

Title	炎症発現時におけるProstaglandinsの役割に関する研究
Author(s)	小森谷, 恵司
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32976
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	小 森 谷 憲 司
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 1 7 3 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 2 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	炎症発現時における Prostaglandins の役割に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 岩田平太郎 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 鎌田 皎 教授 青沼 繁

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

PGE をはじめとする E 系プロスタグランジン(PG)は、炎症の発現とともに炎症巣に遊離し、血管透過性、発痛、発熱および骨溶解などの炎症の種々の過程に関与していることが知られている¹⁾。また、実験炎症モデルにおいて PGE はカラゲニン、デキストラン、ヒスタミン、substance P もしくはブラディキニンによる血管透過性を亢進することが報告されている²⁾。

PGI₂は、1976年に Vane³⁾らによって発見された新規な PG 誘導体で、アラキドン酸より PGH₂を経て生成し PGE₁に比較して強力な血小坂凝集抑制作用を有し、その生成は血管上皮細胞、胃の基底部、胎盤、心臓などで証明されている。PGI₂の代謝物である 6-keto PGF_{1α}のは、カラゲニン肉芽腫で産生されることが鶴藤ら⁴⁾により、またマクロファージの炎症刺激によっても生成されることが Humes ら⁵⁾により明らかにされ、一方、PGI₂様物質が fibroblast で産生されることが報告され⁶⁾、炎症過程における PGI₂の役割が示唆されつつある。

ところで、炎症発現時に PG 生合成を調節することは生体防禦の上から合目的であると考えられる。最近、Saeed ら⁷⁾は血漿 fraction IV に PG 生合成阻害活性を認め、この分画がステロイド剤で増加すること、抗アジェバンド関節炎作用を有することを示した。また、Deby ら⁸⁾は、ターベンチン処置でハプトグロビン(Hp)の増加したウサギにアラキドン酸による頸動脈圧の増加に対して抵抗性が認められることにより PG 生合成に対する Hp の役割を示唆した。

炎症発現時の PG の役割を検討する目的で、新規アラキドン酸代謝物 PGI₂の炎症におよぼす影響および炎症時の血中に PG 生合成を調節する因子が存在するか否かを検討するとともに、PG 生合成に

関与することが知られている活性酸素を生ずる系を用いて起炎性の有無を併せて検討した。

本 論

第1章 PGI₂の急性炎症におよぼす影響

PGI₂ (0.1μg) は、単独では起炎作用を示さないにもかかわらず起炎剤との同時投与によりラットのカラゲニン足蹠浮腫を著明に増強した。この作用は同用量のPGE₁より弱いものであった。浮腫増強作用は炎症の初期相に強く、かつ、非ステロイド剤、ステロイド剤で影響を受けないにもかかわらず抗ヒスタミン剤であるdiphenhydramineで完全に抑制された。

血管透過性試験において、PGI₂ (2.5×10⁻¹⁰mole) は色素漏出作用を示さないが、同用量のPGE₁は著明な作用を示した。PGI₂は、5-hydroxytryptamine、ブラダイキニン、ヒスタミンによる血管透過性を亢進したが、特に、ヒスタミンに対してその作用は著明なものであった。

PGI₂は炎症巣に遊離してヒスタミンによって惹起される炎症に対して、ヒスタミンの作用を増強することによって炎症に関与することが示唆された。

第2章 炎症ラット血漿とハプトグロビンのプロスタグランティン生合成抑制作用

牛精のうマイクロゾームによるアラキドン酸からのPGE₂生成に対するラット血漿を検討したところ、急性炎症(カラゲニン浮腫)ラット血漿に著明なPG生合成抑制作用が認められた。活性は、カラゲニン投与24, 48hrに認められたが、浮腫がほぼピークとなる3hrでは認められなかった。同様の抑制作用が慢性炎症(アジュバント関節炎)のラット血漿についても観察された。また、このPG生合成抑制活性は95℃, 10minの熱処理で完全に失活した。

急性および慢性炎症時の血漿にPG生合成抑制活性が認められたことから、最近、生体内PG生合成阻害物質として考えられているハプトグロビン(Hp)について炎症時の変動を検討した。

血漿Hpは、急性炎症では起炎刺激後3hrでは変化しないが24hr後に約3倍の著明な増加を示した。また、慢性炎症においても、1日と7日以降にピークを有する二相性の増加が観察された。この増加に対して非ステロイド剤、ステロイド剤はともに抗浮腫または抗関節炎作用ほどに著明な作用を示さなかった。

また、Hp生合成に対して抑制作用を示したが、その濃度は同程度の抑制作用を示す炎症ラット血漿中に含まれるHp濃度より高いものであった。

急性および慢性炎症時にPG生合成抑制因子が生成すること、かつ、ある時期にHpが増加することを認めた。このPG生合成抑制因子は、Hpのみでは説明できないことが明らかになった。

第3章 Xanthine oxidaseによるラット足蹠浮腫、活性酸素の関与

活性酸素は、PG生合成に関与するとともに蛋白変性、ライソゾーム酵素の遊離を引き起こし実験炎症やリウマチの発症に関与することが知られている⁹⁾

Xanthine oxidase(XOD)はhypoxanthine(HPX)を尿酸に代謝する酵素であるが、この反応過程でO₂⁻, OHなどの活性酸素を生成する¹⁰⁾。XOD-HPXの反応系を活性酸素発生のモデルシステムとして起炎作用の有無を検討した。

XOD-HPXのラット足蹠皮下投与によって著明な浮腫が生じた。この浮腫は、20minより認められ

3 hr まで持続した。酵素の熱処理、酵素無添加、XOD 阻害剤(allopurinol) 添加で、浮腫は著明に減弱し起炎作用は酵素反応に依存するものと考えられた。また、superoxide dismutase(SOD), catalase の添加によっても抑制され、浮腫の生成に活性酸素が関与することが示唆された。

一方、XOD-HPX により惹起された浮腫は、抗ヒスタミン剤(diphenhydramine), 抗アレルギー剤(cromoglycate), 抗酸化剤(BHT) および非ステロイド剤(indomethacin) の前処置で著明に抑制された。抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤が起炎作用に著明な影響を示したことから、ラット腹腔肥満細胞におよぼす XOD-HPX の影響を検討したところ、ヒスタミン遊離作用が認められ、この作用も起炎作用と同様に酵素反応に依存することが明らかになった。

XOD-HPX によるヒスタミン遊離は catalase, benzoquinone で抑制されたが SOD で影響を受けず、 H_2O_2 の関与が示唆された。このため、 H_2O_2 のヒスタミン遊離におよぼす影響を検討した結果、0.1mM 前後で著明なヒスタミン遊離がみられた。この遊離作用は、XOD-HPX によるものと同様にヒスタミンに特異的で、 Ca^{2+} , glucose 要求性であり、かつ c-AMP で影響されず colchicine で著明に抑制された。これらの結果から、XOD-HPX の酵素反応で生成した H_2O_2 がヒスタミン遊離作用を示すことが明らかになった。

H_2O_2 またはヒスタミンの単独皮下投与では著明な浮腫は生じない。そのため、XOD-HPX によって生成する浮腫には、 $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , OH などの活性酸素が共同的に働いているものと考えられた。

結 論

PGI_2 に顕著な急性炎症亢進作用を認め、その機作としてヒスタミンによる血管透過性に対して相乗作用を示すことを明らかにした。一方、急性および慢性炎症時に PG 生合成を抑制する熱処理に対して不安定で炎症刺激後直ちに生成しない因子を認めた。血漿 Hp も PG 生合成抑制因子とほぼ同時に増加し、かつ PG 生合成を抑制するが阻害濃度は同程度の抑制作用を示す起炎動物の血漿中に含まれる Hp より高いものであった。このため、炎症動物血漿中の PG 生合成抑制因子を Hp 単独で説明し得ないことが明らかになった。

一方、活性酸素を発生する XOD-HPX の酵素反応が起炎性を示すことを認めた。その作用機作の一部として、酵素反応により生成した H_2O_2 により肥満細胞からヒスタミン遊離が起こることを明らかにした。

炎症発現時に以上の様な機作で遊離したヒスタミンと PG が相乗的に起炎作用を示し、生体は内因性因子を介して PG 生合成を調節して防禦反応を示していると考えられる。

- 1) Vane, J. R., in: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* (Eds. Samuelsson, B. and Paoletti, R.), p. 791, Raven Press (1976).
- 2) Williams, T. J. and Morley, J., *Nature*, **246**, 215 (1973).
- 3) Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S. and Vane, J. R., *Nature*, **263**, 663 (1976).
- 4) Chang, W. C., Murota, S., Matsuo, M. and Tsurufuji, S., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **72**, 1259 (1976).
- 5) Humes, J. L., Bonney, R. J., Pelus, L., Dahlgren, M. E., Sadowski, S. J., Kuehl, Jr. F. A. and Davies, P., *Nature*, **269**, 149 (1977).
- 6) Claesson, H., Langred, J. and Hammarström, S., *FEBS Lett.*, **81**, 415 (1977).
- 7) Saeed, S. A., McDonald-Gibson, W. J., Cuthbert, J., Copas, J. L., Schneider, C., Gardiner, P. J., Butt, N. M. and Collier, H. O. J., *Nature*, **270**, 32 (1977).
- 8) Deby, C., Caneghem, P. V. and Bacq, Z. M., *Biochem. Pharmac.*, **27**, 613 (1978).
- 9) Oyanagui, Y., *Biochem. Pharmac.*, **25**, 1465 (1976).
- 10) Kellog, E. W. III. and Fridovich, I., *J. Biol. Chem.*, **252**, 6721 (1977).

論文の審査結果の要旨

本論は炎症発現における Prostaglandin I₂の役割ならびに Prostaglandin 生合成調節機構に関し研究を行なったもので薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。