

—総説—

## アレルギー疾患における脂質メディエーターの役割 —アレルギー疾患治療薬の標的分子として—

永井博弐

**要約：**多くの脂質メディエーターはアレルギーなど炎症性疾患の発症に関与することがよく知られている。しかし、近年、ある種の脂質メディエーターには炎症を終焉させ、炎症の終息に大きな役割を有することが明らかにされた。このような抗炎症性脂質メディエーターの発見は炎症の病態や治療薬の開発に新しい局面を開くものとして注目されている。すなわち、我々の研究室ではこれまでに、プロスタグランジン(PG)受容体遺伝子欠損マウスや5-リポキシゲナーゼ(LO)欠損マウスを用いた研究から、PGD<sub>2</sub>およびロイコトリエン類にアレルギー発症因子としての意義を見出し、同時にPGE<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>にはアレルギー発症制御因子としての役割があることを明らかにしてきた。加えて、最近の研究ではLO系産物のリポキシンおよびオメガ3から産生されるレゾルビンに炎症終焉物質としての意義が見出され、脂質メディエーターはアレルギー発症の促進因子と抑制因子が同時に病態時に産生され、病勢や病気の進展に関与する可能性が示されている。さらに、脂質メディエーターにかかわる代謝酵素、受容体などの遺伝子が脂質メディエーターに関わる薬物の薬効に影響することが最近の研究から次第に明らかにされ、脂質メディエーターはアレルギー疾患治療薬のファーマコゲノミックスの標的分子としても注目を集めている。本稿では、これまでの我々の知見と最近の報告についてまとめて述べる。

**索引用語：**脂質メディエーター、プロスタグランジン、レゾルビン、リポキシン、パーソナル医療

## The role of lipid mediators in allergic reaction — As a target molecule for drug discovery

Hiroichi NAGAI

**Abstract:** The purpose of this review is to summarize the role of lipid mediators in allergic inflammation and to understand the value of lipid, as a target molecule for anti-allergic drugs. PGD<sub>2</sub> is the major PG product produced by the cyclooxygenase pathway in mast cells during an allergic reaction. Our findings, in addition to others, indicated that PGD<sub>2</sub> is a potent allergic inflammatory mediator and must be a target molecule of anti-allergic agents. Concerning the role of PGE<sub>2</sub> in allergic inflammation, conflicting results have been reported. Many investigators have suggested an individual role for each PGE<sub>2</sub> receptor, EP1, EP2, EP3 and EP4 in allergic reactions. Our results indicated the protective action of PGE<sub>2</sub> on an allergic reaction via EP3. These findings indicated the value of EP3 agonists as an anti-allergic agent. In addition, some investigators, including us reported that PGI<sub>2</sub> plays an important role in the protection from allergic reaction. However, the efficacy of PGI<sub>2</sub> analogue as an anti-allergic agent has not yet been fully investigated. In addition to our findings, some recent investigators have shown the protective role of lipoxin and resolvin in allergic inflammation. In this review, the role of PGs in allergic inflammation is summarized and the value of PGs and other lipid mediators as a target molecule for developing a new anti-allergic agent will be discussed.

**Keyphrases:** bronchial asthma, goal of pharmacotherapy, treatment guideline, polymorphism in a gene

### 1. はじめに

脂質はタンパクおよび糖質とともに生体の主要な構成成分である。又、その語源の定義は「水や塩類水溶液に

不溶性物質で、脂溶性溶媒に溶解する生体に利用可能な種々の天然物質」とされている。さらに、細胞膜の構成成分である脂質からは、種々の刺激によって生理活性の非常に強いメディエーターが産生される。したがって、細胞膜はそれら脂質メディエーターの貯蔵部位であり、産生されるメディエーターは生理的に重要な意義を有する。

脂質メディエーター（生理活性脂質）としてはアラキドン酸代謝産物、リン脂質とその代謝産物およびステロイドホルモンや脂溶性ビタミンなどが代表的なものである。近年これらの脂質メディエーターの生理活性あるいはシグナル伝達物質としての意義などが活発に研究され明らかにされてきた。さらに最近の遺伝子工学の発達によりその産生経路および受容体などについて多彩な研究が進展し、産生や代謝についての分子的機構が徐々に明らかにされている。

本稿では炎症、特にアレルギー性炎症における脂質メディエーターの意義について最近の新しい展開を筆者の研究室のデータを交えながら紹介する。

## 2. 脂質メディエーター産生酵素とアレルギー

炎症反応は免疫反応と同様、生体にとってもっとも重要な生態防御反応の一種である。従って、炎症反応には多くの物質や細胞が関与し、合目的な反応が進展する。一般にある物質が生体反応の因子としての役割を有するか否かの判定をするには、①その生体反応の場に候補物質の産生経路が存在すること、②候補物質の投与によりその生体反応が再現されること、③候補物質の阻害剤により生体反応が阻害されることなどによって確認される<sup>1)</sup>。現在、特にアレルギー性炎症に関与する脂質メディエーターとして上記の条件を充たすものはプロスタノイド(PG)、ロイコトリエン(LT)、リポキシシン(LX)、レゾルビン(Rv)、血小板活性化因子(PAF)の五種の物質であると思われる。

表1 脂質メディエーター産生酵素遺伝子欠損マウスにおけるアレルギー反応

改変遺伝子	IgE産生	Th2 サイトカイン	好酸球 増多	気道過敏性
c PLA2	ND	?	?	??
COX1KO	??	??	??	??
COX2KO	?	??	?	?
5LO KO	?	?	??	??

cPLA2; 細胞質型ホスホリパーゼA2 COX; シクロオキシゲナーゼ  
5LO; 5リポキシゲナーゼ BLIT; ロイコトリエンB4受容体 KO; 遺伝子欠損

しかし、ここで問題になるのはこれらのメディエーターの中には同じ酵素から産生される二種類のメディエーターでも、それらの作用が相反する場合がしばしば生じることである。したがって、その産生系の上流にある酵素を欠損または阻害して反応がどのように修飾されるかを知

ることは、該当する酵素の病態生理学的意義と同時に阻害剤の開発への可能性を探る上で重要な成績となる。

これらの点を明らかにするために我々を含む多くの研究者がアレルギー性炎症のモデルを確立して研究を行っている<sup>2-7)</sup>。すなわち、我々の研究室を例にとると、これまで研究室では、アレルギー性気道炎症を気道過敏性と気道壁リモデリングにわけ、それぞれのモデル確立し、詳細な検討を行った<sup>8-10)</sup>。そのほか、アトピー性皮膚炎についても、その症状を湿疹様症状と掻痒に分けそれぞれのモデルを確立して検討を行っている<sup>11-13)</sup>。これまでに報告された代表的な脂質メディエーター産生酵素の遺伝子欠損動物を用いたアレルギー反応に及ぼす影響の成績をまとめて表1に示す<sup>14-18)</sup>。

すなわち、ホスホリパーゼA2 (PLA2)は膜のリン脂質からアラキドン酸を切り出し、脂質代謝経路を活性化する。PLA2には現在4種類のもが知られているが、中心となるのは分泌型 PLA2(s-PLA2)と細胞質型 PLA2(c-PLA2)の2種類である。これまでにアレルギー反応における意義についてはc-PLA2の遺伝子欠損マウスを用いた成績が報告されている<sup>14)</sup>。すなわち、遺伝子欠損マウスではアレルギー性炎症反応による気管支喘息様症状が発症しないことが報告されている。c-PLA2に対してs-PLA2の役割については遺伝子欠損マウスの入手が困難なため、十分な検討が行われていなかったが、我々はs-PLA2の阻害剤を用いてその意義についてマウスアトピー性皮膚炎モデルを用いて検討した。その結果、s-PLA2もアレルギー性炎症の発症には大きな役割を果たしていることが明らかされた<sup>19-22)</sup>。

また、シクロオキシゲナーゼ(Cox)系には恒常的に発現しているCOX1と、炎症によって誘導されるCOX2の二種類がある。この2種のCOX遺伝子欠損マウスにおいて、アレルギー反応性気道炎症を発症させると、遺伝子欠損マウスでは野生型マウスに比して好酸球増多および気道過敏性が増悪することが観察された<sup>16, 17)</sup>。このことは、COXの代謝産物であるPGの中には炎症に抑制的に働く分子が存在することを示している。また、この成績は、COX阻害剤である非ステロイド性抗炎症薬によって誘発されるアスピリン喘息の症状に類似している。図1にCOX1および2の阻害剤であるインドメタシンのアレルギー性気道炎症に及ぼす影響の成績を示す。

すなわち、インドメタシンによってTh2サイトカインのIL-4および13の産生は増加し、同時に炎症細胞である好酸球およびリンパ球の気道内への浸潤が増加した。さらに成績には示さないが、このとき、インドメタシンにより明らかに喘息様症状の気道過敏性は亢進した。

このようにPGのなかには抑制的に働く分子がある一方、アレルギーや喘息発作には誘発物質として働く可能性があると考えられるPGがあることも示唆される成績であ

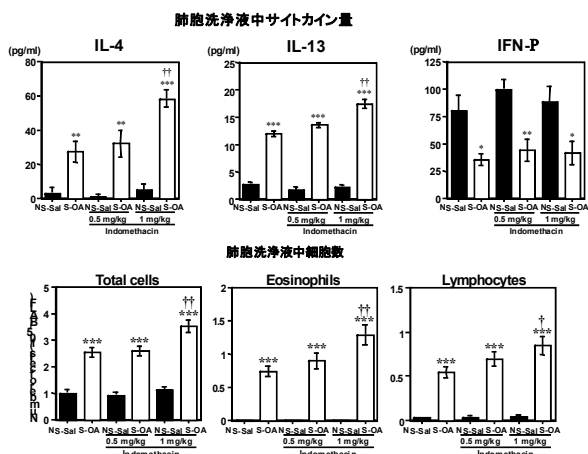


図 1 マウスアレルギー性気道炎症に及ぼすインドメタシンの影響

る。さらにリポキシゲナーゼ (L0) 系について、我々は 5-L0 の遺伝子欠損マウスを用いてその意義を検討した。その結果、5-L0 欠損マウスではアレルギー性喘息様症状はまったく観測されず、その一部の症状はロイコトリエン D4 を吸入することで回復されることから、発症には 5-L0 系産物のうちロイコトリエン D4 に大きな意義があることを見出した<sup>18)</sup>。

これらのことから、あるアレルギーに関連する物質を産生する代謝経路の上流に位置する酵素を阻害すると、下流にアレルギー誘発物質のみが産生される場合は明確な結果が得られるが、下流に多くの物質が産生され、それらの中にアレルギー反応を促進する物質と抑制する物質の両者が含まれる場合、その両者とも産生が抑制されるその総合的な結果として反応が表現される。したがって、促進物質と抑制物質、両者のバランスの異常が、アレルギー発症の病勢や進展に大起案影響を与えるものと考えられる。今後、その詳細なバランス調節機構が明らかにされることは個別医療に結びつく大きな要因となるであろう。

### 3. アレルギー性炎症に促進的に働く脂質メディエーター

PG の多くはこれまで、非アレルギー性炎症の促進的因子として捉えられてきた。したがって、PG 産生酵素の抑制作用を持つ非ステロイド性抗炎症薬の抗炎症作用もこの点に焦点をあわせてその薬理作用が説明されてきた。このような背景から、アレルギー性炎症でも、多くの PG が起炎的な因子として想定された。しかし、その点に関しては我々を含む多くの研究から、それぞれの PG には異なった役割があることが示された。これまで報告されたプロスタノイド受容体遺伝子欠損マウスでのアレルギー性炎症についての成績を表 2 に示す。アレルギー性炎症において促進的に働くことが認められた PG としては、まず第一に PGD<sub>2</sub> があげられる。

表 2 プロスタグランジン受容体遺伝子欠損マウスにおけるアレルギー反応

欠損遺伝子	IgE産生	Th2 サイトカイン	好酸球 増多	気道過敏性	気道壁 リモデリング
DP KO	?	??	??	??	?
EP <sub>1</sub> KO	?	?	?	?	ND
EP <sub>2</sub> KO	?	??	??	?	?
EP <sub>3</sub> KO	?	?	?	?	ND
IP KO	?	??	??	?	??
TP KO	?	ND	?	?	ND

COX: シクロオキシゲナーゼ DP: プロスタグランジンD<sub>2</sub>受容体  
EP<sub>1,2,3,4</sub>: プロスタグランジンE<sub>2</sub>受容体<sub>1,2,3,4</sub>  
IP: プロスタグランジンI<sub>2</sub>受容体 TP: トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体  
KO: 遺伝子欠損

PGD<sub>2</sub> は、肥満細胞からアレルギー反応によって遊離され、アレルギー性炎症との関連が強く示唆される。これまでの研究では、PGD<sub>2</sub> は脳と肥満細胞で異なった酵素で合成されることが明らかにされている<sup>23,24)</sup>。さらに、PGD<sub>2</sub> は、気道平滑筋の収縮作用を示す。我々は、京都大学の成宮周教授との共同研究で、PGD<sub>2</sub> レセプターDP 欠損マウスでのアレルギー反応では好酸球性気道炎症が低下し、気道過敏症も発症しないことを報告した<sup>25)</sup>。その後多くの研究者の広範な研究により、PGD<sub>2</sub> はアレルギー性気道炎症の惹起因子の一つであり、気道過敏性の発症因子となりうるということが明らかにされた。すなわち、独協医大の福田らのグループ<sup>26)</sup>は PGD<sub>2</sub> を吸入させたマウスでは好酸球性炎症が起き、Th2 サイトカイン産生の増加を伴う気道過敏性が亢進することを報告し、PGD<sub>2</sub> は過敏性発症因子としての役割を有するのみならず、更に発症の増強因子としての意義を有することが明らかにされた。さらに近年、PGD<sub>2</sub> には DP 以外のレセプターが存在し、Th2 細胞上に強く発現していることが報告された<sup>27)</sup>。CR-TH2 とよばれるこのレセプターは、Th2 細胞のマーカーの一つとして意味を持つ。しかし、機能については未だ不明な点が多々あり、アレルギー性炎症での役割が解明されることを期待している。

このほか PGF<sub>2α</sub> は気道平滑筋を強く収縮させるが、アレルギー性炎症および気管支喘息における役割は不明である。同様に、トロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) も、気道平滑筋を強く収縮させ、気管支喘息との関連がうかがえる。すなわち、TXA<sub>2</sub> のレセプターTP 遺伝子欠損マウスでは、アレルギー性気道炎症への影響はみられないか、ある条件下では IgE 産生の増強がみられるにもかかわらず、気道過敏性は明らかに抑制された。TP の拮抗薬は、各薬物によって程度の差はあるが、TP 欠損マウスの成績と類似して、気道炎症には影響しないが過敏性は抑制する。この点については臨床的にも喘息患者で確かめられており、TXA<sub>2</sub> は過敏性発症因子の一つと考えられる。

さらに、ロイコトリエンの役割については前述のごとくが産生酵素である 5L0 の遺伝子欠損マウスを用いて検討を行った限り、好酸球増多、気道過敏性の発症因子としての役割を有するようと思われる。しかし、我々のところ

で LTD<sub>4</sub> を吸入させた研究では好酸球増多のみが LTD<sub>4</sub> により発症し、気道過敏性は LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> などと LTB<sub>4</sub> などのおおくのリポキシゲナーゼ産物が複合して発症に関与することが考えられた。このほか、PAF もアレルギー性炎症発症因子の一つであることは多くの研究から明らかにされている<sup>28,29)</sup>。しかし、PAF 受容体欠損あるいは過剰発現マウスを用いた検討では未だアレルギー性炎症についての詳細な報告はされていない。

#### 4. アレルギー性炎症に抑制的に働く脂質メディエーター

これまでの COX 遺伝子欠損マウスでの成績やアスピリンあるいはインドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬の臨床的知見から、COX 代謝産物中にはアレルギー反応を抑制する物質が存在することが想定されていた。我々は前述の成宮教授との PG 受容体遺伝子欠損マウスを用いた研究から、多くの PG の意義について検討し、PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> にはアレルギー性炎症の抑制的 PG としての意義を有するのではないかと考えられる成績を得た<sup>30-32)</sup>。すなわち、我々の研究室では EP<sub>1</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub> の遺伝子欠損マウスを用いてそれぞれの動物でのアレルギー反応を検討したところ、EP<sub>1</sub> および EP<sub>4</sub> 欠損マウスではワイルドタイプの場合とアレルギー反応に大きな差異はみられなかったが、EP<sub>3</sub> 欠損マウスではアレルギー性気道炎症の増強がみられた。さらに、EP<sub>3</sub> の受容体刺激薬はワイルドタイプでのアレルギー反応を強く抑制した。これらのことは PGE<sub>2</sub> は EP<sub>3</sub> 受容体を介してアレルギー反応を制御している可能性を示すものであり、EP<sub>3</sub> 受容体アゴニストは抗アレルギー薬としての可能性が示唆される。

同様な作用は、PGI<sub>2</sub> 受容体の IP 欠損マウスでもみられ、PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> はアレルギー性炎症の抑制因子として働くものと思われた。さらに、PGI<sub>2</sub> は T 細胞、特に Th2 細胞の反応性を抑制することが示唆され、さらに EP<sub>3</sub> は肥満細胞を標的として抑制因子として働く可能性を示す成績が得られている。このように PG の中にはアレルギー反応抑制因子として働く物質が存在することが初めて示された。このような我々の成績を裏付ける同様な成績が最近あいついで報告された。すなわち、Martin ら<sup>33)</sup> は BN ラットを用いた実験的喘息モデルにおいて、PGE<sub>2</sub> の気管内投与により、アレルギー性気道好酸球増多および BALF 中の IL-4、5 およびロイコトリエン量が減少することを報告した。さらに、Jaffar ら<sup>34)</sup> は、マウスの気道炎症モデルを用いた検討で PGI<sub>2</sub> が IL-10 の作用を介して抗炎症作用を示すことを報告した。同様に Parker ら<sup>35)</sup> は、PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> には Th2 細胞の活性化抑制作用があると報告している。このように、PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> はアレルギー性気道炎症の抑制的 PG として働く可能性が示されている。

表3 抗炎症性脂質メディエーター

メディエーター	受容体	細胞	作用
リポキシン (LXA <sub>4</sub> , LXB <sub>4</sub> )	ALX	好酸球、好中球 マクロファージ、 樹状細胞、 気道上皮細胞	多形核白血球遊走阻止 多形核白血球活性化阻害 IL-12産生阻害 マクロファージ貪食 アポトーシス促進 マウス実験的喘息抑制 マウス実験的肺障害抑制
レゾルビン (RvD1, RvE1)	ChemR23	好中球、 マクロファージ 樹状細胞	多形核白血球遊走阻止 多形核白血球活性化阻害 IL-12産生阻害 TNF- $\alpha$ 産生抑制 マウス実験的喘息抑制
プロテクチン (PD1)	—	—	マウス実験的喘息抑制
プレスクワレン- ジフosphate (PSDP)	—	好中球細胞内情報伝達物質	多形核白血球遊走阻止 多形核白血球活性化阻害
プロスタグランジン <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> )	IP	血小板、平滑筋	マウス実験的喘息抑制
プロスタグランジン <sub>E2</sub> (PGE <sub>2</sub> )	EP3	平滑筋、中枢神経系	マウス実験的喘息抑制

しかし、別の研究者は、PGE<sub>2</sub> は IgE 抗体産生に重要な働きをする Th2 細胞からの IL-4 産生を促進し、Th1 細胞からの IFN- $\gamma$  産生を抑制して B 細胞に作用し、IL-4 と LPS 刺激による IgE 産生を増強することを報告している<sup>36)</sup>。この作用は、IgE 産生細胞数の増加、germline C $\epsilon$  mRNA の発現増強、B 細胞内での VDJ の再編成の質的、量的亢進がみられることで明らかにされている。このように、PGE<sub>2</sub> には相反する作用が報告されているが、周知のごとく、PGE<sub>2</sub> には EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub> の四種のレセプターが存在するので、その個々のレセプターの役割を精査しないと、決定的な結論は得られないものと思われる。このほか最近アレルギー性皮膚炎の発症においてトロンボキサン A<sub>2</sub> が抑制性の因子として働く可能性が明らかとなった<sup>37)</sup>。すなわち、トロンボキサン受容体 (TP) 遺伝子欠損マウスに抗原を反復作用させるとアレルギー性皮膚炎は増強し、IgE 産生も増強することが解った。この時の機構を詳細に検討すると、トロンボキサンは抗原刺激後の樹状細胞と T 細胞間の情報伝達の抑制因子として働くことが解った。ただし、このような反応は皮膚でのアレルギー刺激においてみられるが、気道アレルギーにおいては別のメカニズムが存在し、気道アレルギー性炎症では必ずしも TXA<sub>2</sub> は抑制因子とはならないことが明らかとなった。

このように、脂質メディエーターの中にはアレルギー反応に抑制的に働くプロスタノイドが見出されて以来、多くの抑制性脂質メディエーターの研究が始まった。特に、5 および 15 リポキシゲナーゼ (LO) 産物の一種である LXA<sub>4</sub> は、それ自身で強い抗炎症作用を示し、気道過敏性の抑制作用、好酸球増多抑制、Th2 サイトカイン産生抑制、Cys LT 産生抑制に加えて LTC<sub>4</sub> による気道収縮を受容体レベルで抑制することが報告された<sup>38-43)</sup>。このことは 5LO 産物の中にも抑制因子が存在することを示している。LXA<sub>4</sub> の詳細な機序は未だ検討の余地があるが、このような抑制性の因子がアレルギー性炎症の進展に制御的に働くことは新しい発見であり、新しい考え方といえる。

LX は 1984 年に炎症終焉性物質として Perretti ら<sup>44)</sup>

により見出された脂質メディエーターである。構造的にも生理活性も起炎的な PG や LT とは明らかに異なり、抗炎症的な作用を示す。LX は 2 段階の反応を経て産生される。最初、炎症局所の上皮細胞で活性化された 15-リポキシゲナーゼ (15-L0) によりアラキドン酸から 15-ヒドロキシパーオキシエイコサテトラエノイン酸 (15-HpETE) が産生される。その後、炎症刺激により遊走してきた好酸球あるいは好中球の 15-L0 により 15-HpETE から LX が産生される。このほか、LT と同様の活性を持つ epiLX はアスピリンによってアセチル化された COX-2 またはチトクロム p-450 によってアラキドン酸から産生される 15-ヒドロキシエイコサテトラエノイン酸 (15-HETE) を中間体として、その R 体 (光学活性体) に 5-L0 が作用して 15-エピマル LX (15-epiLX) として産生される。

このようにして産生された LX および 15-epiLX は特異的な受容体を介して生物活性を表わす。LX は現在 A と B の 2 種類が知られ、LXA<sub>4</sub> の受容体は ALX と呼ばれている。LXB<sub>4</sub> の受容体はまだ、完全には明らかにされていない。Epi 体もそれぞれ受容体に結合して同様の作用を示すものと思われる。また、ALX は抗炎症作用の発現に重要な働きをしている。すなわち、グルコルチコイドの産生するペプチドであるアネキシン 1 はこの受容体に結合し、抗炎症作用を発現する<sup>45-48)</sup>。このことは LX がグルコルチコイドと同じ受容体を介して抗炎症作用を発現するメカニズムが存在することを意味する。さらに epiLX はアスピリンによってアセチル化した COX-2 によって産生されるので、アスピリンの抗炎症作用も LX を介する機序が存在する。このように、LX はグルコルチコイドやアスピリンの抗炎症作用に間接的に関連することが想定される。また、LX は顆粒球の遊走阻止、過酸化ラジカル産生阻止や単核球の遊走などを直接抑制する抗炎症作用を有しており、アスピリンやステロイドの抗炎症作用との関連性からもからも、LX 系の炎症終焉時における重要性が示唆される。

LX に関する臨床的な研究<sup>49-51)</sup> では喘息を含む多くの呼吸器疾患の患者において、病態発症時に産生されることが報告されている<sup>39,40)</sup>。さらに、重症喘息患者では LX の産生が減少し、LX の産生量と呼吸機能の程度が関連し、気管支喘息において LX は善玉メディエーターとしての意義を有するものと思われる。又、LX そのものを治療薬として吸入投与した報告<sup>52)</sup> も散見され、投与量や作用時間など多くの問題点が解決されれば、今後の治療の手段として発展の可能性がある。

LX 以外に最近注目されている抗炎症脂質としてレゾルビン (Rv) が挙げられる<sup>53-56)</sup>。Rv は最初、炎症末期の組織浸出液から見出された炎症終焉性の脂質メディエーターである。PG や LT あるいは LX と異なりオメガ 3 の不飽和脂肪酸から産生される。Rv は現在、D と E の 2 種類のシリーズの物質群に大別される。D シリーズはデコサヘ

キサエン酸から産生され、E シリーズはエイコサペンタエノイン酸から産生される。E シリーズの Rv (RVE s) は上皮細胞由来のアスピリンアセチル化 COX2 またはチトクロム p-450 によって、エイコサペンタエノイン酸から産生された 18R-ヒドロキシエイコサペンタエン酸に白血球の L0 が作用して産生される。D シリーズの Rv は 15-epiLX の場合と同様、R と S の光学活性体を産生する。

RvE1 は ChemR23 と呼ばれる受容体に結合して生理活性を表わす。ChemR23 は単核球、マクロファージおよび樹状細胞上に発現している。この受容体はもともと、抗炎症タンパクであるケメリンの受容体として見出された。したがって、ChemR23 受容体も前述の ALX と同様、脂質とペプチドの両者を結合する。また、RvE1 は LTB4 受容体である BLT1 に結合し、アンタゴニストおよびパーシャルアゴニストとして働く。したがって RvE1 はこれらの作用の総合的な結果として抗炎症脂質として作用するものと思われる。

Rv の臨床的意義についてはいまだ不明な点が多いが、オメガ 3 の脂質を多く含む食品が多く呼吸器疾患を改善し、実験的虚血-再還流モデルでの実験動物の肺障害を予防および喘息モデルで治療効果をしめすことなどから、今後の臨床的意義の研究が待たれるところである。

上記の LX や Rv のほかに抗炎症性脂質メディエーターとしてプロテクチン、プレスクワレン・ジフォスフェート、PGI<sub>2</sub> および PGE<sub>2</sub> などが報告<sup>57-60)</sup> されている (表 3 参照)。いずれも実験的には気道炎症に対して強い抑制作用を示すが、臨床的意義は今後の検討課題である。

## 5. 臨床研究への応用

上述のごとく、リピッドメディエーターを中心にアレルギー性炎症にはバランスメカニズムが存在し、当然、促進因子の抑制と抑制因子の促進による治療が期待される。しかし、我々がこれまで行ってきた薬理的検討では PGI<sub>2</sub> 誘導体などの抑制因子の促進剤はその作用の用量反応曲線がベルシェイプを示し、治療効果を得るには至適域があるものと思われた。これに対し、促進因子の抑制薬はいずれも気道過敏性発症の強い抑制作用を示した。これらのことは治療的観点からは抑制因子の促進剤より、促進因子の抑制薬の方が有用性が高いことを示している。さらに近年の研究よりリピッドメディエーターには疾患病態の発症や治療薬の有効性と関連する遺伝子のポリモルフィズムが存在することが明らかにされている<sup>61-63)</sup>。すなわち LTC<sub>4</sub> 合成酵素の A-444C のポリモルフィズムとアスピリン誘発喘息の発症が関連していることが明らかにされている。当時の報告については症例数も少なく、更に検討が必要と思われたがその後の研究ではあまりはっきりとした関連性

は見出されていない。また 5 リポキシゲナーゼの Sp1, Egr-1 結合モチーフの変異がロイコトリエン受容体拮抗薬の有効性と関連することが報告されたが、人種によってこの関連は大きく左右されるようである。さらに PAF-acetylhydrolase の V279F の変異が PLA<sub>2</sub> の過敏症と関連することや、TXA<sub>2</sub> receptor の 795TT の変異は IL-4 の産生に関与し、高 IgE 血漿と関連することが明らかにされてきているが、なかなか明確なバイオマーカーとしての意義を見出すまでには至っていない。今後はこれらの遺伝子の研究により疾患発症関連遺伝子および薬物感受性遺伝子への研究がより強く求められることとなる。

以上、これまで述べてきたようにリピッドメディエーターは古く新しいメディエーターであり、我々が行っている基礎研究の結果が、今後、臨床でのアレルギー患者の減少や治療効果の増大につながれば幸であると考えている。

## 6. おわりに

本稿ではアレルギー性炎症の進展におけるリピッドメディエーターの役割に焦点を合わせて最近の知見を紹介した。“Inflammation is a process not a state”と言われるように炎症反応を動的にとらえた場合、リピッドメディエーターは正と負に働くものがあることは容易に想像できる。しかし、その本態は未だ完全に明らかにされたわけではないので、今後この分野の研究を更に続け、アレルギー性炎症が本質を明らかにできれば幸いである。

## 7. 参考文献

- Holstter MK., Gordon DL., *Rev. Infect. Dis.*, **9**, 97-109 (1987).
- Shin JH., Kang JM., Kim SW., Cho JH., Park YJ., Kim SW., *Otolaryngol Jead Neck surg.* **143**, 370-375 (2010).
- Huang HY., Chiang BL., *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **11**, 652-663 (2009).
- Midoro T., Tiwari R., Watson CS., Goldburm RM., *Enviro. Health Perspect.*, **118**, 273-277 (2010).
- Harkema JR., Wagner JG., Kaminski NE., Morishita M., Keeler GJ., McDonald JD., Barrett EG., *Res. Rep. Health Eff. Inst.*, **145**, 5-55 (2009).
- Marsella R., Samuelson D., Doerr K., *Velt. Dermatol.*, **21**, 80-87 (2010).
- Choi SE., Jeong MS., Kang MJ., Lee DI., Joo SS., Lee CS., Bang H., Lee MK., Myung SC., Choi YW., Lee KS., Seo SJ., Lee MW., *Exp. Dermatol.*, Oct 22 Epub (2009).
- Takahashi G., Tanaka H., Wakahara K., Nasu R., Hashimoto M., Miyoshi K., Takano H., Yamashita H., Inagaki N., Nagai H., *J. Pharmacol Sci.*, Jan 22 Epub (2010).
- Ishizaki N., Tanaka H., Kajiwarra D., Toyohara T., Wakahara K., Inagaki N., Nagai H., *J. Pharmacol. Sci.*, **108**, 356-363 (2008).
- Tanaka H., Nagai H., Maeda Y., *Life Sci.*, **626**, PL169-174 (1998).
- Saito A., Tanaka H., Usuda H., Shibata T., Higashi S., Yamashita H., Inagaki N., Nagai H., *Environ. Toxicol.*, Nov 10 Epub (2009).
- Inagaki N., Shiraishi N., Igeta K., Nagao M., Kim JF., Katoh H., Tanaka H., Nagai H., *Eur. J. Pharmacl.*, **626**, 283-288 (2010).
- Nagai H., Inagaki N., Tanaka H., *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, **118**, 285-286 (1999).
- Uozumi N., Kume K., Nagase T., Nakatani N., Ishii S., Tashiro F., Komagata Y., Maki K., Ikuta K., Ouchi Y., Miyazaki J., Shimizu T., *Nature*, **390**, 618-622 (1997).
- Uozumi N., Shimizu T., *Prost. Other Lipid Mediat.*, **69**, 59-69 (2002).
- Langenbach R., Loftin CD., Lee C., Tiano H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **889**, 52-61 (1999).
- Gavett SH., Madison SL., Chulada PC., Scarborough PE., Qu W., Boyle JE., Tiano HF., Lee CA., Langenbach R., Roggli VL., Zeldin DC., *J. Clin. Invest.*, **104**, 721-732 (1999).
- Kawada T., Yamada T., Takahashi Y., Tokuoka T., Tanaka H., Nagai H., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **126**, 309- 317 (2001).
- Murakami M., Yoshihara K., Shimbara S., Nagai H., Naito M., Tsuruo T., Moon TC., Chang HW., Kudo I., *Eur. J. Biochem.*, **269**, 2698-2707 (2002).
- Murakami M., Yoshihara K., Shimbara S., Singer A., Gelb MH., Sawada M., Nagai H., Kudo I., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **292**, 689-696 (2002).
- Murakami M., Yoshihara K., Shimbara S., Singer A., Gelb MH., Sawada M., Nagai H., Kudo I., *J. Biol. Chem.*, **277**, 19145-19155 (2002).
- Kim DK., Kudo I., Fujimori Y., Mizushima H., Masuda M., Kikuchi R., Ikizawa K., Inoue K., *J. Biochem.*, **108**, 903- 910 (1990).
- Beuckmann CT., Lazarus M., Gerashchenko D., Mizoguchi A., Nomura S., Mohri I., Uesugi A., Kaneko T., Mizuno N., Hayaishi O., Urade Y., *J. Comp. Neurol.*, **428**, 62-78 (2000).
- Urade Y., Ujihara M., Horiguchi Y., Igarashi M., Nagata A., Ikai K., Hayaishi O., *J. Biol. Chem.*, **265**, 371-375 (1990).
- Matsuoka T., Hirata M., Tanaka H., Takahashi Y., Murata T., Kabashima K., Sugimoto Y., Kobayashi T., Ushikubi F., Aze Y., Eguchi N., Urade Y., Yoshida N., Kimura K., Mizoguchi A., Honda Y., Nagai H., Narumiya S., *Science*, **287**, 2017- 2013(2000).
- Honda K., Arima M., Cheng G., Taki S., Hirata H., Eda F., Fukushima F., Yamaguchi B., Hatano M., Tokuhisa T.,

- Fukuda T., *J. Exp. Med.*, **198**, 533-543 (2003).
- 27) Hirai H., Tanaka K., Yoshie O., Ogawa K., Kenmotsu K., Takamori Y., Ichimasa M., Sugamura K., Nakamura M., Takano S., Nagata K., *J. Exp. Med.*, **193**, 255-261 (2001).
- 28) Ishii S., Nagase T., Takizawa H., Ouchi Y., Shimizu T., *J. Immunol.*, **172**, 7095-7102 (2004).
- 29) Nagase T., Ishii S., Shindo H., Ouchi Y., Shimizu T., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **165**, 200-205 (2002).
- 30) Takahashi Y., Tokuoka S., Masuda T., Hirano Y., Nagao M., Tanaka H., Inagaki N., Narumiya S., Nagai H., *Br. J. Pharmacol.*, **137**, 315-322 (2002).
- 31) Nagao M., Tanaka H., Komai M., Masuda T., Narumuya S., Nagai H., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **364**, 314-320 (2003).
- 32) Kunikata T., Yamane H., Segi E., Matsuoka T., Sugimoto Y., Tanaka H., Nagai H., Ichikawa A., Narumiya S., *Nature Immunol.*, **6**, 524-531 (2005).
- 33) Martin JG., Suzuki M., Maghni K., Pantano R., Ramos-Barbón D., Ihaku D., Nantel F., Denis D., Hamid Q., Powell WS., *J. Immunol.*, **163**, 3963-3969 (2002).
- 34) Jaffar Z., Wan KS., Roberts K., *Immunology*, **169**, 5997-6004 (2002).
- 35) Parker CW., Huber MG., Godt SM., *Cell Immunol.*, **160**, 278-285 (1996).
- 36) Gomi K., Zhu FG., Marshall JA., *J. Immunol.*, **165**, 6545-6552 (2000).
- 37) Kabasima M., Murata T., Tanaka H., Masuoka T., Sakata D., Yoshida S., Kinashi T., Tanaka T., Nagai H., Ushikubi F., Narumiya S., *Nature Immunol.*, **4**, 694-701 (2003).
- 38) Rao NL., Riley JP., Banie H., Xue X., Sun B., Lundeen KA., Karlson L., Fourie AM., Dunford PJ., *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, Jan 28 pub (2010).
- 39) Karim MJ, Battacherjee P, Biswas S, Paterson CA., *J Ocul Pharmacol*, **25**, 483-486 (2009)
- 40) Leedon AJ., Sullivan AB., Ding B., Lau D., Gronert K., *Am J. Pathol.*, **176**, 74-84 (2010).
- 41) Kure I., Nisimura S., Nishitani Y., Tanoue T., Muzuno M., Arita M., Azuma T., Yoshida M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **332**, 541-548 (2010).
- 42) Ereso AQ., Cureton EL., Cripps MW., Sadjadi J., Dua MM., Curran B., Victorino GP., *J. Surg. Res.*, **156**, 183-188 (2009).
- 43) Li G., Wu P Xu Y., Yu Y., Sun L., Zhu L., Ye D., *BMC Mus. Disl.*, **10**, 57 (2009).
- 44) Perretti M., Chiang N., La M., Fierro IM *et al.*, *Nature Med.*, **8**, 1296-1302 (2002).
- 45) Gavins FN., Sawmynaden P., Chatterjee BE., Perretti M., *Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids*, **73**, 211-219(2005).
- 46) Perretti M., D'Acquisto F., *J. Immunol.*, **5**, 107-114 (2006).
- 47) Scannell M., Madema P., *Scientific World Journal.*, **6**, 1555- (2006).
- 48) Perretti M., D'Acquisto F., *Nature. Rev. Immunol.*, **9**, 62- (2009).
- 49) Wan KS., Wu WF., *Acta. Paediatr. Taiwan.*, **46**, 299-304 (2007).
- 50) Celik GE., Erkekol FO., Misirgil Z., Melli M., *Clin. Exp. Allergy.*, **37**, 1494-1501 (2007).
- 51) Bonnans C., Vachier I., Chavis C., Godard K., Bousquet J., Chanez P., *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, **165**, 1531-1535 (2002).
- 52) Christie PE., Spur BW., Lee TH., *Am J. Res. Dis.*, **145**, 1281-1284 (1992).
- 53) Serhan CN., Gotlinger K., Hong S., Arita M., *Prostaglandins other lipid Mediat.*, **73**, 155-172 (2004).
- 54) Aoki H., Harada T., Ishizuka T., Utsugi M., *et al.*, *Biochem. Biophys Res. Commun.*, **367**, 509-515 (2008).
- 55) Hisada T., Ishizuka T., Aoki H., Mori M., *Expert Opin. Ther. Targets.*, **13**, 513-522 (2005).
- 56) Cario T., Levvy BD., *Allergol. Int.*, **57**, 299-305 (2008).
- 57) He J., Bazan HE., *Prostaglandins other lipid Mediat.*, May 2 Epub (2010).
- 58) Zang C., Bazan HE., *J. Nutr.*, Feb 23 Epub (2010).
- 59) Kenchgowda S., Bazan HE., *J. Lip. Res. Rev.*, Nov 3 Epub (2009).
- 60) Kohli P., Levy BD., *Br. J. Pharmacol.*, **158**, 960966 (2009).
- 61) Torres-Galván SM., Cumpido JA., Buset N., Caballero-Hidalgo A., Blanco C., Hernández E., Carrillo Tagao M., *Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **19**, 53-58 (2009).
- 62) Duroudier NP., Strachan DP., Blakey JD., Hall IP., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **124**, 566-569 (2009).
- 63) Shin JA., Chang HS., Park SM., Jang AS., Park SW., Park JS., Uh ST., Il Lim G., Rhim T., Kim MK., Choi IS., Chung IY., Park BL., Shin HD., Park CS., *BMC Med. Genet.*, **10**, 106-112 (2009).