

ロイコトリエン B₄ と喘息

Leukotrien B₄ in asthma

町田健太郎・井上 博雅*

Kentaro Machida Hiromasa Inoue

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学助教・教授*

Summary

脂質メディエーターはシグナル分子としての役割を有しており、アラキドン酸を基質として生成されるロイコトリエンB₄(LTB₄)は喘息の病態に関与している。

喘息患者では喀痰、血漿、BALF中のLTB₄濃度が増加しており、ヒト気道にLTB₄を投与するとBALF中の好中球数の増加が認められる。

LTB₄に対する受容体として、高親和性受容体BLT1、低親和性受容体BLT2の2種類が同定されている。BLT1受容体欠損マウスを用いた喘息モデルでは、野生型マウスに比べて好酸球性炎症、気道過敏性亢進、杯細胞の過形成、Th2サイトカインの産生が抑制されることが報告されており、LTB₄-BLT1シグナルは喘息病態の悪化に関与していると考えられる。一方、BLT2欠損マウスを用いて検討すると、卵白アルブミン(OVA)感作曝露によって好酸球性気道炎症が亢進していることが判明した。また、近年LTB₄よりも低濃度でBLT2を活性化するリガンドが生体内に存在し、それがヒドロキシヘプタデカエイコサテトラエン酸(12-HHT)であることが報告されている。すなわち、12-HHT/BLT2系はアレルギー性気道炎症に対し抑制的に作用していることが示唆される。

今後、LTB₄/BLT1と12-HHT/BLT2のバランスの制御が、新たな治療ターゲットとなる可能性が考えられる。

Key words

喘息、気道炎症、LTB₄、BLT1、BLT2

はじめに

細胞膜リン脂質の代謝産物である脂質メディエーターは、シグナル分子として多彩な生理活性作用を有しており、炎症性疾患の病態と深く関連することが明らかとなってきている。

脂質メディエーターの1つであるロイコトリエンB₄(leukotriene B₄; LTB₄)は、古くから好中球を炎症部位に導く強力な走化性因子として知られてきた。近年、分子生物学的手法を用いた実験により、LTB₄による免疫制御機構、アレルギー疾患の病態への関与が検討されている。本稿では気管支喘息(以下、喘息)の病態におけるLTB₄とその受容体であるBLT1、BLT2の役割について概説する。

I LTB₄の生合成(図1)

細胞膜リン脂質より細胞質型ホスホリパーゼA₂(cytosolic phospholipase A₂; cPLA₂)によって細胞内に遊離されたアラキドン酸は、その細胞に存在する代謝酵素によってプロスタグランジン(prostaglandin; PG)、ロイコトリエン(LT)に変