

綜 説

Prostaglandin とその周辺

—特に肝および膵におけるアラキドン酸代謝について—

黒 田 孝 井

信州大学医学部第2外科学教室

Prostaglandins and Its Surroundings
Arachidonic Acid Metabolism in the Liver and Pancreas

Takai KURODA

Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

Key words: prostaglandin, leukotriene, arachidonic acid, cyclooxygenase, lipoxygenase

プロスタグランディン, ロイコトリエン, アラキドン酸, サイクロオキシゲナーゼ, リポオキシゲナーゼ

I アラキドン酸カスケード研究のあゆみ

Kurzrok と Lieb¹⁾が精液中に子宮収縮物質を発見し60年あまりになる。この物質は Goldblatt²⁾と von Euler^{3,4)}により前立腺, 精嚢腺より抽出され, von Euler により prostaglandin (PG) と命名された。その後 PG に関する研究発表は一時中断することになる。この物質は1960年に Bergström⁵⁾によってヒツジの精嚢腺から PG 類が純粋分離された。Bergström や Samuelsson らにより, それは特異な5環構造を有する20個の炭素からなっている不飽和脂肪酸である prostanic acid を基本構造としていることが明らかにされ, primary PG とよばれる E₁, E₂, E₃, F_{1α}, F_{2α}, F_{3α} の6種の構造が決定された。これらの成果を土台にして1970年代に PG の研究は飛躍的な展開をみた。すなわち, Vane⁶⁾および Flower⁷⁾はアスピリン・インドメタシンなど, いわゆる non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) が PG 合成阻害作用を有すること, 抗炎症作用と PG 合成阻害との間に相関関係が存在することを見出した。のちほど, これらの PG 阻害は cyclooxygenase の作用を block することによることが判明した。これは炎症過程の PG 関与

を示唆し, 臨床との接点でエポックとなる事実となった。1973年, Hamberg と Samuelsson⁸⁾, Hamberg ら⁹⁾および Nugteren と Hazelhof¹⁰⁾は個々に PGE, PGF などの PG 合成の中間体と想定されていた PG endoperoxides を同定している。これらは primary PG と比較して活性はきわめて強力で, この物質に由来する2つの物質 thromboxane (Tx) A₂ および prostacyclin (PGI₂), すなわち new PG が相次いで発見された。TxA₂ は血小板, 肺などで作られ, 強力な血小板凝集能と動脈収縮作用を持つ。一方, 血管壁で作られる PGI₂ は血小板凝集抑制と血管拡張作用を持つ。この2つの物質は同一の中間体 (endoperoxides) より合成されるがまったく相反する作用を持ち, これらの産生の調節により生体の homeostasis がはかれる可能性が示唆された。ここに至って PG 研究は一躍, 生化学, 薬理学あるいは臨床医学の共通の焦点となる時期を迎えた。すなわち, PGE, PGF などの primary PG とそれに引き続いた new PG である TxA₂ と PGI₂ の発見によって, cyclooxygenase に始まるアラキドン酸代謝は steroid の代謝に匹敵する規模となり“アラキドン酸カスケード”と称されるようになった。さらに, 1980年になりこのカスケードにもう1つの大

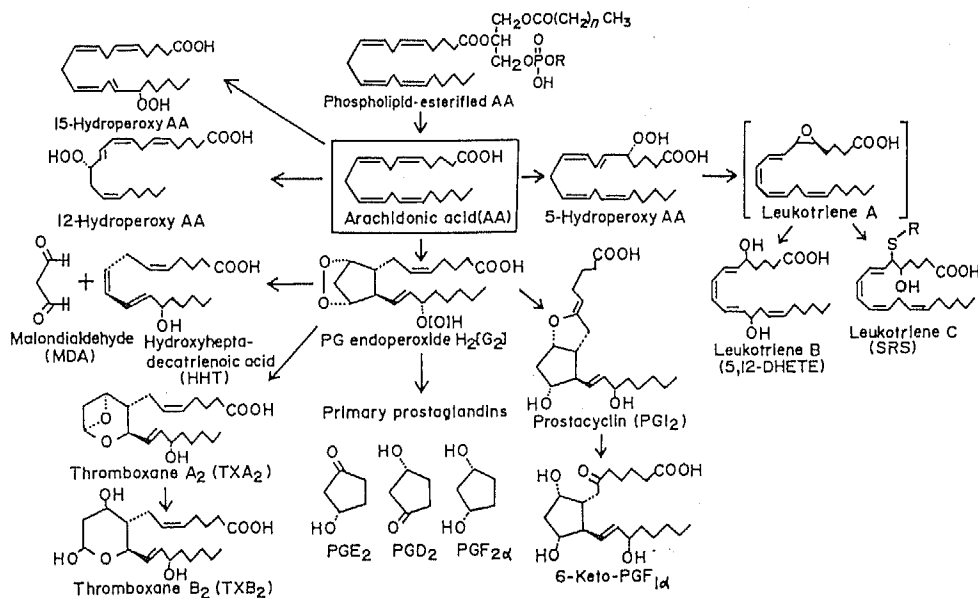


図1 アラキドン酸酵素添加反応と生理活性物質

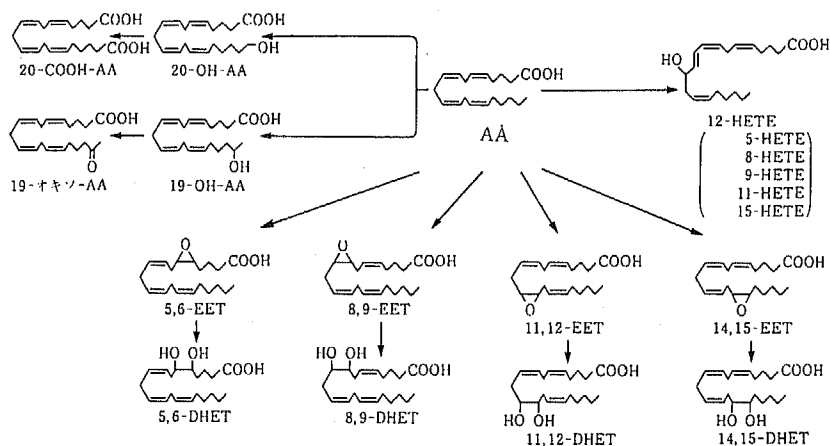


図2 チトクローム P450 代謝経過

きな分枝が Samuelsson¹¹⁾によって発表された。すなわち slow reactive substance (SRS) の構造決定と leukotriene (LT) の発見である (図1)。半世紀以上も前に記載されていたアナフィラキシーにかかわる SRS という生理活性物質の本体は、多くの研究者の努力にもかかわらず長い間明らかではなかった。この未知の物質の前駆体がアラキドン酸であることが、1977年 Jakschik ら¹²⁾および Bach ら¹³⁾により同時に発表された。この構造決定に至る前ぶれとなったのは、動物組織にも lipoxygenase が存在するという事実で

ある。以前には lipoxygenase は植物にしか存在しないものと考えられていたが、Borgeat ら¹⁴⁾は1976年ウサギの白血球に 5-lipoxygenase を発見し、SRS は白血球で作られることを発表し LT と呼称した (現在その他、8, 12, 15-lipoxygenase の存在が確認されている)。さらに、1981~1982年にかけて Capdevila ら¹⁵⁾、Chacos ら¹⁶⁾および Oliu ら¹⁷⁾により、チトクローム P450により代謝される経路が、ミクロゾームに存在することが明らかにされている (図2)。アラキドン酸はこの経路でエポキシエイコサトリエン酸の15

-HPETE ならびに HETE などに代謝される。しかしながらアラキドン酸代謝経路としてこの経路が、生理的にどのような意味があるかは未だ未解決の部分が多く残る。

以上のようにアラキドン酸カスケードは cyclooxygenase に始まる PG と Tx を生成する経路と、5-lipoxygenase に始まり LT を作る経路、およびチトクローム p-450 に始まり EET, HETE などを作る経路に大別される。Cyclooxygenase や lipoxygenase の基質となるアラキドン酸のリン脂質からの遊離がアラキドン酸カスケード全体の律速段階であるという概念は早くから多くの研究者の考え方であった。しかし、どのようなリン脂質からどのようなフォスホリパーゼによってアラキドン酸が遊離してくるのか、また、生理学的刺激にตอบสนองして、どのような機構でフォスホリパーゼが活性化されるのか多くの研究にもかかわらずその説明は完全とは言いきれない。

現在、PG の生物活性の臨床応用は次のようなアプローチで進められている。1つは PG あるいはその類縁体の合成品の生物活性を利用する方法で、そのため活性の強いもの、作用時間の長いものの開発や、酵素阻害剤、特に TxA_2 合成酵素と lipoxygenase の特異的阻害剤の臨床検討などがすすめられている。他の重要なアプローチとして、最も基本的な課題である prostanoid の分子レベルの作用機序の解明のためレセプターの研究が進められている。

以上、簡単に PG およびその周辺の研究発展の概略に言及したが、その研究範囲は炎症をはじめ循環器、呼吸器、生殖器さらには免疫、腫瘍に関するものなど多岐に渡っている。消化器に関する研究も最も古くから実行されているものの1つであるが、その大半は特に胃・腸に関するものである。

本稿では従来より著者が関心を持っている肝および肺のアラキドン酸代謝とその生理的意義につき考察を加える。

II 肝のアラキドン酸代謝

A 肝と prostaglandin

PG は生体のあらゆる組織や臓器で生成され、その局所で特異的な作用を発揮する。アラキドン酸代謝産物が肝においてどのように関与しているかについては驚くほど永くわたって不問にされてきた。現在の PG の全盛期をもたらした Samuelsson¹⁸⁾ や Bergström¹⁹⁾ が、1960年代にトリチウムでラベルした

PGE_1 が肝に集積することを報告しているが、その後十数年はみるべき進展はなかった。研究の対象となり得なかった理由の1つとして肝において明瞭な生理作用が発見できなかったことがあげられる。1977年になり Morita²⁰⁾ は肝のミクロゾーム分画を用いて、肝において、 PGE_2 と $\text{PGF}_{2\alpha}$ 合成が行われることを報告した。その前後に肝における PG の研究が噴出し、ラット、マウス、ウサギの肝においても PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGD_2 が合成されることが確認された。肝実質細胞においてアラキドン酸代謝が行われているかどうか一定の見解が得られなかった時期があったが、Morita²¹⁾, Koshihara²²⁾ がそれぞれ cyclooxygenase, 5-lipoxygenase 活性の存在を確認し、同細胞においてもアラキドン酸代謝が行われていることが確認された。しかし、PG は肝実質細胞と比較して肝間質細胞 (Kupffer 細胞, 肝類洞内皮細胞) で圧倒的に多く生産されることが判明している。各種刺激に対し、間質細胞が反応し、PG などの mediator の産生や、 PGL_2 ²³⁾ および Tx の合成²⁴⁾ が同細胞で確認された。また、近傍で産生された PG は肝に運ばれ代謝と不活化を受けて胆汁中から腸管に排泄されることが示されている。

B 肝と leukotriene

LT はアラキドン酸の 5-lipoxygenase 代謝産物であり、これから 5-HPETE, LTA_4 を経て生理活性を有する LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 および LTE_4 が合成されることは前項で述べた。肝はまた、LT の主要な代謝臓器でもある。すなわち、LT は肝のチトクローム P450 によって 20-ヒドロキシン LTB_4 になり不活化される²⁵⁾。また、血液中の LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 はただちに肝に取り込まれ代謝を受けながら最終的には N-アセチル LTE_4 となり胆汁中に排泄される²⁶⁾。

ところで、肝実質細胞には PGE_1 , PGE_2 , PGL_2 および LTC_4 のレセプターの存在が確認されている²⁷⁾。したがって、これらのアラキドン酸代謝産物が肝実質細胞に何らかの影響を及ぼすことは容易に考えられるところである。

C 肝における prostaglandin の役割

肝における PG の役割としては、1975年に Sacca²⁸⁾ により糖代謝との関係が報告された。すなわち、肝のグルコース合成に対して PGE_1 および PGE_2 が促進的に作用することが、また、その他のカテコールアミン系のホルモンによるグリコーゲン分解に対しては PGE_2 が阻害作用をすることが報告された。また、奥

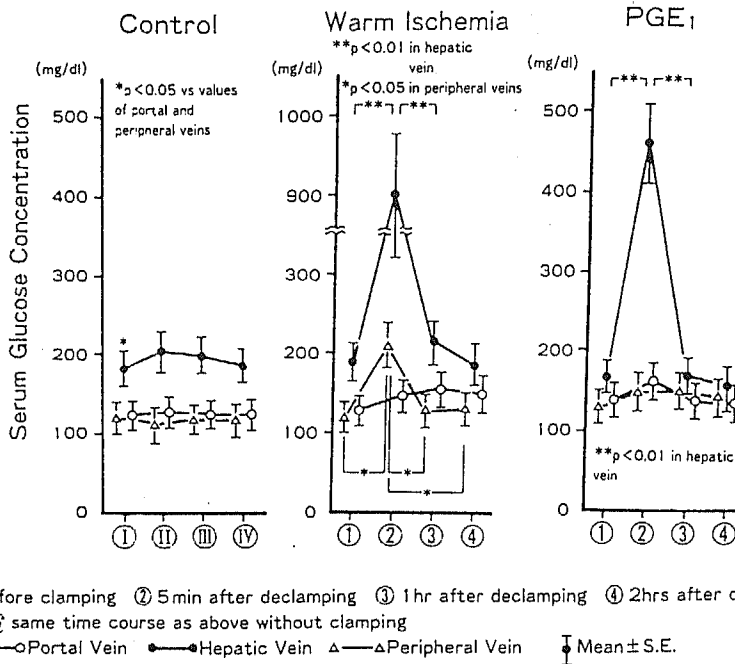
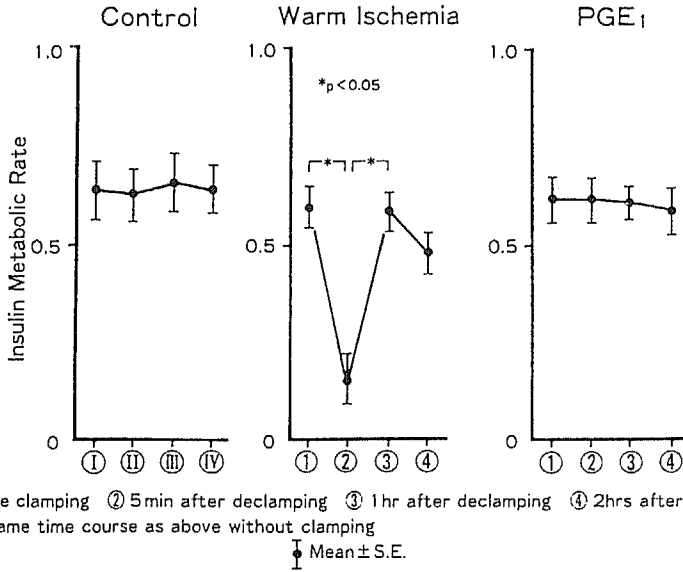


図3 イヌ、肝阻血前後の各部位の血糖値の変動とそれに及ぼす PGE₁の影響³⁵⁾

村ら²⁹⁾も初代培養肝細胞を用いて、種々のホルモン刺激によるグリコーゲン分解が PGE₁および PGE₂やそのアナログである 16-dimethyl PGE₂などにより阻害されることを認めている。また、糖尿病との関連において PG の合成阻害剤を用いた実験で、肝においてインスリンによるグルコース取り込みに PG が促進的に働いていることをみている。TxA₂や PGI₂が肝で合成される事実は前述したが、Spolarics ら³⁰⁾は正常肝では PGI₂および PGF_{2α}の産生しか認められなかったのに対し、再生肝では TxA₂が合成されていることを発表した。また、Miura と Fukui²⁴⁾も TxA₂の肝再生に果たす役割について報告している。

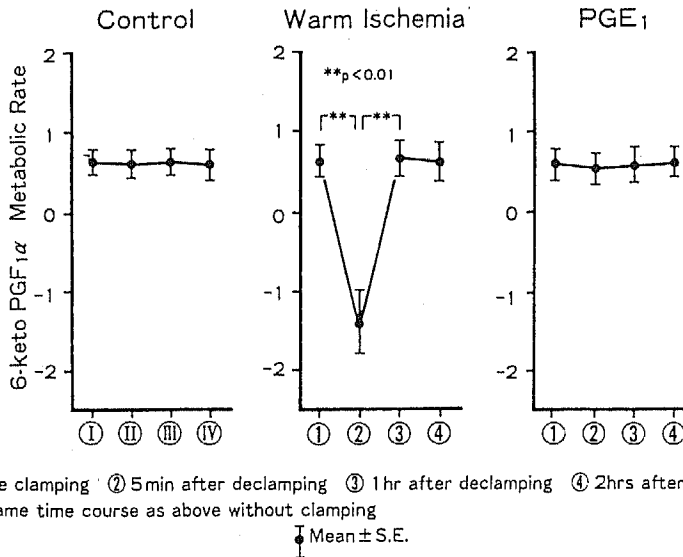
もう1つの PG の大きな役割は種々の刺激から肝実質細胞を保護する cytoprotection 作用である。歴史的には Robert ら³¹⁾がインドメタシンなどの NSAID の反復投与により形成される潰瘍の発生を PGE₂、PGF_{2α}などの PG ならびに PGE₂のメチル誘導体が阻止し得ること、さらには純エタノール、強酸、強アルカリ、高浸透液などの necrotic agent による病変の発生を PGE₂、16-dimethyl PGE₂などが完全に阻止することを報告し“cytoprotection”作用と称した。この概念は肝の分野にもただちに導入された。1981年 Sta-

chura ら³²⁾は、ラットにおいて四塩化炭酸による障害肝を作成し、16-dimethyl PGE₂は GOT, GPT の上昇を軽減させ、肝細胞壊死の程度を軽減することを認めた。また、同年 Ruwart ら³³⁾はアフラトキシン B₁による肝障害が16-dimethyl PGE₂により著明に軽減されることを報告した。その後、同物質が alpha-naphthylisothiocyanate, ガラクトサミン, アセトアミノフェンなどによる肝障害を軽減するという発表が相次いだ。また、虚血による肝障害を PGI₂が軽減するという事実も報告された³⁴⁾。教室の花崎³⁵⁾は成犬を用いて Pringl 法により60分間の肝の阻血状態を作成し、阻血により肝よりのグルコースの逸脱が亢進するが、PGE₁はその逸脱を抑制することを示した(図3)。肝においては PGI₂および TxA₂などが同時に産生あるいは不活化され、通常一度の肝循環でインスリンやグルカゴンは50%以上が不活化される。また、60分間の肝阻血により肝におけるインスリンの不活化能は低下し、(門脈血清—肝静脈血清)/門脈血清のインスリン値、すなわち、肝の insulin metabolic rate は低下するが、PGE₁の投与はその低下を是正した(図4)。また、通常門脈血中の PGI₂の安定代謝産物である 6-keto PGF_{1α}は肝静脈血中のそれに比して低値を示し、



① before clamping ② 5 min after declamping ③ 1 hr after declamping ④ 2hrs after declamping
 ①~④ same time course as above without clamping
 ● Mean ± S.E.

図4 肝温阻血前後の insulin metabolic rate の変動とそれに及ぼす PGE₁ の影響³⁵⁾
 (metabolic rate: (門脈血清値-肝静脈血清値)/門脈血清値)



① before clamping ② 5 min after declamping ③ 1 hr after declamping ④ 2hrs after declamping
 ①~④ same time course as above without clamping
 ● Mean ± S.E.

図5 肝阻血前後の 6-keto PGF_{1α} metabolic rate の変動とそれに及ぼす PGE₁ の影響³⁵⁾

また、TxA₂の安定代謝産物であるTxB₂の値は両者間に有意な差を認めない。しかし、阻血により門脈および肝静脈での6-keto PGF_{1α}は上昇し、その結果 metabolic rate は有意な低下を示すが、PGE₁は門脈血中の6-keto PGF_{1α}を上昇させ metabolic rate を正

常化する(図5)。また、温阻血は肝静脈血中のTxB₂を有意に上昇させ、その metabolic rate を著明に低下させるが、PGE₁は肝静脈血中のTxB₂の上昇を阻止し metabolic rate の低下を阻止する(図6)。その際、PGE₁は血清過酸化脂質を減少させたことか

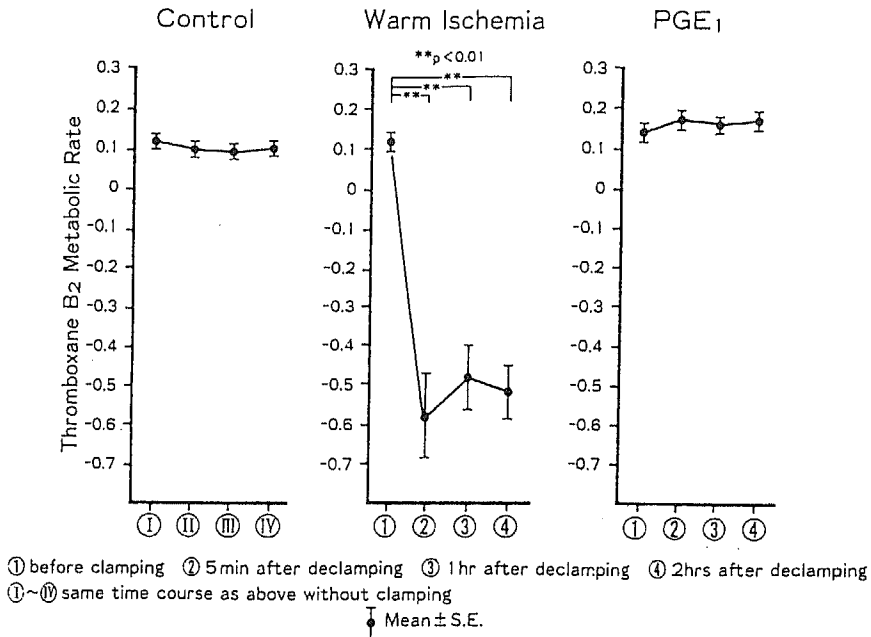


図6 肝阻血前後のTxB₂ metabolic rateの変動とそれに及ぼすPGE₁の影響³⁵⁾

ら、PGE₁は肝細胞膜における、脂質過酸化障害を軽減させる結果、肝細胞におけるインスリン不活化能の低下を是正して cytoprotection 作用を呈するものと思われる。

D 肝における leukotriene の役割

LT はアラキドン酸の 5-lipoxygenase 代謝産物であり、これから 5-HPETE, LTA₄を経て生理活性をもつLTB₄, LTC₄, LTD₄およびLTE₄が合成されることは前項で述べた。肝はまたLTの主要な代謝臓器である。すなわち、肝のチトクローム P450によって20-ヒドロキシLTB₄になる。一方、血液中のLTC₄, LTD₄, LTE₄は直ちに肝に取り込まれ、代謝を受けながら最終的にはN-アセチルLTE₄になり胆汁中に排泄される²⁶⁾。LTの肝実質細胞に対する作用についての報告は少ない。1984年 Hagmann ら³⁰⁾はエンドトキシンショック時に肝組織中と胆汁中にLTが急増することを確認し、D-ガラクトサミンとエンドトキシンを用いた肝障害についてLTA₄合成阻害剤であるデキサメタゾンやジエチルカルバマジン、5-lipoxygenase 阻害剤であるBW755CやLTD₄, LTE₄のレセプター拮抗剤であるEPL55712などを投与することにより肝障害の誘導が阻止される事実を発表した。その他、frog virus 3を用いた肝障害モデルにおいても肝障害発生時に胆汁中にN-アセチルLTE₄が上昇する事実

も報告され³⁷⁾、ウイルス性肝炎に対してもLTが関与することが示唆される。

III 膵のアラキドン酸代謝

膵は内分泌および外分泌機能を併せ持つ臓器である。膵のPGに関する研究は比較的早く、1970年代初めより散見される。初期のものは外因性PGの投与により内分泌および外分泌にいかなる変化が現れるかを検討したものである。

A 内分泌と prostaglandin

膵内分泌に関する実験は1968年 Bressler ら³⁸⁾がマウス腹腔内にPGE₁を投与し、インスリンの増加をみたものに始まると思われる。Johnson ら³⁹⁾はラットのラ氏島を用いた実験で、外因性PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}は高濃度のグルコース存在下ではインスリン分泌を亢進させ、低濃度のグルコースではインスリン分泌に影響を及ぼさないと報告している。また、Pek ら⁴⁰⁾はラット遊離膵灌流モデルを用い、外因性PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}はグルコースが存在しない時にはグルカゴン分泌能を亢進させるが、インスリン分泌に影響を及ぼさないとし、グルコース濃度が低ければPGE₁はインスリン分泌促進作用を有するとしている。ヒトにおいてはグルコースによるインスリン分泌はPGE₁やPGE₂誘導体により抑制され⁴¹⁾、イヌにおいては、PGE₁によ

るそのインスリン分泌は抑制されるとする報告や、逆に刺激されるとする報告がある⁴²⁾。このように PG の膵内分泌作用に及ぼす影響については、*in vivo* と *in vitro* の実験では逆の結果を示しており、膵血流および内因性 PG の関与が示唆されるが、PG の生理的役割やその作用点についても不明の点が多い。

B 外分泌と prostaglandin

外因性 PG の膵外分泌能に及ぼす研究も数多く存在する。しかし、この点についても外因性 PG の内分泌能に及ぼす影響と同様に PG の種類、投与方法、動物の種類などに一定の見解を得ていない。1971年、Rudickら⁴³⁾はイヌを用いて PGE₁ を静脈投与し、膵液量および重炭酸塩分泌量は減少したが、酵素分泌量は増加したと報告している。また、Case と Scratcherd⁴⁴⁾ はネコを用いた *in vivo* の実験で、セクレチン刺激下での PGE₁ および PGE₂ の動脈投与は重炭酸塩分泌を抑制し、酵素分泌には影響しないが、灌流実験では PGE₁ は重炭酸塩分泌を刺激したとしている。その他にも多くの研究報告が見受けられるが、*in vivo* およ

び *in vitro* の実験系での研究結果は一致しないことが多く、やはり外因性 PG の膵血流に及ぼす影響や外因性 PG の内因性 PG への影響がこの一致しない原因の背景となっていると推測される。

C 膵血流と prostaglandin

PG の膵血流への影響についての報告も散見される。Homma と Malik⁴⁵⁾ はイヌ膵灌流標本を用いて、PGE₂、PGI₂ および TxA₂ は用量依存的に膵血流を増加させ、膵液分泌を増加させる傾向にあるとし、一方、PGF_{2α}、PGD₂ は血流量の減少、増加の二相性の反応を呈したが膵外分泌には著明な変化を及ぼさなかったと報告している。また、インドメタシン、ソデウムメクロフェナートで前処理し、内因性 PG の合成を阻止した条件下で血管拡張作用を有する外因性 PG を投与すると、血管収縮性の内因性 PG が膵で合成されて膵血流量を定常時のレベルに維持するとし、外因性 PG 投与時には内因性 PG との相互作用の結果としての現象を考慮する必要があるとしている。また、セクレチン、セルレインの作用と PG との関連をイヌ遊離

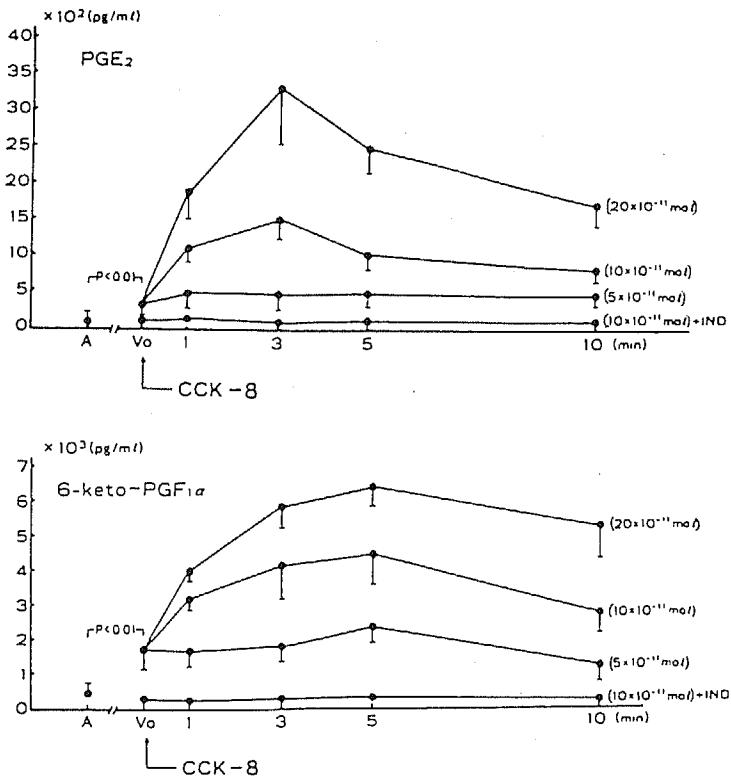


図7 イヌ遊離灌流膵における CCK-8 刺激時の膵灌流後血中の PGE₂ および 6-keto-PGF_{1α} 値の変動⁴⁵⁾

時の灌流実験で検討し、セクレチン、セルレインは血管収縮または血管拡張に働くPG合成を誘導していると報告している⁴⁶⁾。

D 内分泌と leukotriene

外因性LTの膵内分泌に及ぼす影響についての研究はPGに関する研究に比較すると少ない。1983年、Metzら⁴⁷⁾はLTB₄、LTC₄はグルコース刺激によるインスリン分泌を抑制すると報告し、それに対し、PekとWelsh⁴⁸⁾はラット灌流膵においてLTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄などの一過性のインスリン分泌促進効果を認めている。また、Yamamotoら⁴⁹⁾は低濃度のグルコース中ではLTB₄、LTC₄、LTD₄のインスリン分泌作用を認めていない。

E 外分泌と leukotriene

一方、lipoxygenase生成物、いわゆる外因性LTの膵外分泌に関しての報告は現在までにきわめて少ない。Rubinら⁵⁰⁾はラットの膵外分泌腺においてもlipoxygenase活性を検出し、主生成物は12-HETEであるとしている。しかしながら、カルパコールによるアミラーゼ分泌はエイコサテトラリン酸などのlipoxygenase阻害剤では抑制されないとしており、いまだ研究が緒についた段階と言わざるを得ない。

F 膵機能と内因性prostaglandinおよびleukotriene

ここまでは主として外因性PGおよびLTが膵の内外分泌および膵血流に及ぼす影響について述べてきたが、以下、膵におけるアラキドン酸代謝に言及する。

1982年、Yamamotoら⁵¹⁾は膵ラ氏島におけるインスリン分泌機序にフォスホリパーゼA₂活性化が関与していることを報告している。すなわち、フォスホリパーゼ阻害剤はグルコース刺激によるインスリン分泌を完全に阻止するとしている。また、同年、Laychock⁵²⁾はラ氏島を高濃度のグルコース溶液でincubateするとラ氏島ホモジュネート中のフォスホリパーゼ活性が増加すると報告している。また、グルコースによりインスリン分泌刺激をする際にラ氏島よりPGE₂⁵³⁾や6-keto PGF_{1α}⁵⁴⁾が生成される事実も明らかになった。著者ら⁵⁵⁾もCCK-8が膵外分泌のみでなく、インスリンおよびグルカゴン分泌を刺激すると言う事実に基づき、Hashimotoらの遊離膵の灌流モデルに一部変更を加え、CCK-8の動注により膵外分泌亢進のほか、膵灌流後血中のインスリンおよびグルカゴンがCCK-8の用量に依存して上昇することを認めた。また、PGE₂および6-keto PGF_{1α}もインスリンおよびグルカゴンのピークに遅れて、CCK-8用量

依存性に産生されることを観察し、内因性膵PGはインスリンおよびグルカゴン分泌に及ぼす役割は少ないものと報告した(図7)。

ところで、フォスホリパーゼA₂活性化作用を有する腫瘍プロモーター、12-O-テトラデカノイルホルボル13-アセテート(TPA)⁵⁶⁾やテレオジジン⁵⁷⁾、さらにはハチ毒メリチン⁵⁸⁾などにも強力なインスリン分泌作用が認められ、その作用はいずれもフォスホリパーゼA₂阻害剤で抑制される。また、遊離ラ氏島において外因性フォスホリパーゼA₂により濃度依存性のインスリン分泌が認められ⁵⁹⁾、フォスホリパーゼA₂の活性化がインスリン分泌機序に重要な役割を果たしていることが考えられ、内因性PGの内分泌機能に及ぼす影響が存在する可能性を示唆している。また、前述のようにグルコースによるインスリン分泌にフォスホリパーゼA₂活性化が関与しているが、cyclooxygenase系の関与は一定の見解がなく、本格的な役割に乏しいと思われる。

そのほか、もう1つのアラキドン酸代謝経路であるlipoxygenase系が重要な役割を果たしている可能性が残る。Yamamotoら⁶⁰⁾の遊離ラ氏島におけるグルコースによるインスリン分泌に及ぼすlipoxygenase阻害剤の効果の検討によると、種々のlipoxygenase

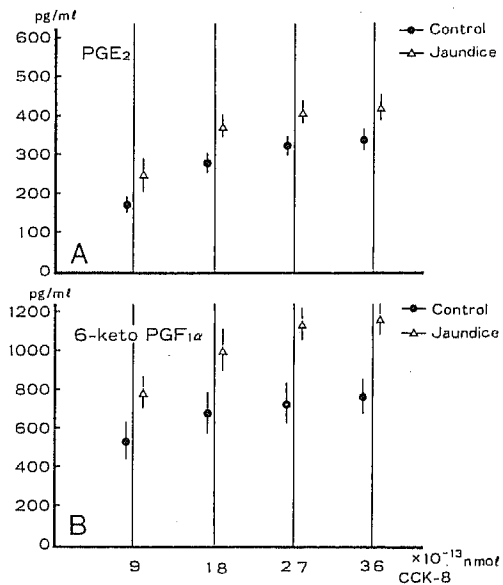


図8 正常および黄疸犬の膵細胞 incubation における medium 中の PGE₂ および 6-keto-PGF_{1α} 濃度⁶⁵⁾

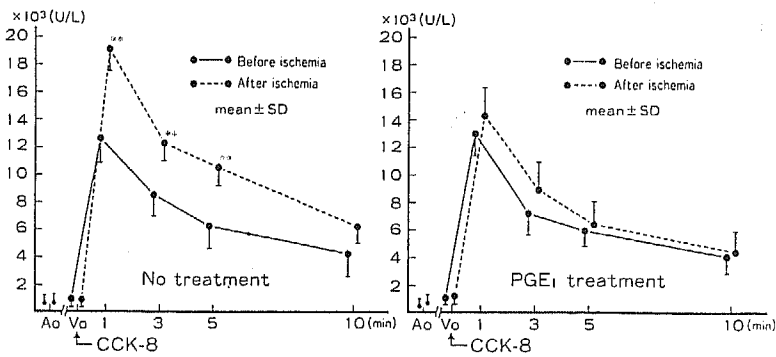


図9 イヌ遊離灌流腺における阻血前後の CCK-8 刺激時の腺灌流後血中のインスリン値の変動とそれに及ぼす PGE₁の影響⁶⁷⁾

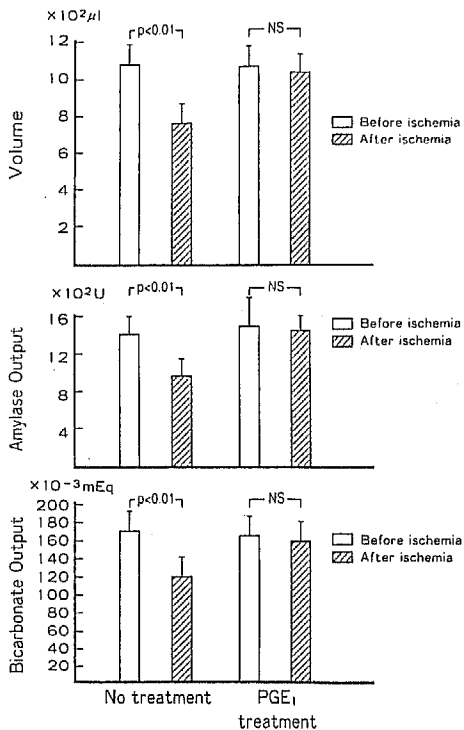


図10 イヌ遊離灌流腺における阻血前後の CCK-8 刺激時の腺外分泌の変動とそれに及ぼす PGE₁の影響⁶⁷⁾

阻害剤によりインスリン分泌は著しく抑制された。同様の事実は他の研究グループにより確認されている。

現在、生理的意義が比較的明らかにされている lipoxygenase には、5, 12および15-lipoxygenase がある。Yamamotoら⁶⁰⁾の検討した結果ではグルコースによるインスリン分泌は15-HETEおよび12-

HETEにより抑制される。5-HETEでは逆に促進する傾向があり、内因性LTのインスリン分泌促進作用発現の際には5-lipoxygenaseが関与すると考えられる。

さて、もう1つのPGのcytoprotection作用についての腺における研究はきわめて少ない。1980年、ManabeとSteer⁶¹⁾はマウスを用いエチオン腺炎を作成し、16-dimethyl PGE₂投与で死亡率は減少し、腺からのトリプシノーゲン、キモトリプシン流出が減少し、腺の同酵素含有量の増加が抑制され、インドメタシンでその効果は相殺されるとしている。Coelleら⁶²⁾、StanfieldとKakkar⁶³⁾も同じ実験モデルを用い、PGE₂の腺炎に対する有用性を主張している。一方、Olzabal⁶⁴⁾は腺炎実験モデルでPGの効果は認めなかったとしている。われわれ⁵⁵⁾はイヌの遊離腺の灌流実験モデルを用いて、CCK-8にて誘導される腺障害はその際発生する内因性PGE₂およびPGI₂により軽減されることを報告した。また、イヌの総胆管結紮による黄疸の遊離腺灌流実験で、CCK-8刺激による腺内因性PG産生は、正常腺と比較して黄疸腺では亢進しており、障害を受けやすい黄疸腺を防御する役割を果たす可能性について言及した(図8)⁶⁵⁾。

最近、臓器移植に対する関心が高まり、種々の臓器について阻血がその臓器に及ぼす影響についての検討が行われている。腺における阻血障害についての研究はきわめて少なく、系統的に行われたものはSanfeyら⁶⁶⁾のものがみられるだけである。彼らはイヌを用い阻血を含むいろいろな手段で障害腺を作成し、free radical scavengerであるsuperoxide dismutase (SOD)やcatalase (CAT)がその障害を軽減する

ことを報告した。著者ら⁹⁷⁾はイヌの遊離脾灌流モデルを用いて、60分の阻血により β 細胞のインスリン分泌能および腺房細胞の外分泌能は障害されるが、阻血前に PGE_1 を30分間持続静注することによりそれらの障害は是正されることを報告した(図9, 10)。また、 PGE_1 の脾細胞保護のメカニズムの1つとして、 PGE_1 は脾における過酸化脂質の産生抑制、cytoprotection作用を有する PGI_2 の産生亢進および PGI_2 の逆作用を有するとされる TxA_2 産生の抑制をもたらすことから、 PGE_1 はfree radical scavengerとして膜の安定化を促進するとしている。

IV おわりに

以上、肝および脾におけるアラキドン酸代謝とその生理的意義につき簡単に述べたが、いずれにせよ未知の多くの事実の存在が考えられ、更なる研究が必要と思われる。なお、PGの臨床応用に関しては古くからPGの血管拡張作用、血流増加作用あるいは血小板凝集抑制作用を利用し、糖尿病性壊疽や閉塞性動脈硬化症などに利用されたのに始まり、最近ではAbecassisら⁹⁸⁾により、劇症肝炎患者10例に PGE_1 を投与し、全員救命できたという衝撃的な報告もあり、その適応はさらに拡大されると思われるが本項では触れなかった。

文 献

- 1) Kurzrok R, Lieb CC: Biochemical studies of human semen. The action of semen on the human uterus. Proc Soc Exp Biol Med 28: 268-272, 1930
- 2) Goldblatt MW: Property of human seminal plasma. J Physiol 84: 208-218, 1935
- 3) von Euler US: Kurze Wissenschaftliche Mitteilungen. Uber die spezifische Blutdrucksenkende Substanz des Menschlichen Prostataund Samenblasensekretes. Klin Wochenschr 14: 1182-1183, 1935
- 4) von Euler US: On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). J Physiol 88: 213-234, 1936
- 5) Bergström S: Prostaglandins: Members of a new hormonal system. Science 157: 382-391, 1967
- 6) Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol 231: 232-235, 1971
- 7) Flower RJ: Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. Nature New Biol 238: 104-106, 1972
- 8) Hamberg M, Samuelsson B: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. Proc Natl Acad Sci USA 70: 899-903, 1973
- 9) Hamberg M, Svensson JAN, Wakabayashi T, Samuelsson B: Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. Proc Natl Acad Sci USA 71: 345-349, 1974
- 10) Nugteren DH, Hazelhof E: Isolation and properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. Biochem Biophys Acta 326: 448-461, 1973
- 11) Samuelsson B: Advances in prostaglandin and thromboxane research. In: Samuelsson B, Ramwell PW, Paoletti R (eds), Prostaglandin, pp 6-8, Raven Press, New York, 1980
- 12) Jakschik BA, Falkenheim S, Parker CW: Precursor role of arachidonic acid in release of slow reacting substance from rat basophilic leukemia cells. Proc Natl Acad Sci USA 74: 4577-4581, 1977
- 13) Bach MK, Brashler JR, Gorman RR: On the structure of slow reacting substance of anaphylaxis: evidence of biosynthesis from arachidonic acid. Prostaglandins 14: 21-38, 1977
- 14) Borgeat P, Hamberg M, Samuelsson B: Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linoleic acid by rabbit polymorphonuclear leucocytes. Monohydroxy acids from novel lipoxygenases. J Biol Chem 251: 7816-7820, 1976
- 15) Capdevila J, Marnet LJ, Chacos N, Prough RA, Estabrook RW: Cytochrom p-450-dependent oxygenation of arachidonic acid to hydroxyicosatetraenoic acids. Proc Natl Acad Sci USA 79: 767-770, 1982
- 16) Chacos N, Flack JR, Wixtron C, Capdevila J: Novel epoxides formed during the liver cytochrom p-450

- oxidation of arachidonic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 104 : 916-922, 1982
- 17) Oliw EH, Guengerich EP, Oates JA : Oxygenation of arachidonic acid by hepatic monooxygenases. *J Biol Chem* 257 : 3771-3781, 1982
 - 18) Samuelsson B : Prostaglandins and related factors. Synthesis of tritium-labeled prostaglandin E₁ and studies on its distribution and excretion in the rat. *J Biol Chem* 239 : 4091-4096, 1964
 - 19) Bergström S, Carlson LA, Weeks JR : The prostaglandins : A family of biologically active lipids. *Pharmacol Rev* 20 : 1-48, 1968
 - 20) Morita I, Chang WC, Murota S : Synthesis of prostaglandin F₂ alpha in rat liver. *Prostaglandins* 14 : 403-406, 1968
 - 21) Morita I, Chang WC, Murota S : Prostaglandin-synthesizing system in rat liver. *Eur J Biochem* 90 : 441-449, 1978
 - 22) Koshihara Y, Neichi T, Murota S, Lao A, Fujimoto Y, Tatsuno T : Selective inhibition of 5-lipoxygenase by natural compounds isolated from Chinese plants, *Artemisia rubripis* Nakai. *FEBS Lett* 158 : 41-44, 1983
 - 23) Bartolini G, Meringolo C, Orlandi M, Tomashi V : Biosynthesis of prostaglandins in parenchymal and nonparenchymal rat liver cells. *Biochem Biophys Acta* 530 : 325-333, 1978
 - 24) Miura Y, Fukui N : Prostaglandins as possible triggers for liver regeneration after partial hepatectomy. *Cell Mol Biol* 25 : 179-184, 1979
 - 25) Bosterling B, Trundell JR : Leukotriene B₄ metabolism by hepatic cytochrome p-450. *Biochem Biophys Res Commun* 114 : 850-854, 1983
 - 26) Hagmann W, Denzlinger C, Keppler D : Production of peptide leukotrienes in endotoxin shock. *FEBS Lett* 189 : 309-313, 1985
 - 27) Virgolini I, Muller C, Hermann M, Schutz W, Sinzinger H : Evaluation of prostaglandin-receptors in human and rat liver. *Prostaglandins* 36 : 807-818, 1988
 - 28) Sacca L, Perez G, Rengo F, Pascucci I, Condorelli M : Reduction of circulation insulin levels during the infusion of different prostaglandins in the rat. *Acta Endocrinol* 79 : 266-274, 1975
 - 29) 奥村忠芳, 左合知子, 斎藤国彦 : 肝細胞におけるグリコーゲン分解とプロスタグランディン. *生化学* 58 : 1065, 1986
 - 30) Spolarics Z, Tanacs B, Garzo T, Mandle J, Mucha I, Antoni F, Machovich R, Horra I : Prostaglandin and thromboxane synthesizing activity in isolated murine hepatocytes and nonparenchymal liver cells. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 16 : 379-388, 1984
 - 31) Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hancher AJ : Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 77 : 433-443, 1979
 - 32) Stachura J, Tarnawski A, Ivey K, Mach T, Bogdal J, Szczudrawa J, Klimczyk B : Prostaglandin protection of carbon-tetra chloride-induced liver cell necrosis in the rat. *Gastroenterology* 81 : 211-217, 1981
 - 33) Ruwart MJ, Rush BD, Friedle NM : 16, 16 dimethyl PGE₂ partially prevents necrosis due to aflatoxin in rats. *Gastroenterology* 82 : 1167, 1982
 - 34) Sikujara O, Monden M, Toyoshima K, Okamura J, Kosai G : Cytoprotective effect of prostaglandin I₂ on ischemia-induced hepatic cell injury. *Transplantation* 36 : 238-243, 1983
 - 35) 花崎和弘 : 温阻血に伴う肝代謝異常とその対策. *日外会誌* 93 : 274-287, 1992
 - 36) Hagmann W, Denzlinger JC, Keppler D : Role of peptide leukotrienes and their hepatobiliary elimination in endotoxin action. *Circ Shock* 14 : 223-235, 1984
 - 37) Hagmann W, Steffan AM, Kilin A, Keppler D : Leukotrienes as mediators in frog virus 3-induced

- hepatitis in rats. *Hepatology* 7 : 732-736, 1987
- 38) Bressler R, Cordon MV, Lebovitz HE : Tranylcyproamine : A potent insulin secretagogue and hypoglycemic agent. *Diabetes* 17 : 617-624, 1968
 - 39) Johnson DG, Fujimoto WY, William RH : Enhanced release of insulin by prostaglandins in isolated pancreatic islets. *Diabetes* 22 : 658-663, 1973
 - 40) Pek S, Tai T, Elster A : Stimulatory effects of prostaglandin E-1, E-2, and F-2 alpha on glucagon and plasma insulin release in vitro. *Diabetes* 27 : 801-809, 1978
 - 41) Konturek SJ, Milkos EM, Krol R, Wierzkichi Z, Dobrzanska M : Effect of methylated prostaglandin E₂ analogue on insulin secretion in man. *Prostaglandins* 15 : 591-602, 1978
 - 42) Robertson RP, Gavareski DJ, Porte DJr, Bierman EL : Inhibition of in vivo insulin secretion by prostaglandin E₁. *J Clin Invest* 54 : 310-315, 1974
 - 43) Rudick EL, Gonda M, Dreiling DA : Effects of prostaglandin E₁ on pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 60 : 272-278, 1971
 - 44) Case RM, Scratcherd T : Prostaglandin action on pancreatic blood flow and on electrolyte and enzyme secretion by exocrine pancreas in vivo and in vitro. *J Physiol (Lond)* 226 : 393-405, 1972
 - 45) Homma T, Malik KU : Effect of prostaglandins on pancreatic circulation in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 222 : 623-628, 1982
 - 46) Homma T, Malik KU : Effect of secretin and caerulein in canine pancreas relation to prostaglandins. *Am J Physiol* 244 : G 660-667, 1983
 - 47) Metz S, Van Rollins M, Strife R, Fujimoto W, Robertson RP : Lipoxygenase pathway in islet endocrine cells. *J Clin Invest* 71 : 1191-1205, 1983
 - 48) Pek SB, Welsh MF : Leucotrienes stimulate insulin release from the rat pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 2199-2202, 1984
 - 49) Yamamoto S, Ishii M, Nakadate T, Nakai T, Kato R : Insulinotropic effects of exogenous phospholipase A₂ and C in isolated pancreatic islets. *Eur J Pharmacol* 86 : 121-124, 1982
 - 50) Rubin RP, Kelly KL, Halenda SP, Laychock SG : Arachidonic acid metabolism in rat pancreatic acinar cells : calcium mediated stimulation of lipoxygenase system. *Prostaglandins* 24 : 179-193, 1982
 - 51) Yamamoto S, Nakadate T, Nakaki T, Ishii K, Kato R : Prevention of glucose-induced insulin secretion by lipoxygenase inhibitor. *Eur J Pharmacol* 78 : 225-227, 1982
 - 52) Laychock SG : Phospholipase A₂ activity in pancreatic islets is calcium-dependent and stimulated by glucose. *Cell Calcium* 3 : 43-54, 1982
 - 53) Morgan RO, Pek SB : Role of arachidonate lipoxygenase and cyclooxygenase products in insulin and glucagon secretion from rat pancreatic islets. *Metabolism* 33 : 928-935, 1984
 - 54) Yamamoto S, Ishii M, Nakadate T, Kato R : Stimulation of 6-keto-prostaglandin F_{1α} release from isolated pancreatic islets by an insulinotropic concentration of glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 114 : 1023-1027, 1983
 - 55) Kuroda T, Sodeyama H, Hanazaki K, Horigome N, Kajikawa S, Horiuchi A, Iwatsuki K, Chiba S, Homma T, Iida F : Involvement of endogenous prostaglandins in pancreatic endocrine and exocrine secretion in dog pancreas. *Pancreas* 4 : 702-707, 1989
 - 56) Malaisse WJ, Sener A, Herchulz A, Carpinelli AR, Poloczek P, Winaud J, Castagna M : Insulinotropic effect on the tumor promotor 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate in rat pancreatic islets. *Cancer Res* 40 : 3827-3831, 1980
 - 57) Yamamoto S, Nakadate T, Fujiki H, Kato R : Insulinotropic effect of the tumor promoter teleocidin in isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 117 : 78-85, 1983

- 58) Dunlop M, Christanthou A, Fletcher A, Veroni M, Woodman P, Larkins R: Effects of inhibitors of eicosanoid synthesis on insulin release by neonatal pancreatic islets. *Biochem Biophys Acta* 801: 10-15, 1984
- 59) Zawalich W, Zawalich K: Effect of exogenous phospholipase A₂ on insulin secretion from perfused rat islets. *Diabetes* 34: 471-476, 1985
- 60) Yamamoto S, Ishii M, Nakadate T, Nakaki T, Kato R: Modulation to insulin secretion by lipoxygenase products of arachidonic acid. Relation to lipoxygenase activity of pancreatic islets. *Biol Chem* 258: 12149-12152, 1983
- 61) Manabe T, Steer ML: Protective effects of PGE₂ on diet-induced acute pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 78: 777-781, 1980
- 62) Coelle EF, Adham N, Elashoff J: Effects of prostaglandin and indomethacin on diet-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 85: 1307-1312, 1983
- 63) Stanfield NJ, Kakkar VV: Prostaglandin and acute pancreatitis; experimental and clinical studies. *Br J Surg* 70: 573-576, 1983
- 64) Olzabal A: Effect of prostaglandin E₂ and I₂ and of indomethacin on deoxycholic acid-induced damage to the rat bile-pancreatic duct. *Gastroenterology* 84: 928-934, 1983
- 65) Kuroda T, Kajikawa S, Hanazaki K, Horigome N, Sodeyama H, Horiuchi A, Iwatsuki K, Chiba S, Homma T, Iida F: Enhanced production of endogenous prostaglandins in obstructive jaundiced pancreas in dogs. *Gastroenterology* 98: 1292-1298, 1990
- 66) Sanfey H, Burkley GB, Cameron JL: The role of oxygen-derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 200: 405-412, 1984
- 67) Kuroda T, Shiohara E, Haba Y, Kaneko G, Kajikawa S, Iida F: Prostaglandin E, protects dog pancreas from ischemia-reperfusion injury. *Pancreas* (in press)
- 68) Abecassis M, Falk R, Blendis L, Falk J, Langer B, Greig P, Superina R, Strasberg S, Taylor B, Glynn M, Levy G: Treatment of fluminant hepatic failure with a continuous infusion of PROSTIN VR (PGE₁). *Hepatology* 7: 1104, 1987

(4. 12. 10 受稿)