

## 綜 説

# プロスタグランジンの生合成とプロスタグランジンD<sub>2</sub> の薬理活性

岩 月 和 彦

信州大学医学部薬理学教室

## Biosynthesis of Prostaglandins and pharmacological Activities of Prostaglandin D<sub>2</sub>

Kazuhiko IWATSUKI

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

---

**Key words** : biosynthesis of prostaglandin, arachidonic acid, prostaglandin D<sub>2</sub>

 プロスタグランジン生合成, アラキドン酸, プロスタグランジン D<sub>2</sub>


---

## はじめに

プロスタグランジン (prostaglandin, PG), その前駆体のアラキドン酸 (AA) や PG の関連物質であるトロンボキサン (TX), ロイコトリエン (LT) などに関する最近の研究の進歩はめざましいものがあり, それに関する会議もしばしば行われている。1984年秋には, 国際的な規模の会議「京都プロスタグランジン会議, Kyoto Conference on Prostaglandins」が催され, 多彩な研究成果が発表された。現在では, これらの物質は生体の多くの臓器で生理機能の調節を司どったり情報伝達作用を通じて重要な役割を果たしていると考えられている。本稿では新しいPGの展開として, 主として現在考えられているPGの生合成過程および最近注目をあびているPGD<sub>2</sub>の薬理作用について述べてみる。

## I アラキドン酸(AA)の遊離機構

PG, TX, LTは, いずれも不飽和脂肪酸の酸素添加物であって, AAのような炭素20個の高度不飽和脂肪酸を前駆体としている。PG, TX, LTなどの産生を決定するのは律速段階であるリン脂質からのAAの遊離であると考えられており, この機構が精力的に

研究されている。しかしながら, この遊離や貯蔵に関してはいまだに定説がなく, 臓器や細胞間でも差異がある。血小板凝集にさいし, 血小板のPG合成が促進されることが観察されて以来<sup>1)</sup>, 血小板はAA遊離機構のモデルとしてよく研究されている。本稿では血小板におけるAA遊離について記載する。

血小板細胞膜は蛋白質と脂質より成り, 血小板脂質のうち約70%がリン脂質であり, 残りは中性脂質である。ヒトの血小板では, ホスファチジルコリン(PC, 血小板リン脂質の37%), ホスファチジルエタノールアミン(PE, 27%), スフィンゴミエリン(SM, 17%), ホスファチジルセリン(PS, 10%)およびホスファチジルイノシトール(PI, 5%)の5つのリン脂質が同定されている<sup>2)3)</sup>。AAはこれらリン脂質の2位の位置にエステル結合しており, 脂肪酸組成では全脂肪酸の約30%を占めている<sup>4)</sup>。PCにおけるAAの含有の割合は約30%であるが, PIでは1分子中に1つのAAを含んでいるのでPIの代謝はAAに特異性の高いものと考えられている。

従来からAAの遊離機構としては, 血小板がトロンビンやコラーゲンあるいは各種ホルモンなどの外的刺激を受けると, Ca<sup>2+</sup>依存性ホスホリパーゼA<sub>2</sub>が活性化されてリン脂質に作用し, これを水解してAA

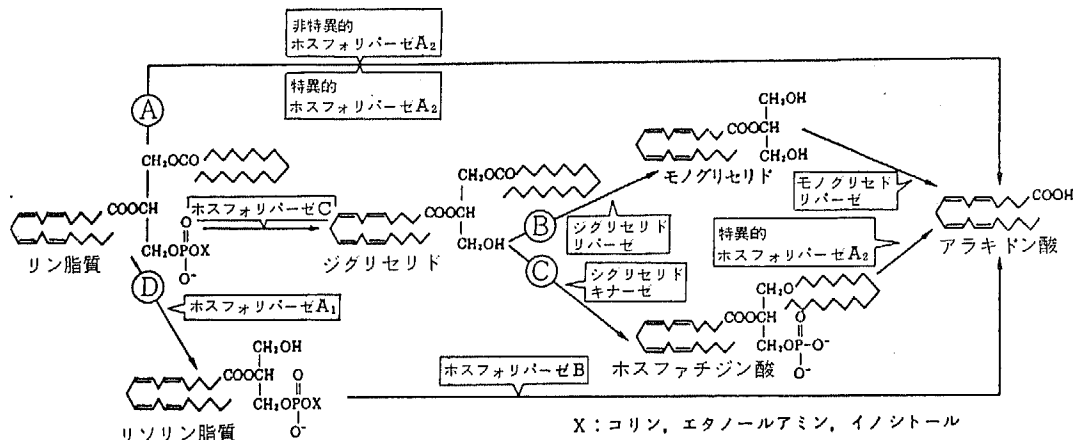


図1 種々の経路によるリン脂質からのアラキドン酸の遊離

を遊離するものと考えられていた<sup>5)6)</sup> (図1, 経路A)。ところがホスホリパーゼA<sub>2</sub>によるこのAA遊離において、血小板のホスホリパーゼA<sub>2</sub>の総活性が生ずるPGに対して充分量ないことや、AAに特異性のあるホスホリパーゼA<sub>2</sub>が見い出せないことから、AAの遊離が経路Aのみでは説明しえないことが判明した。一方脾臓においてアセチルコリンによりアミラーゼが分泌する際、PIやホスホチジン酸(PA)に無機リンが取り込まれることを観察し<sup>7)</sup>、PIの代謝系の研究が盛んに行われ、PIに特異的なホスホリパーゼの存在が確認された。その後ヒト血小板においても、トロンビン刺激時にPIに作用しイノシトールとジグリセリドを生成するホスホリパーゼCの存在が証明された<sup>8)9)</sup>。このホスホリパーゼCは、PC、PE、PSには作用せずPIに特異的でCa<sup>2+</sup>依存性であり、この酵素による水解により生じたジグリセリドがジグリセリドリパーゼによりモノグリセリドになり、さらにモノグリセリドリパーゼにより分解されPG生合成に充分量のAAを遊離する<sup>10)</sup> (経路B)。さらにホスホリパーゼCによるPIの分解物ジグリセリドは、ジグリセリドリパーゼの基質のみならず、ジグリセリドキナーゼの基質ともなる。血小板においては後者の活性の方が高い<sup>11)</sup>。ジグリセリドはジグリセリドキナーゼの作用を受け、PAを生成する(経路C)。このPAは強いCa<sup>2+</sup>動員作用があり、Ca<sup>2+</sup>依存性のホスホリパーゼA<sub>2</sub>を活性化しAAを遊離する<sup>12)</sup>。またホスホリパーゼA<sub>1</sub>によりリン脂質の1位のエステル結合が切れてリソリン脂質が生成し<sup>13)</sup>、その後これがホ

スホリパーゼBによりAAが遊離される経路も考えられている(経路D)。同様の経路は、血小板以外の組織たとえば培養細胞<sup>14)</sup>や脾臓<sup>15)</sup>においても報告されている。血小板からのAA遊離機構には、このPI経路とPCよりのホスホリパーゼA<sub>2</sub>によるAA遊離経路とが併立するのか、あるいはおのおのが異なったAA代謝に結びついているのかは今後の問題といえる。このようにホスホリパーゼA<sub>2</sub>やCは外部刺激により活性化を受けリン脂質を水解しAAを遊離するが、それと同時に内在性の蛋白による抑制調節機構が明らかになってきた。1977年にFlowerとBlackwell<sup>16)</sup>は、glucocorticoidがある蛋白を誘導しこの蛋白がホスホリパーゼを抑制することを報告し、分子量約15,000の蛋白をmacrocortin<sup>17)</sup>と名付けた。ほぼ同時にHirataら<sup>18)</sup>は同様の作用を持つ分子量約40,000の蛋白がホスホリパーゼA<sub>2</sub>の活性を抑制することを見出しlipomodulinと名付けた<sup>19)</sup>。そしてmacrocortinはこのlipomodulinが蛋白分解酵素により水解されたものと推定した。これらの蛋白の生理状態での働きについては未知の箇所が多く今後の研究の成果が待たれる。

## II アラキドン酸(AA)カスケード

細胞膜リン脂質から遊離したAAにより種々のPGが生成され、おのおのが多岐多様の生理活性を示す。この代謝経路全体をアラキドン酸カスケードと呼んでいる。

### II-A シクロオキシゲナーゼ系 (図2)

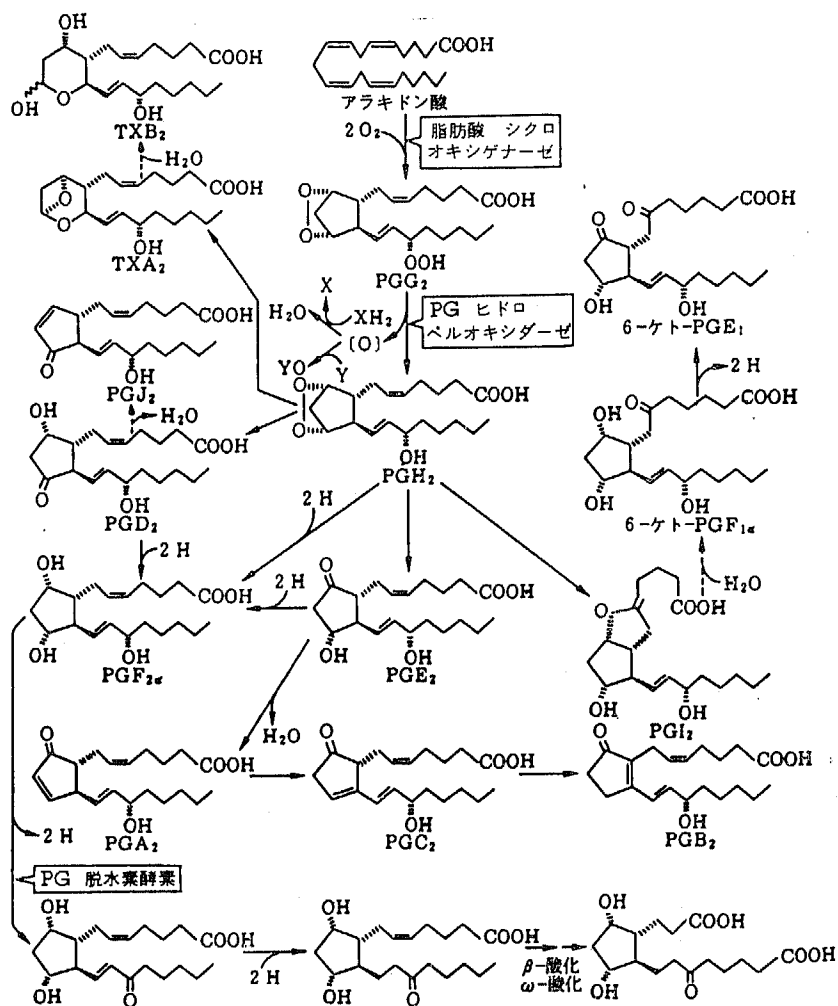


図2 プロスタグランジン (PG) とトロンボキサン (TX) の生合成と代謝経路

細胞膜リン脂質より遊離した AA は、ミクロゾーム分画に存在する脂肪酸シクロオキシゲナーゼにより 2 分子の酸素が C11 と C15 に添加され、それに伴って C8 と C12 が結合し PGG<sub>2</sub> に変換される<sup>20)</sup>。さらに PGG<sub>2</sub> は PG ヒドロペルオキシダーゼにより PGH<sub>2</sub> になる。PGG<sub>2</sub> および PGH<sub>2</sub> は不安定で、37°C 中性付近の水溶液での半減期は 4~5 分である<sup>20)</sup>。このような脂肪酸シクロオキシゲナーゼと PG ヒドロペルオキシダーゼは動物のほとんどの組織に存在するものと考えられている<sup>21)</sup>。PGH<sub>2</sub> はその後、その細胞内に用意されている酵素に依存してその細胞に特有の PG や TX へと変換される。D イソメラーゼにより C9

と C11 にまたがるエンドペルオキシドの酸素原子が二重結合で C11 に結合して C11 にケト基、C9 にヒドロキシ基の構造をとると PGD<sub>2</sub> が生成される。これとは逆に E イソメラーゼにより C9 がケト基、C11 がヒドロキシ基となると PGE<sub>2</sub><sup>22)</sup>、リダクターゼにより C9、C11 とともにヒドロキシ基となると PGF<sub>2α</sub> が生成される。また PGD<sub>2</sub> あるいは PGE<sub>2</sub> のケト基が還元されてヒドロキシ基となり PGF<sub>2α</sub> となる場合が考えられているが確定的ではない<sup>23)</sup>。プロスタサイクリン合成酵素により C9 の酸素原子が C6 と結合し、C11 の酸素がヒドロキシ基となると PGI<sub>2</sub><sup>4)</sup>、トロンボキサン合成酵素により、C11 の酸素が C11 と C12 の間に入

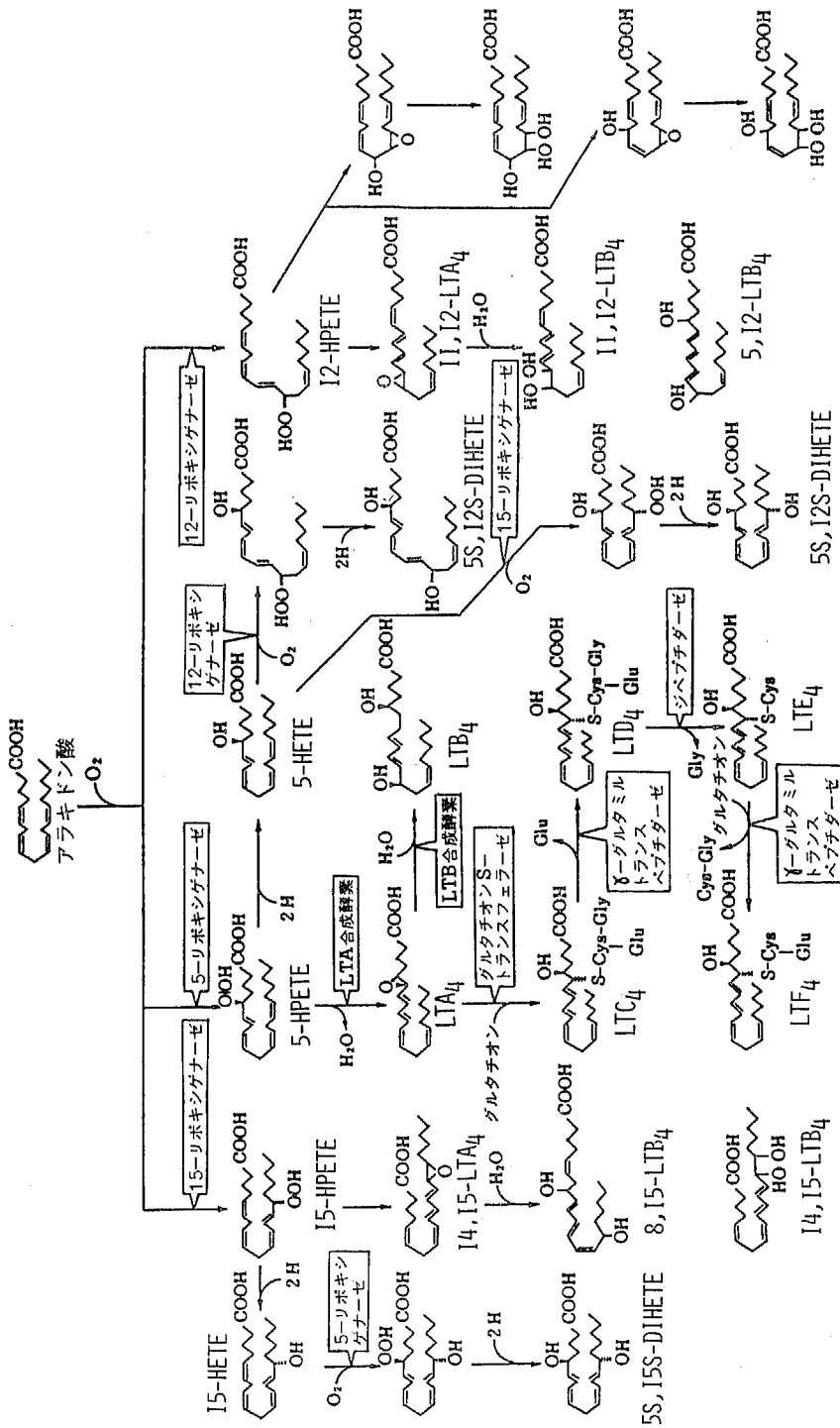


図3 ロイコトリエン (LT) の生成と代謝経路

りオキシ環を作り、C9の酸素がC11と結合するとTXA<sub>2</sub>が生成される<sup>24</sup>)。TXA<sub>2</sub>は非常に不安定で37°C中性溶液中で半減期は約30秒、すみやかに水和されて安定なTXB<sub>2</sub>に変化する<sup>24</sup>)。TXA<sub>2</sub>合成酵素とPGI<sub>2</sub>合成酵素の本体がチトクロームP-450であるという<sup>25</sup>)。生理活性のあるPG類を代謝してその活性を失わせ、最終代謝産物を尿中へ排出する経路も図2に示してある。その最初に当たるPG脱水素酵素は、肺やその他の組織に広く分布し詳しく研究されている<sup>26</sup>)。

II-B リポキシゲナーゼ系 (図3)

血小板において遊離したAAは、もう1つの代謝経路であるリポキシゲナーゼにより代謝される。図3には主要なリポキシゲナーゼ代謝経路である5-, 12-, および15-リポキシゲナーゼに由来する経路を示してある。これらの経路の中で古くから知られていたものは、血小板や肺の中に存在する12-リポキシゲナーゼで、AAは12-HPETE (12L-hydroperoxy, 5, 8, 10, 14 eicosatetraenoic acid) が生成されるが不安定のため12-HETE (12L-hydroxy, 5, 8, 10, 14 eicosatetraenoic acid) に変換される<sup>27</sup>)。一方、種々の白血球、肺に存在する5-リポキシゲナーゼにより生成されるものが現在最も関心をひいており、この代謝物のうちLTC<sub>4</sub>とLTD<sub>4</sub>がアナフィラキシー時に遊離するSRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) の本態であるらしい<sup>28</sup>)。LTの合成は、5-リポキシゲナーゼによりAAのC5に酸素分子を添加し二重結合の移動がおこり5-HPETEが生成<sup>29</sup>)、LTA合成酵素により水1分子を失ってLTA<sub>4</sub>が、LTB合成酵素によりLTA<sub>4</sub>のエポキシドのC6が切れ、C12にヒドロキシ基が取り込まれてLTB<sub>4</sub>が、あるいはグルタチオンS-トランスフェラーゼによりC6ヘグルタチオンがエーテル結合するとLTC<sub>4</sub><sup>30</sup>)ができる。さらにγ-グルタミルトランスベプチダーゼによりグルタミン酸がはずれてLTD<sub>4</sub><sup>31</sup>)に、ジベプチダーゼによりグリシンがはずれてLTE<sub>4</sub><sup>32</sup>)になり、これがγ-グルタミルトランスベプチダーゼによりグリシンがはずれてLTF<sub>4</sub>の順に生成代謝される。なお5-HPETEからLTA<sub>4</sub>への酵素、LTA<sub>4</sub>からLTB<sub>4</sub>への酵素は今の所まったくわかっていない。15-リポキシゲナーゼは、網状赤血球<sup>33</sup>)、白血球<sup>34</sup>)に存在が確認され精製されている。この酵素により15-HPETEからエポキシド中間体を経て8, 15-および14, 15-LTB<sub>4</sub>が生成される<sup>35</sup>)。

III プロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) の薬理作用

PG類の中で、PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>やLTが注目を集めてその生理作用、薬理作用が解明されつつある。PGI<sub>2</sub>は、血管細胞壁で造られ血小板凝集阻止と血管拡張作用を、TXA<sub>2</sub>は血小板の中で生成され血小板凝集と血管収縮に働き心臓疾患あるいは脳血栓で重要な役割をもつ。さらにLTは、平滑筋収縮特にアレルギー反応時の気管支収縮に関与している。一方PGD<sub>2</sub>は、1977年頃から哺乳動物の中樞神経系の主要なPGであることがわかってきた<sup>36</sup>)<sup>37</sup>) (表1)。その後Shimizuら<sup>38</sup>)は、特異的なPGD<sub>2</sub>合成酵素をラットの脳より抽出精製、さらにPGD<sub>2</sub>代謝酵素を脳ばかりでなく腸、副腎などで見出した<sup>39</sup>)。PGD<sub>2</sub>の系統的な研究から、ラット脳においては、脳下垂体、視床下部、松果体や嗅球に多く局在していることがわかり<sup>40</sup>) (図4)、その生理的役割の解明がされてきている。

表1 ラット脳内のPG含量<sup>36)</sup> (ng/g)

PGD <sub>2</sub>	PGE <sub>2</sub>	PGF <sub>2α</sub>	TXB <sub>2</sub>
735±19 (6)	86±8 (6)	150±13 (6)	177, 102(2)

平均±標準誤差 (実験数)

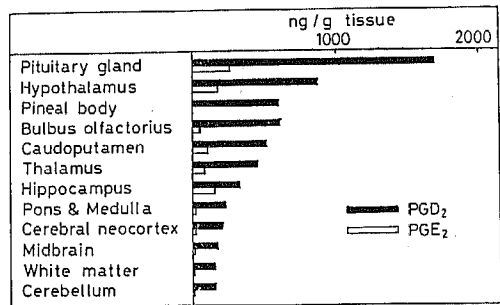


図4 ラット脳内のPGD<sub>2</sub>とPGE<sub>2</sub>含量の分布<sup>40)</sup>

III-A 鎮痙作用 (図5)

脳内のPG合成は神経活動の高まりによって増加する。マウスでは電気ショック誘発による痙攣で脳内PGのうちPGF<sub>2α</sub>が強く増加するが、PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>も増加し<sup>41</sup>)、ラット小脳ではPGD<sub>2</sub>のみが増加した<sup>42</sup>)。あらかじめ電気刺激などで脳中のPG値を高めておくと、ペンチレンテトラゾールによる痙攣の作用発現開始時間の延長および作用の著しい減弱が認められた<sup>41</sup>)。これらの成績は痙攣によって脳内に生成

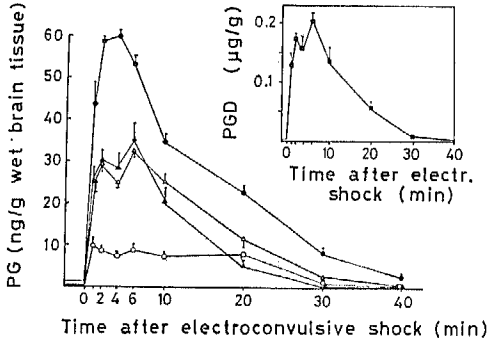


図5 電気ショックによる痙攣のマウス脳内PGに及ぼす影響<sup>41)</sup>

■ PGD<sub>2</sub> ● PGF<sub>2α</sub> ▲ PGE<sub>2</sub> △ TXB<sub>2</sub>  
○ 6-keto-PGF<sub>1α</sub>

される内因性PG類が抗痙攣作用を有することを示している。

III-B 睡眠作用 (図6)

覚醒ラットの間脳視床前野に PGD<sub>2</sub> を注入すると睡眠が用量依存的に出現し、しかも PGD<sub>2</sub> による睡眠パターンは脳波上、徐波や REM 波もあり自然睡眠に近い<sup>43)</sup>。PGE<sub>2</sub> や PGF<sub>2α</sub> でも睡眠がおこるが、PGD<sub>2</sub> はこれまでに知られたペプチドの睡眠誘発物質のどれよりも低い濃度で作用が発現するので、PGD<sub>2</sub> が内因性の睡眠物質候補として注目されている。

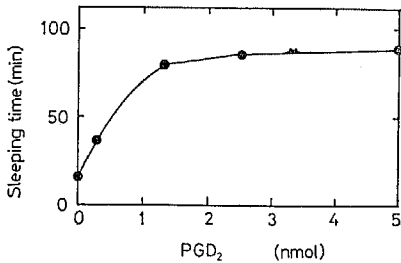


図6 PGD<sub>2</sub>による睡眠作用の用量反応曲線<sup>43)</sup>  
PGD<sub>2</sub>は覚醒ラット間脳視床前野に投与

III-C 体温に対する作用 (図7)

細菌の体内毒素で発熱物質であるリポポリサッカライドをラットに投与すると他の動物と異なり体温の下降がみられる<sup>44)</sup>。シクロオキシゲナーゼ阻害薬のインドメサシンを発熱物質と同時に投与するとこの下降反応が抑制されることから、PGが発熱機構に重要な役目を演じているように見える。脳室内に PGD<sub>2</sub> を投

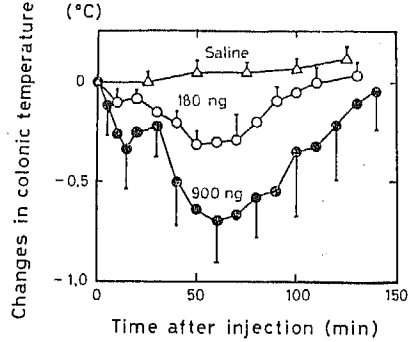


図7 PGD<sub>2</sub>の体温下降作用<sup>44)</sup>  
PGD<sub>2</sub>はラット脳室に投与

与すると用量依存的に体温の下降がみられ、インドメサシンでこの下降作用が抑制されないこと、発熱物質で体温が下降する際視床下部での PGD<sub>2</sub> 含量の増加がみられることから PGD<sub>2</sub> が体温調節に関与しているらしい。

III-D 内分泌に対する作用

視床下部や脳下垂体に PGD<sub>2</sub> が局在していることから<sup>40)</sup>、内分泌の調節に働いている可能性が考えられる。PGのラット脳室内投与により血中黄体形成ホルモン (LT) とそのリズムに及ぼす影響を調べたところ、PGE<sub>2</sub> が LT 放出を亢進し PGD<sub>2</sub> が放出を低下させるのを観察した<sup>45)</sup>。PGD<sub>2</sub> のメタボライトの 13, 14-dihydro-15-keto PGD<sub>2</sub> は作用がなかった。PGE<sub>2</sub> と PGD<sub>2</sub> は異性体であり逆の作用を示すのは興味のあるところである。

III-E 抗腫瘍作用 (図8)

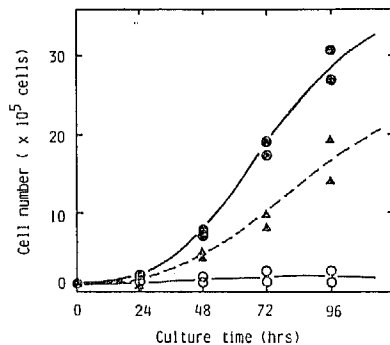


図8 L1210細胞増殖に及ぼす PGD<sub>2</sub> の抑制作用<sup>47)</sup>

○ 5 µg/ml PGD<sub>2</sub> ▲ 2.5 µg/ml PGD<sub>2</sub>  
● コントロール

PGD<sub>2</sub> が B-16メラノーマ細胞の転移を抑えることが報告されてから PGD<sub>2</sub> の抗腫瘍作用が注目されている<sup>46)</sup>。近年 Fukushima ら<sup>47)</sup>はマウスやヒトの白血球培養細胞に対する PG 類の作用を検討した結果、PGD<sub>2</sub> が強く細胞増殖を抑制しその ID50 は 6.9 μM であった。さらにこの PGD<sub>2</sub> を 37°C、中性緩衝液中で 24 時間放置すると 9-デオキシ- $\Delta^9$ -PGD<sub>2</sub> となる。これが PGD<sub>2</sub> より数倍強力な腫瘍増殖抑制作用を有することが判明し、この物質を PGJ<sub>2</sub> と命名した。新しい生理活性を持つ PGJ<sub>2</sub> の生体内での存在や合成酵素の証明などについて詳しい研究がまたれる。

### III-F その他の作用

PGD<sub>2</sub> はその他細胞内の cyclic AMP を上昇させ<sup>48)</sup>、神経芽細胞で脱分極をおこし<sup>49)</sup>、気管支攣縮作用<sup>50)</sup>、血小板凝集阻止作用<sup>51)</sup>などが知られている。

### おわりに

以上 PG のアラキドン酸カスケードと PGD<sub>2</sub> の薬理作用について概説した。PG 類の生体機能調節における意義はますます拡大重視されつつあり、基礎研究の進歩とともに関連物質が医療に大きな役割を演ずる日も遠からずやってくると思われる。

### 文 献

- 1) Smith, J. B. and Willis, A. L. : Formation and release of prostaglandins by platelets in response to thrombin. *Br J Pharmacol*, 40 : 545, 1970
- 2) Marcus, A. J., Ullman, H. L. and Safier, L. B. : Lipid composition of subcellular particles of human blood platelets. *J Lipid Res*, 10 : 108-114, 1969
- 3) Tao, R. V., Sweeley, C. C. and Jamieson, G. A. : Sphingolipid composition of human platelets. *J Lipid Res*, 14 : 16-25, 1973
- 4) Moncada, S., Gryglewski, R. J., Bunting, S. and Vane, J. R. : An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263 : 663-665, 1976
- 5) Piper, P. and Vane, J. R. : The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann NY Acad Sci*, 180 : 363-385, 1971
- 6) Bills, T. K., Smith, J. B. and Silver, M. J. : Selective release of arachidonic acid from the phospholipids of human platelets in response to thrombin. *J Clin Invest*, 60 : 1-6, 1977
- 7) Hokin, M. R. and Hokin, L. E. : Enzyme secretion and the incorporation of P<sup>32</sup> into phospholipids of pancreas slices. *J Biol Chem*, 203 : 967-977, 1953
- 8) Rittenhouse-Simmons, S. : Production of diglyceride from phosphatidylinositol in activated human platelets. *J Clin Invest*, 63 : 580-587, 1979
- 9) Mauco, G., Chap, H. and Douste-Blazy, L. : Characterization and properties of a phosphatidylinositol. *FEBS Lett*, 100 : 367-370, 1979
- 10) Bell, R. L., Kennerly, D. A., Stanford, N. and Majerus, P. W. : Diglyceride lipase : A pathway for arachidonate release from human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76 : 3238-3241, 1979
- 11) Chap, H., Perret, B., Mauco, G., Simon, M. F. and Douste-Blazy, L. : Organization and role of platelet membrane phospholipids as studies with purified phospholipases. *Agents Actions*, 9 : 400-406, 1979
- 12) Lapetina, E. G. and Cuatrecasas, P. : Stimulation of phosphatidic acid production in platelets precedes the formation of arachidonate and parallels the release of serotonin. *Biochim Biophys Acta*, 573 : 349-402, 1979
- 13) Lapetina, E. G., Billah, M. M. and Cuatrecasas, P. : Lysophosphatidic acid potentiates the thrombin-induced production of arachidonate metabolites in platelets. *J Biol Chem*, 256 : 11984-11987, 1981
- 14) Bell, R. L., Baenziger, N. L. and Majerus, P. W. : Bradykinin-stimulated release of arachidonate from phosphatidylinositol in mouse fibrosarcoma cells. *Prostaglandins*, 20 : 269-274, 1980

- 15) Marshall, P. J., Dixon, J. F. and Hokin, L. E. : Evidence for a role in stimulus-secretion coupling of prostaglandins derives from release of arachidonoyl residues as a result of phosphatidylinositol breakdown. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77 : 3292-3296, 1980
- 16) Flower, R. J. and Blackwell, G. J. : Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature*, 278 : 456-459, 1979
- 17) Blackwell, G. J., Carnuccio, R., Di Rosa, M., Flower, R. J., Parente, L. and Persico, P. : Macrocortin : a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature*, 287 : 147-149, 1980
- 18) Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatosubramanian, K., Solomon, D. and Axelrod, J. : A phospholipase A<sub>2</sub> inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77 : 2533-2536, 1980
- 19) Hirata, F., Carmine, R. D., Nelson, C. A., Axelrod, J., Schiffmann, E., Warabi, A., De Blas, A. L., Nirenberg, M., Manganiello, V., Vaughan M., Kumagai, S., Green, I., Decker, J. and Steinberg, A. D. : Presence of autoantibody for phospholipase inhibitory protein, lipomodulin, in patients with rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 78 : 3190-3194, 1981
- 20) Hamberg, M., Svensson, J., Wakabayashi, T. and Samuelsson, B. : Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxide that cause platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 71 : 345-349, 1974
- 21) Lands, W. E. M. : The biosynthesis and metabolism of prostaglandins. *Ann Rev Physiol*, 41 : 633-652, 1979
- 22) Samuelsson, B. : On the incorporation of oxygen in the conversion of 8,11,14-eicosatrienoic acid to prostaglandin E<sub>1</sub>. *J Am Chem Soc*, 87 : 3011-3013, 1965
- 23) Lee, S. C. and Levine, L. : Prostaglandin metabolism. *J Biol Chem*, 249 : 1369-1375, 1975
- 24) Hamberg, M., Svensson, J. and Samuelsson, B. : Prostaglandin endoperoxides. A new concept concerning the mode of action of release of prostaglandins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 71 : 3824-3828, 1974
- 25) Ullrich, V., Castle, L. and Weber, P. : Spectral evidence for the cytochrome P450 nature of prostacyclin synthetase. *Biochem Pharmacol*, 30 : 2033-2036, 1981
- 26) Hansen, H. S. : 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Prostaglandins*, 12 : 647-679, 1976
- 27) Nugteren, D. H. : Arachidonate lipoxygenase in blood platelets. *Biochim Biophys Acta*, 380 : 299-307, 1975
- 28) Morris, H. R., Taylor, G. W., Piper, P. J. and Tippin, J. R. : Structure of slow-reacting substance of anaphylaxis from guinea-pig. *Nature*, 285 : 104-106, 1980
- 29) Rådmark, O., Malmsten, C. and Samuelsson, B. : Leukotriene A. *J Biol Chem*, 255 : 11828-11831, 1980
- 30) Jakschik, B. A., Harper, T. and Murphy, R. C. : Leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> formation by particulate enzymes. *J Biol Chem*, 257 : 5346-5349, 1980
- 31) Anderson, M. E., Allison, D. and Meister, A. : Interconversion of leukotrienes catalyzed by purified  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase : Concomitant formation of leukotriene D<sub>4</sub> and  $\gamma$ -glutamyl amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79 : 1088-1091, 1982
- 32) Lee, C. W., Lewis, R. A., Corey, E. J. and Austen, K. F. : Conversion of leukotriene D<sub>4</sub> to leukotriene E<sub>4</sub> by a dipeptidase released from the specific granule of human polymorphonuclear leucocytes. *Immunology*, 48 : 27-35, 1983
- 33) Bryant, R. W., Bailey, J. M., Schwewe, T. and Rapoport, S. M. : Positional specificity of a reticulocyte lipoxygenase. *J Biol Chem*, 257 : 6050-6072, 1982
- 34) Narumiya, S., Solmon, J. A., Cottee, F. H., Weatherley, B. C. and Flower, R. J. : Arachidonic acid 15-lipoxygenase from rabbit peritoneal polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem*



256 : 9583-9592, 1981

- 35) Lundberg, U., Rådmark, O., Malmsten, C. and Samuelsson, B. : Transformation of 15-hydroperoxy 5,9,11,13-eicosatetraenoic acid into novel leukotrienes. *FEBS Lett*, 126 : 127-132, 1981
- 36) Abdel-Halim, M.S., Hamberg, M., Sjöquist, B. and Anggard, E. : Identification of prostaglandin D<sub>2</sub> as a major prostaglandin in homogenates of rat brain. *Prostaglandins*, 14 : 633-643, 1977
- 37) Sun, F.F., Chapman, J.P. and Mcquire, J.C. : Metabolism of prostaglandin endoperoxide in animal tissues. *Prostaglandins*, 14 : 1055-1074, 1977
- 38) Shimizu, T., Yamamoto, S. and Hayaishi, O. : Purification and properties of prostaglandin D synthetase from rat brain. *J Biol Chem*. 254 : 5222-5228, 1979
- 39) Watanabe, K., Shimizu, T., Iguchi, S., Watatsuka, H., Hayashi, M. and Hayaishi, O. : An NADP-linked prostaglandin D dehydrogenase in swine brain. *J Biol Chem*, 255 : 1779-1782, 1980
- 40) Shimizu, T., Yamashita, A. and Hayaishi, O. : Specific binding of prostaglandin D<sub>2</sub> to rat brain synaptic membrane. *J Biol Chem*, 257 : 13570-13575, 1982
- 41) Försterman, U., Heldt, R., Knappin, F. and Hertting, G. : Potential anticonvulsive properties of endogenous prostaglandins formed, in mouse brain. *Brain Res*. 240 : 303-310, 1982
- 42) Berchtold-Kanz, E., Auhut, H., Heldt, R., Neufang, B. and Hertting, G. : Regional distribution of arachidonic acid metabolites in rat brain following convulsive stimuli. *Prostaglandins*, 22 : 65-79, 1981
- 43) Ueno, R., Ishikawa, Y., Nakayama, T. and Hayaishi, O. : Prostaglandin D<sub>2</sub> induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 109 : 576-579, 1982
- 44) Ueno, R., Narumiya, S., Ogorochi, T., Nakayama, T., Ishikawa, Y. and Hayaishi, O. : Role of prostaglandin D<sub>2</sub> and the hypothermia of rat caused by bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79 : 6093-6097, 1982
- 45) Kinoshita, F., Nakai, Y., Katakami, H., Imura, H., Shimizu, T. and Hayaishi, O. : Suppressive effect of prostaglandin (PG) D<sub>2</sub> on pulsatile luteinizing hormone release in conscious castrated rats. *Endocrinology*, 110 : 2207-2209, 1982
- 46) Fitzpatrick, F.A. and Stringfellow, D.A. : Prostaglandin D<sub>2</sub> formation by malignant melanoma cells correlated inversely with cellular metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76 : 1765-1769, 1979
- 47) Fukushima, M., Kato, T., Ueda, R., Ota, K., Narumiya, S. and Hayaishi, O. : Prostaglandin D<sub>2</sub>, a potential antineoplastic agent. *Biochem Biophys Res Commun*, 105 : 956-964, 1982
- 48) Shimizu, T., Mizuno, N., Amano, T. and Hayaishi, O. : Prostaglandin D<sub>2</sub>, a neuromodulator. *Proc Natl Acad Sci USA*, 76 : 6231-6234, 1979
- 49) Kondo, K., Shimizu, T. and Hayaishi, O. : Effects of prostaglandin D<sub>2</sub> on membrane potential in neuroblastoma X glioma hybrid cells as determined with a cationic dye. *Biochem Biophys Res Commun*, 98 : 648-655, 1981
- 50) Wasserman, M.A., DuCharme, D.W., Griffin, R.L., DeGraaf, G.L. and Robinson, F. G. : Bronchopulmonary and cardiovascular effects of prostaglandin D<sub>2</sub> in the dog. *Prostaglandins*, 13 : 255-269, 1977
- 51) Hayaishi, O., Watanabe, T., Narumiya, S. and Shimizu, T. : Anti-thrombotic actions of prostaglandins : Different roles of prostacyclin and prostaglandin D<sub>2</sub>. In : *The Abstracts of the 8th International Congress of Pharmacology*, pp. 73-74, Tokyo, 1981

(60. 3. 2 受稿)