

## 教育講演

## プロスタグランジン研究最近の知見

## —生殖生理を中心として—

東京大学助教授 佐藤和雄

プロスタグランディン(PG), この強力な生理活性物質についての知見は, ここ数年指数函数的に増加しているが, その本態解明には道遠く未だ群盲の象を評するの域を出てはいない. 多くの発明発見が偶然と, それを見逃がさない細心な観察眼によつて行われたようにPGの発見も例外ではなく, 1930年米国の二人の産婦人科医 Kurzrock と Lieb の人工受精時子宮から精液が圧しもどされるとの観察が, その発見の動機となつている. この事実から精液中に平滑筋刺激物質の存在が推定され, 1935年 von Euler と Goldblatt は独立に精液から平滑筋刺激物質を抽出し, prostata から産生される物質と考え prostaglandin と名付けた. しかし後にPGは精のう腺で生合成されることが, Bergström によつて発見され, その構造も決定された. その後研究は進み, Samuelsson 等による PG endoperoxide, thromboxane 更に Vane による  $PGI_2$  の発見によつて PG 研究の breakthrough がもたらされ, PG が細胞の調節因子としての地位を確立し, 昨年 (1982年) に Bergström, Samuelsson Vane の三教授に Nobel 医学生理学賞が授与された.

## I. PG の化学および生体内分布

PG は炭素数20コのモノカルボン酸であり, プロスタン酸骨格という5員環と  $\alpha$ ,  $\omega$  の2本の側鎖から成る特有の化学構造をもっている. PGA から I までの9種類が発見され, トロンボキサンを加えた10種類が PG family と呼ばれている.

生体内分布はほとんど全ての組織に存在するが特に生殖生理に関係する部位に多く, なかでも発見が精液からであつたため精液中には大量のPGが含まれている. しかしその生理学的意義は現在明らかにされていないが, コオロギのような昆虫の精液にも存在するとの報告から生殖生理にとつて重要なものであることは疑いない.

このようにPGは多くの組織に存在するが, 最近では各組織で産生されるPGの種類に特異性があることが明らかにされてきた. この各組織によつて異なるPGが, それぞれ特異作用を発揮する可能性を示唆し

ている.

## II. PG の生合成

PG の生合成経路はまず細胞形質膜に存在する PE, PI, PC などの磷脂質からフォスホリパーゼによつて, アラキドン酸などの, 通常2重結合をそれぞれ3, 4, 5コもつ3種類の不飽和脂肪酸が遊離され, それらが前駆体となりシクロオキシゲナーゼによつて酸素添加が行われて  $PGG_2$ ,  $H$  などの PG endoperoxide となり, 次いで各種のシンテターゼが働いて PG E, F, D,  $I_2$ ,  $TXA_2$  などに転換されるが, なかでも  $PGI_2$ ,  $TXA_2$  が特に注目されている.  $PGI_2$  は強力な血小板凝集抑制作用をもち, 血管壁のミクロソーム内の  $PGI$  シンテターゼによつて生成され, 血管内血液凝固阻因子として働いている. この物質は不安定で半減期が10分で非酵素的に 6-keto  $PGF_{1\alpha}$  に転換され不活性となる. また  $TXA_2$  は  $PGI_2$  と全く異なり, 強力な血小板凝集作用をもち血小板内の TX シンテターゼによつて生成され, 血液凝固因子として働いている. この物質は非常に不安定で半減期約10秒で,  $TXB_2$  に変化する. それ故  $TXA_2$  は現在化学的物質として単離されてはいない. アラキドン酸はPGだけではなく炎症に非常に関係の深い別の物質に転換されることが最近明らかにされた. それはアナフィラキシーショック時や喘息患者の血液中に発見されていた平滑筋をゆつくり収縮させる物質として知られる slow reacting substance of anaphylaxis (略して SRS-A) と呼ばれる物質で, アラキドン酸から酸素添加酵素であるリポキシゲナーゼによつて生成されることが発見された. リポキシゲナーゼには3種類あり, そのうちの5-リポキシゲナーゼによつて触媒される経路で作られ, 現在白血球によつて生合成される2重結合を3つもつた物質という意味からロイコトリエン (LT) と命名され,  $LT A$  から  $E$  まで知られ, SRS-A はそのうちの  $LTC_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$  といわれている. このようにPGおよびLTはアラキドン酸から生合成され, アラキドン酸から滝が流れ落ちるように反応が進むことからアラキドン酸カスケードと名付けられている.

PG  $G_2$  の生成される反応機構はまずアラキドン酸の13位の炭素から水素原子がはずれることから反応が始まり、11位の炭素が活性化されてそこに酸素分子が添加され、次いで更に15位の炭素も活性化されて、もう一分子の酸素が添加され PG  $G_2$  となる。これらの反応に与る酵素は酸素添加をする脂肪酸シクロオキシゲナーゼ、次いで15位の過酸化構造を還元するヒドロペルオキシダーゼが関係している。これら両酵素は常に共存し可溶性によつても分離することは出来ない。PG  $G_2$ ,  $H_2$  は不安定で常温では半減期は5分である。

### III. シクロオキシゲナーゼの局在

シクロオキシゲナーゼの局在を調べるためにシクロオキシゲナーゼの特異的抗体を作製し、蛍光抗体、酵素抗体法によつて検討した。幼若ラット過排卵時の顆粒膜細胞のシクロオキシゲナーゼは蛍光抗体法、酵素抗体法によると全てではなく一部の顆粒膜細胞に存在が認められ、顆粒膜細胞に PG 産生に関して heterogeneity があることを示している。電顕による検索では顆粒膜細胞の細胞膜上に抗原性の存在が認められた。シクロオキシゲナーゼの構造は Smith らによるとシクロオキシゲナーゼは形質膜から突出し、catalytic な部分と antigenic な部分とから構成されていることが報告されている。

### IV. PG 産生の調節機構

抗炎症剤として glucocorticoid が用いられるが、その作用として glucocorticoid によつて誘導される蛋白が phospholipase の活性を阻害し、アラキドン酸の遊離を抑制することにあるといわれている。その蛋白は分子量40,000の glycoprotein で lipomodulin と名付けられた。

この抑制機構の解除は何らかの機構が働いて細胞内に  $Ca^{2+}$  が流入し protein kinase A が働き、lipomodulin が磷酸化されると、この抑制はとれ、アラキドン酸などの前駆体が再び供給されるようになる。

PG 産生はシクロオキシゲナーゼ活性の変化によつても調節される。PMS で成熟したラット卵胞の器官培養で hCG を働かせると用量反応的に PG 産生が増加する。その機構は puromycin, actinomycin D の添

加で阻害されることから hCG による PG 産生促進に蛋白合成が関与していることが示唆される。そこでシクロオキシゲナーゼの誘導を確かめるために hCG 投与6時間後のラット卵巣から m-RNA を抽出し、それを cell free translation 系で template させたところシクロオキシゲナーゼ抗体と反応する蛋白の合成が認められ、hCG による卵胞でのシクロオキシゲナーゼの誘導が証明された。

### V. PG 生合成阻害剤

ステロイド系抗炎症剤はフォスフォリパーゼを、アスピリン, indomethacin など非ステロイド系のはシクロオキシゲナーゼ活性を阻害する。アスピリンはシクロオキシゲナーゼのセリン残基をアセチル化することによつて、不可逆的阻害剤として働く。

### VI. PG の作用機序

PG は autacoid の一種で局所ホルモンとしてレセプターを介して働く。PG レセプターは細胞膜表面にあり、なかでも PGE レセプターは adenylate cyclase 系と結合している。

### VII. PG の生理作用

PG の生理作用は極めて多彩で、なかでも炎症、血液凝固、腎機能、呼吸機能、生殖生理など多くの生命維持に関わる生理現象に関係している。これら PG のなかでも  $PGI_2$  と  $TXA_2$  は全く相反する作用をもち両者の陰陽的バランスが生命現象に重要な役割を演じていることが明らかになってきた。 $PGI_2$  は血小板凝集阻止、血管平滑筋弛緩作用をもち、 $TXA_2$  はその反対で、もし両者のバランスが一方に傾けば何らかの病態が発症する。例えば  $PGI_2$  が過剰となると出血傾向や Bartter 症候群が、 $TXA_2$  に傾けば動脈硬化、狭心症、ショックなどが起きる。

生殖生理への PG の関与は女性では排卵、黄体退縮、妊娠、分娩などほとんどの生殖生理現象に PG が関与している。

PG の臨床応用は可能性は大きい。現在まだ作用時間、副作用の点で産科関係、Buerger 氏病への応用以外実用化の域には達しておらず、今後の発展が期待されている。