

感

対

(エ) イコサノイドとアラキドン酸カスケード

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 2020.2

染

<mark>【イコサン】</mark>icosane^{*1} は炭素数 20 の飽 和炭化水素(直鎖アルカン、二重結合を ↑ アラキドン酸 持たない)。 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)

ステロイド

NSAIDs

阻害

ーゼ(COX)

 TXA_2

PGI₂

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 (必須脂肪酸*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 カロリーの $1\sim 2\%$)。 $\omega-6$ は植物油に $\omega-3$ は魚油に多く含まれ、鬱病は $\omega-3$ が少な 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。 ω-3 摂

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 アラキドン酸 キシゲナーゼ (COX) によ りプロスタグランジン 阻害 膜リン脂質 識 H2 になりプロスタサイク ▲ ホスホリパーゼAっ アラキドン酸 リン PGI、トロンボキサ プロスタグランジンH2 シクロオキシゲナ プロスタサイクリン合成酵素 ン **TX** になる(血小 ロンボキサン合成酵素 PGG₂ 5-HPETE 板に対する作用は #59、#60 参照)。 5 LTA₄ 5-HETE PGH₂ -リポキシゲナー PGD₂ ゼ:LvX はアラキド LTB₄ LTC₄ (PGI2) ン酸に**酸素残基*5**を Ţ PGE₂ 導入してロイコトリエ LTD₄ $PGF_{2\alpha}$ 血小板凝集抑制 血小板凝集促進 ンを生成。【ロイコトリエン】

#228

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因となる。 LTA4、LTB4、LTC4、LTD4、LTE4、LTF4 (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。<mark>【副腎皮質ホルモン】</mark>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 glucocorticoid receptor α: Gra を介して抗炎症性蛋白リポコルチンを産生。 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**、I**L2** の産生 阻害、ThO(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。

LTE₄

LTF₄

*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食が必要。*4ω3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。