に種々の変化を与え、 Ca^{2+} イオンの移動を引き

起こす。細胞質内の Ca^{2+} 濃度が 10^{-5}M まで高まるとホスホリパーゼ A_2 が活性化され、リン脂質に結合しているアラキドン酸を加水分解して細胞質内へ遊離させる。この遊離アラキドン酸を原料にしていろいろな PG がつくられるのである (図 1 参照)。

IV. トロンボキサンとプロスタサイクリン

1975年、血小板におけるアラキドン酸の代謝を調べていたスウェーデンの Hamberg, M. と Samuelsson, B. らは、血小板のシクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸を新しいタイプの PG 様物質に変換し、そのものはわずか30秒ほどの短寿命であるにもかかわらず、桁違いに強い血小板凝集能をもっていることを発見した¹⁾。そして、その安定代謝物の構造決定を行い、この物質が、

PG 分子の5員環のところが酸素を取り込んだ6員環、すなわちオキサン (oxane) 環になった形をしていることをつきとめ、不安定体の構造を図3のごとく推定した。そして、これらの物質が血小板 (thrombocyte) で作られることから、thromboxane と命名した。これら2つのトロンボキサン (以下 TX と略記) は、A と B とに区別されるが、不安定な TXA_2 は、 PGE_2 に比べて約2,000倍も強い血小板凝集能を示したほか、きわめて強い血管平滑筋の収縮作用を示した。 TXA_2 は生体内で自然に加水分解されて安定な TXB_2 へと変換されるが、 TXB_2 には上記の TXA_2 にみられるような作用は全くなかった。

さて、 TXA_2 の発見につづいて翌1976年、イギリスの Moncada, S. と Vane, J.R. らは、大動脈のミクロソームを用いて実験を行い、血管のシクロオ

図3 TXA_2 - PGI_2 の陰陽作用

キシゲナーゼがアラキドン酸を不安定な PG に変換させ、その PG は TXA_2 とは全く逆の作用、すなわちきわめて強い血小板凝集阻止能および血管平滑筋弛緩作用をもつことをみつけた²⁾。そして、米国の Upjohn 社と組んでその構造決定を行い、図 3 に示すようなサイクル状をした PG であることをつきとめ、このものに prostacyclin という名前を与えた。プロスタサイクリンは、I 番目の PG というわけで PGI_2 とも呼ばれる。本文では、以下 PGI_2 と略記する。 PGI_2 もまた不安定で、5 分ほどで自然に加水分解されて、安定だが活性のない 6-keto-PGF_{1 α} へと変換される。

PGI_2 の血小板凝集阻止能は、 PGI_2 が発見されるまでは最も強いとされていた PGE_1 や PGD_2 に比べて数十倍も強力であった。 PGE_1 や PGD_2 は、たしかに血小板凝集を抑制する薬理活性をもつが、血管組織ではほとんど作られないことからいっても、生体内で血栓形成阻止に重要な役割を演じているのは PGI_2 のほうであると考えて間違いない。血管の外へ出ると固まりやすい血液も、健康な血管内では生涯固まることはない。そのため昔から、血管壁からは血液が固まらないように作用する何らかの物質が常時作られているのではないかと考えられていたが、その物質が、まさに PGI_2 であったわけである。

以上述べてきたように、分析技術の進歩によって、それまで不安定なために長い間発見されずにいた PGG_2 や PGH_2 (ともに半減期は約 5 分)、 TXA_2 、 PGI_2 などが次々と明るみに出された。特に TXA_2 と PGI_2 は正反対の陰と陽との関係にあり、きわめて短時間に強力な作用を発揮して自然に分解してしまうといった、これまでに類をみなかった新しいタイプの生体調節機構を備えて登場してきた。そして両物質は、心脈管系が正常に機能するのに欠くべからざる因子であることがしだいに強く認識されるようになってきた。互いに陰と陽との関係にある両物質が、ともに同じ前駆体アラキドン酸から、 PGG_2 と PGH_2 とを経て作られるということも、生体の仕組みの妙といえよう(図 3 参照)。

V. PG の生物活性

PG にはいろいろな種類のあることを述べてきたが、どの種類の PG がつくられるのかについては、組織や細胞の種類によって定まっている。たとえば胃の粘膜では PGE_2 、子宮では $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、血管では PGI_2 、血小板では TXA_2 といった具合である。

ここで、個々の PG の作用について簡単に眺めてみよう。まず PG は身体のいたるところの細胞でつくられる生理活性物質であるといえる。前述したように、細胞がなんらかの刺激を感じると PG がつくられるわけであるが、一度につくられる量は $pM \sim nM$ ときわめて微量である。しかし、その作用はきわめて強力である。分娩末期には子宮で $\text{PGF}_{2\alpha}$ がつくられるが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は子宮の筋肉を収縮し、陣痛の発来をもたらし。また、胃の粘膜では PGE_2 がつくられるが、この PGE_2 には胃酸の分泌を抑制し、胃壁を保護する作用がある。血管の細胞は PGI_2 をつくるが、 PGI_2 は血小板が凝集するのを強力に阻害する作用をもつ。PG は局所でつくられ、その場で作用を発揮するので局所ホルモン(local hormone)ともいわれている。

VI. ロイコトリエン

ロイコトリエンは、喘息を引き起こす原因物質と目されている物質で、いまから数年ほど前にスウェーデンのカロリンスカ研究所の Samuelsson らによって発見されたアラキドン酸代謝物である³⁾。ロイコトリエンはその発見以来、多くの科学者の関心をよび、目下世界中の医学およびその関連領域で、熾烈な研究競走が展開されている。すでにこれまでの研究によってロイコトリエンは、たんに喘息のみならず、アレルギー炎症や痛風、リウマチなどをも引き起こす物質であることが明らかにされた。またロイコトリエンが、心筋梗塞の発症⁴⁾や発癌、免疫現象^{5~7)}、脳下垂体ホルモンの分泌⁸⁾などにも関係しているらしいといった報告も出はじめている。

図4 ロイコトリエンの生合成経路

ロイコトリエンは、これまで、A, B, C, D, E, Fの5種類がみつかっている。ロイコトリエンは白血球のほか、リンパ球、マクロファージ、マスト細胞、モノサイトなど主として血液系の細胞や、組織のなかで自由に動きまわる細胞などによって、たくさんつくられることがわかった。これらの細胞が刺激を受けて膜のリン脂質からアラキドン酸が遊離すると、まず5-リポキシゲナーゼが働くことによって図4に示すような経路で一連のロイコトリエンがつくられる。

LTA₄は半減期が約1分ほどの不安定中間体で、これといった生物活性はまだみつからない。LTC₄, D₄, E₄はそれぞれ分子中に1～3個

のアミノ酸をもつので、ペプチドロイコトリエンとよばれているが、気管支収縮活性をもつと同時に血管透過性の亢進作用も示す。LTB₄はアミノ酸をもたないが、きわめて強力な白血球遊走能亢進作用、白血球活性化作用などがみつかっている。したがって、LTB₄がつけられると炎症反応が次々に拡大、進展する。リウマチ性関節炎や痛風の患者の関節液中に大量のLTB₄が検出されたし⁹⁾、また皮膚病の一種である乾癬の病巣部にも大量のLTB₄がみつかっている¹⁰⁾。このように、ロイコトリエンは喘息のみならずアレルギー炎症を引き起こす重要なメディエータであることが、次々に明るみにだされている。

VII. アラキドン酸カスケードの制御

アラキドン酸の代謝物の中にはPGF_{2α}やPGI₂, PGE₂などのようにその薬理作用を利用して医薬品として開発され、臨床の用に供されているものがある。これらは、アラキドン酸カスケード物質のなかで、どちらかというと生体にとって好ましい作用をするものに限られる。アラキドン酸代謝物の薬理作用とその臨床応用について表1にまとめた。アラキドン酸カスケード物質のなかには、

たとえばTXA₂やLTC₄, LTD₄などのように、どちらかという生体にとって好ましくない作用をするものも存在する。これらの物質の異常産生は、血栓症やアレルギー喘息など種々の病気をもたらす。したがって、これらの物質をつくりだす酵素の活性を阻害することによって、これらの物質の産生量を減らし、病気の予防、治療に当てようとする行き方が当然でてくる。他方ではまた、PGやTX, ロイコトリエンは、その特異的なレセプターを介して作用を発揮するものであるか

表1 PG, TX, LT の薬理作用

物質名	一般的な薬理作用	人体に対する薬理作用	医薬への応用の現状
PGE ₁	cAMP 上昇 末梢血管拡張 血小板凝集抑制 Na ⁺ 排泄増加	末梢循環改善 血圧降下 動脈管開存 血小板凝集抑制 抗潰瘍	末梢循環改善薬
PGE ₂	子宮筋収縮 末梢血管拡張 免疫抑制 胃酸分泌抑制 発熱（第三脳室内注入）	子宮筋収縮 血圧降下 動脈管開存 抗潰瘍 気道抵抗減少	分娩誘発薬
PGF _{2α}	子宮筋収縮 消化管平滑筋収縮	子宮筋収縮 消化管蠕動亢進	陣痛促進薬 イレウス治療薬
PGD ₂	催 眠		
PGI ₂	cAMP 上昇 血小板凝集抑制 胃酸分泌抑制 臓器の血流増加 Na ⁺ 排泄増加	細胞保護 血小板凝集抑制 血圧降下 胃酸分泌抑制 抗潰瘍 気道抵抗減少	抗血小板薬 (体外循環)
PGJ ₂	細胞増殖抑制		
TXA ₂	血小板凝集 血管平滑筋収縮 気管支平滑筋収縮	血小板凝集 気道抵抗増加	
LTB ₄	白血球誘引		
LTC ₄ LTD ₄ LTE ₄	肺, 気管支筋収縮 血漿漏出 冠動脈収縮	喘息発作誘発	

ら、そのレセプターへ競合的に拮抗するようなアンタゴニストの探索もこれらの病気の予防、治療につながる。以下、アラキドン酸カスケードを人為的に抑制する方法について述べてみよう。

アラキドン酸を細胞膜リン脂質から遊離させるホスホリパーゼ A_2 の阻害薬としては、メパクリンや *p*-ブロモフェナシルブロミドなどが知られているが、これらを医薬品としてアラキドン酸代謝異常に基づく病気の治療に用いるといった話はまだ聞いたことがない。これよりもむしろグルココルチコイドが誘導するリポコルチンが最近特に話題にのぼっている。これについては次項で詳しく述べる。

シクロオキシゲナーゼを阻害する物質は、アスピリンやインドメタシンをはじめ数多くみつまっている。医薬品としては、抗炎症薬として用いられているものが多く、酸性非ステロイド性抗炎症薬として分類されている。なかにはアスピリンのように解熱鎮痛薬としても用いられるものもある。これらの薬物のシクロオキシゲナーゼ阻害作用は、インドメタシンにみられるように可逆的な

ものである。しかし、アスピリンだけは不可逆的にシクロオキシゲナーゼを失活させる。それはアスピリンがシクロオキシゲナーゼをアセチル化させるためと考えられている。

TX シンテターゼの阻害薬には、イミダゾールやピリジンの誘導体が多い。OKY-046 は日本で開発されたものでイミダゾール誘導体である。同じく日本で開発されたものに CV-4151 というピリジン誘導体がある。このものは、経口で長時間持続性があるのが特徴である。これらの阻害薬を投与された血小板が刺激を受けるとアラキドン酸が遊離され PGH_2 までではつくることができるが、その先へ進めないで、 PGH_2 のまま血小板外へ出され、それが血管の細胞や白血球に取り込まれたのち PGI_2 へ変換される。したがって、TX シンテターゼの選択的阻害薬は TXA_2 産生は低下させるが PGI_2 産生は逆に増加させるという具合に理想的に働く。

最近、5-リボキシゲナーゼを特異的に阻害してロイコトリエンの産生を抑える阻害薬がいくつか報告された^{11~18)}。キノンやプロスタサイクリ

図5 アラキドン酸カスケードの制御

ン, アラキドン酸, LTA_4 などの骨核をもったものや, フラボン骨核をもった生薬成分に強力なリポキシゲナーゼ阻害活性がある。これらの阻害薬は, アレルギー炎症や喘息の動物実験モデルできわめて強力な抗アレルギー作用を発揮することが証明されている。日本で開発されたものとしては AA-861, TMK-777 などがある。

LT 拮抗薬としては EPL-55712 が有名であるが, このものは *in vivo* での半減期が10分以下ときわめて短いので, 医薬品としては用いられていない。最近, 経口投与の可能な持続型の LT 拮抗薬 (ONO-1078) が日本で開発され注目を集めている。アラキドン酸カスケードの代表的な阻害薬, レセプター拮抗薬を図5に示した。

VIII. リポコルチン

アスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬は, シクロオキシゲナーゼを阻害し, PG の生成を阻止することによって抗炎症作用を表す。ところが, これらの薬物よりもはるかに強力な抗炎症作用をもつコルチゾールやデキサメサゾンなどのグルココルチコイド, すなわちステロイド性抗炎症薬にはシクロオキシゲナーゼを阻害する作用がまったくない。この辺は以前から抗炎症薬の作用機序の矛盾点として指摘されていた。1980年代に至って, グルココルチコイドの強力な抗炎症作用の発現には, 数時間のラグタイムが必要であり, その間に抗炎症作用をもつ蛋白質がつくられるということが確かめられた。その蛋白質にはホスホリパーゼ A_2 の阻害活性のあることがわかり^{19,20}, リポコルチン (lipocortin) と命名された。

リポコルチンは果たしてステロイド性抗炎症薬のように炎症を鎮めることができるであろうか。Di Rosa, M. らのグループはラットの皮下にデキサメタゾンを注射すると腹腔内にリポコルチンが貯てくるとを利用して, リポコルチンを分離, 精製した。そしてその精製リポコルチンを1%カラゲニン水溶液にとかしたのち, ラットの胸腔内に注入した。カラゲニン水溶液だけを注入さ

れた対照群では, 4時間後に胸腔内の浸出液量が増え白血球の浸潤がみられたが, カラゲニンと同時にリポコルチンを注入された実験群では, 浸出液量と白血球浸潤はともに有意に抑えられていた²¹。このほか Hirata, F. らも同様に, リポコルチンがカラゲニン誘起のラット足浮腫炎症反応を有意に抑制することを示した。彼らはまた, FMLP や LTB_4 によってもたらされるウサギ好中球の遊走能亢進作用がリポコルチンによって抑制されること, さらにリポコルチンが PAF の産生をも阻害することなどもみつけた。

このようにリポコルチン自体に抗炎症活性のあることが証明されたことから, 遺伝子工学の手法によってリポコルチンを大量生産し, 抗炎症蛋白として臨床に役立てようという方向の研究が始まった。

遺伝子工学の進歩のお陰で, 1986年に入るとまもなく, ラット, つづいてヒトのリポコルチンの一次構造が相次いで決定された^{22,23}。ヒトのリポコルチンは, 分子量が約36,000の蛋白部分と, 約4,000の糖鎖部分から成る40K蛋白である。アフリカツメガエルの卵母細胞を用いて人工的につくり出されたヒトの40Kリポコルチンの抗炎症作用が, ただちに検討された。カラゲニン誘起のラット胸膜炎における浸出液の貯留は, 人工ヒトリポコルチンの局所投与により80%も減少した。カラゲニン誘起のラット後趾浮腫モデルにおいては, 人工ヒトリポコルチンの静脈内注入によって, その腫れは12時間にわたって強く抑制された。このほか人工ヒトリポコルチンは, アジュバント関節炎を強力に抑制し, 好中球や単球の zymosan 刺激による PG や LT, PAF の産生, スーパーオキシドの産生を強力に阻害するとともに, これらの細胞の遊走能も抑制した。これらすべての実験モデルにおいて発揮された人工ヒトリポコルチンの効力は, デキサメサゾンの効力に匹敵するものであった。リポコルチンを静脈注入しても有効であったということは, 抗炎症薬としてのリポコルチン製剤の開発に拍車をかけるものとなるだろう。

IX. バゾレギュリンとバゾコルチン

グルココルチコイドの強力な抗炎症効果は、すべてリポコルチンだけで説明できるであろうか？その答は no である。もし yes であるならば、ホスホリパーゼ A_2 を阻害するメバクリンや μ -ブロモフェナシプロミドなどにもステロイドなみの強力な抗炎症作用があってもよいはずであるが、そのようなことは観察されていない。デキストランで誘起したラットの炎症は、グルココルチコイドでは抑制されるが、シクロオキシゲナーゼと 5-リボキシゲナーゼの両方を阻害する BW-755 C によっては阻害されない。デキストラン炎症ではカラゲニン炎症とは異なり、アラキドン酸代謝物は主役ではないのである。その主役となる物質は、デキストランによって放出が促されるヒスタミンとセロトニンである。さらに興味深いことに、デキストラン誘起の炎症は、グルココルチコイドでは抑制されるのに、リポコルチンでは抑制されないということが確かめられたのである。このことは、グルココルチコイドが、リポコルチン以外にまだ別の抗炎症蛋白をつくっている可能性を暗示する。この新しい抗炎症蛋白が、最近 2 つのグループによって相次いで単離された。いずれも炎症に基づく血管透過性の亢進現象を強く抑制することができる。日本の Ôyanagi, Y. らは、デキサメサゾンで処理した培養 Namalva 細胞の培養液から、バゾレギュリン vasoregulin と名づけた抗炎症蛋白をとり出すのに成功した²⁴⁾。このバゾレギュリンには、リポコルチン活性、すなわちホスホリパーゼ A_2 阻害活性はまったくないが、セロトニン誘起のマウスの趾浮腫を抑制する。一方、イタリアの Di Rosa, M. らは、デキサメゾン処理ラットの腹腔からデキストラン炎症を抑制できる抗炎症蛋白をとり出し、バゾコルチン vasocortin と名づけた²⁵⁾。バゾコルチンは副腎摘出ラットには存在しない。またこのもの自体にはホスホリパーゼ A_2 阻害活性はないことから、リポコルチンとは異なる抗炎症蛋白であることが確かめられている。バゾレギュリンとバゾコルチン

ンが同一物質かどうかについては今後の研究を待たなければならないが、これらの発見は、グルココルチコイドがリポコルチン以外にもまだいくつかの抗炎症蛋白を誘導している可能性を強く示唆するものである。

X. おわりに

以上、アラキドン酸カスケードの概略を述べた。歯学領域においては PGE_2 の歯肉内投与や $PGF_{2\alpha}$ の歯茎表面への投与が歯の移動に要する時間を大幅に短縮させることがわかり、矯正歯科を中心に臨床応用の試みがなされている。その他、歯周炎、歯髄炎など炎症に関連した諸問題や骨吸収、骨形成に関する諸問題が研究の対象となっている。わたくしたちの研究室においては、実験的歯髄炎においてアラキドン酸のリボキシゲナーゼ代謝が顕著に亢進することや、慢性辺縁性歯周患者の白血球は健常人とは異なったリボキシゲナーゼ活性をもつこと、骨の石灰化に PGE_2 が負の制御を行っていることなどがわかってきている。

PG に関してさらに詳しく知りたい方は、成書^{26~40)}を参照されたい。

文 献

- 1) Hamberg, M., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 72 : 2994, 1975.
- 2) Moncada, S., et al. : Nature 263 : 663, 1976.
- 3) Örning, L., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 77 : 2014, 1980.
- 4) Hedqvist, P., et al. : Adv. PG. TX. LT. Res. 9 : 187, 1982.
- 5) Rola-Pleszczynski, M., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 108 : 1531, 1982.
- 6) Payan, D. G., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81 : 3501, 1984.
- 7) Goodwin, J. S., et al. : J. Clin. Invest. 77 : 1244, 1986.
- 8) Lindgren, J. A., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81 : 6212, 1984.
- 9) Rae, S. A., et al. : Lancet II 1122, 1982.
- 10) Brain, S. D., et al. : Lancet II 762, 1982.
- 11) Corey, E. J., et al. : J. Am. Chem. Soc. 104 : 1752, 1982.
- 12) Koshihara, Y., et al. : FEBS Lett. 143 : 13, 1982.
- 13) Yoshimoto, T., et al. : Biochim. Biophys. Acta 713 : 470, 1982.

- 14) Bach, M. K., et al. : Prostaglandins 23 : 759, 1982.
- 15) Neichi, T., et al. : Biochim. Biophys. Acta 753 : 130, 1983.
- 16) Koshihara, Y., et al. : FEBS Lett. 158 : 41, 1983.
- 17) Koshihara, Y., et al. : Biochim. Biophys. Acta 792 : 92, 1984.
- 18) Murota, S., et al. : Adv. PG. TX. LT. Res. 15 : 221, 1985.
- 19) Blackwell, G. J., et al. : Nature 287 : 147, 1980.
- 20) Hirata, F., et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 77 : 2533, 1980.
- 21) Blackwell, G. J., et al. : Br. J. Pharmac. 76 : 185, 1982.
- 22) Pepinsky, R. B., et al. : J. Biol. Chem. 26 : 4239, 1986.
- 23) Shepard, D., et al. : 6th International conference on Prostaglandins. Abstract Book p. 172, 1986.
- 24) Ôyanagi, Y., et al. : Agents & Actions 17 : 270, 1985.
- 25) Di Rosa, M., et al. : Agents & Actions 17 : 284, 1985.
- 26) 鹿取 信, 山本尚三, 佐藤和雄 : プロスタグランジン. 1978, 講談社サイエンティフィク.
- 27) 現代医療編集委員会・編 : プロスタグランディンとその周辺. 1980, 現代医療社.
- 28) 寺島孜郎, 酒井 浄, 山本尚三 : プロスタグランジンと関連生理活性物質—合成と生理作用. 1981, 講談社サイエンティフィク.
- 29) 室田誠逸・編 : プロスタグランジンの生化学—基礎と実験. 1982, 東京化学同人.
- 30) 現代医療編集委員会・編 : プロスタグランディン—臨床応用の進歩. 1983, 現代医療社.
- 31) 林 正樹 : 新しい生理活性物質—プロスタグランジンとその仲間. 1983, 海鳴社.
- 32) 坂先正一, 佐藤和雄 : プロスタグランジン物語. 1983, 講談社サイエンティフィク.
- 33) 現代医療編集委員会・編 : プロスタグランディンの新しい展開. 1984, 現代医療社.
- 34) 室田誠逸・編 : プロスタグランジンと病態. 1984, 東京化学同人.
- 35) 現代医療編集委員会・編 : 循環器とプロスタグランディン. 1984, 現代医療社.
- 36) 佐藤和雄・編 : 生殖生理とプロスタグランディン. 1985, 現代医療社.
- 37) 山本尚三・編 : アラキドン酸カスケードと薬. 1985, 現代医療社.
- 38) 吉永 馨, 小沢高将・編 : 心血管病とプロスタグランジン. 循環器病講座第12巻, 阿部 裕・監修, 1985, 丸善.
- 39) 現代医療編集委員会・編 : プロスタグランディン—臨床応用の進歩Ⅱ. 1985, 現代医療社.
- 40) 室田誠逸 : プロスタグランディンの医学. 1986, 中外医学社.