

戠

#213

(エ) イコサノイド

―プロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、ロイコトリエン―

https://l-hospitalier.github.io 2019.11

<mark>【イコサン】icosane^{*1}は炭素数 20 の飽和</mark> 炭化水素(直鎖アルカン、二重結合を持 ↑ アラキドン酸 たない)。 イコサノイドは $イコサン酸^{*2}$ (アラキドン酸、炭素数 20 で不飽和結合 4 と カルボキシ基を持つカルボン酸)を骨格に持つ生理活性物質で、脂肪酸のメチル末端(上 図左端、最後なのでギリシャ語のω位)から6番目の炭素ー炭素結合(上図赤丸)に2 重結合を持つω-6脂肪酸(= n-6脂肪酸)。 ヒトはω-3、ω-6脂肪酸を合成できない ので ω -6のリノール酸と ω -3の α リノレン酸を食餌として摂取する必要がある(ω 3 脂肪酸)^{∗3}。 通常の食事では不足しないが ⅣH では必ず脂肪製剤を加える(全カロリ 一の 1~2%)。 ω -6は植物油に ω -3は魚油に多く含まれ、鬱病は ω -3が少ない*4。 ω -6 リノール酸過剰摂取は大腸癌、アレルギー、心血管障害の原因。 - 3 摂取は産後鬱病改善、癌や攻撃性減少の効果がある。 **【アラキ ドン酸カスケード** リノール酸から作られるアラキドン酸はシ クロオキシゲナーゼ (COX) によりプロスタ 阻害 膜リン脂質 NSAIDs グランジン H2 になりプロ ↓ ← ホスホリパーゼA₂ 阻害 プロスタグランジンH2 アラキドン酸 スタサイクリン PGI、 シクロオキシゲナ ーゼ(COX)

5-HPETE

LTA₄

LTC₄

Ţ

LTD₄

LTE₄

LTF₄

PGD,

PGE₂

PGG₂

PGH₂

 $PGF_{2\alpha}$

 TXA_2

PGI₂

プロスタサイクリン合成酵素 トロンボキサンA2 (TxA2) (PGI2) (プロスタサイクリン受容体)

ロンボキサン合成酵素 トロンボキサン TX になる(血小板に対す る作用は#59、#60 5-HETE 5-リポ 参照)。 キシゲナーゼ:LvX LTB₄ はアラキドン酸に酸

(トロンボキサン受容体) 素残基*5 を導入してロ イコトリエンを生成。<mark>【ロイコ</mark>

因ともなる。 LTA4、LTB4、LTC4、LTD4、LTE4、LTF4

<mark>トリエン】</mark>は炎症を起こし血管拡張、透過性亢進、白血 球の誘引、気管支平滑筋の収縮をおこし気管支喘息の原 (ロイコトリエン F4) などあり、最初に発見されたのは

LTC4 (Feldberg & Kellaway 1940)。 ほぼ全ての白血球はリポキシゲナーゼ経路を持 ち、ロイコトリエンは遅発性アレルギー反応と炎症を起こし、白血球を局所に誘引する。 ロイコトリエンはシスティンを持ちシスティニルロイコトリエンと呼ばれ、気管支平滑 筋細胞上に CysLT1 と CysLT2 受容体がある。 気管支喘息に対するロイコトリエン阻 害剤は ①5-リポキシゲナーゼを阻害、ロイコリエン合成阻害により喘息を治療するジ ロートンなど ②気管支の CysLT1 受容体にロイコトリエンと競合的に結合、喘息を抑 えるモンテルカストなど**2**種類ある。【**副腎皮質ホルモン**】はコレステロールから誘導 される構造上、疎水性のステロイド骨格と親水性のヒドロキシ基やカルボキシル基の両 方を持つ両親媒性で細胞膜を容易に通過して細胞内に入り【抗炎症作用】としてグルコ コルチコイド受容体 alucocorticoid receptor α: Gra を介して抗炎症性蛋白リポコルチン を産生。 リポコルチン、あるいはステロイドが直接、フォスホリパーゼ A2: PLA2 を 阻害してアラキドン酸の生成阻害。さらに【免疫抑制作用】として各種サイトカイン、 IL1、IL2 の産生阻害、Th0 (ナイーブ T 細胞) が Th1 や CD8⁺の NK 細胞への分化の阻 害、マクロファージの貪食能や IL-1,6.8 の起こす炎症を阻止する。 【NSAIDs】はシク ロオキシゲナーゼ: COX を阻害、アラキドン酸からプロスタグランジン: PG への変換 を阻止して抗炎症作用を発揮。 PG には胃粘膜保護作用や腎血管拡張作用もあり、こ の働きの阻害による胃潰瘍や腎不全などの副作用もある。

*¹IUPAC(International union of pure & applied chemistry)の名称がエイコサンからイコサンに変更されたのでイコサ ノイドを使用。*2飽和脂肪酸はアラキジン酸。 *3 植物にアラキドン酸は含まれない。 ヒトは植物のリノール酸からア ラキドン酸を合成できるが、猫などはできないので動物性脂肪が必要。*4 ω3 摂取は DHA、EPA を増加させ、鬱病の 深刻さと赤血球中のリン脂質のω3/ω6 比率の間に有意な相関あり。*5右下図赤丸がロイコトリエンで導入の酸素残基。