

Thromboxane A synthase-independent production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a BLT2 ligand

松延, 武彦

<https://hdl.handle.net/2324/1441087>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：松延 武彦

論文題名：

Thromboxane A synthase-independent production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a BLT2 ligand

(BLT の内在性リガンドである 12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸のトロンボキサン合成酵素非依存的な合成)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

12(S)-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸 (12-HHT)は、トロンボキサン A_2 (TxA_2)生成時に同時に産生される脂肪酸で、生理活性を有さない単なる副産物とみなされてきた。最近、私の所属する研究室では、12-HHT が、低親和性ロイコトリエン B_4 受容体として同定された BLT2 の高親和性内在性リガンドであることを見出した。本研究では、高速液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)を用いた 12-HHT やエイコサノイドの一斉定量系を確立し、12-HHT の生合成経路の解明を試みた。ヒト血液凝固に伴う 12-HHT の産生量は時間依存的に上昇し、その産生量は TxA_2 の安定代謝物である TxB_2 よりも多かった。 TxB_2 の産生はトロンボキサン合成酵素 (TxAS)阻害剤であるオザグレルによってほぼ完全に抑制されたが、12-HHT 産生は 80-90%の部分的な抑制にとどまった。オザグレル処理による PGD_2 や PGE_2 の産生増加が観察されたが、これはプロスタグランジン H_2 (PGH_2)から PGD_2 、 PGE_2 産生経路へのシャンティグが生じたためと考えられた。また TxAS 遺伝子欠損マウスの血液凝固では、 TxB_2 の産生がほぼ完全に消失したが、12-HHT の産生は 80-85%程度の部分的な抑制にとどまった。TxAS 及び、COX-1 又は COX-2 を共発現させた HEK293 細胞は、アラキドン酸添加によって TxB_2 と 12-HHT の両方を産生したが、COX-1 又は COX-2 を単独発現させた HEK293 細胞は TxB_2 を産生しない一方で大量の 12-HHT を産生した。これらの結果から、TxAS 依存的及び非依存的な 12-HHT 生成経路が存在することが明らかとなった。