

低酸素とアラキドン酸カスケード
永田 龍 (京都大学工学部)

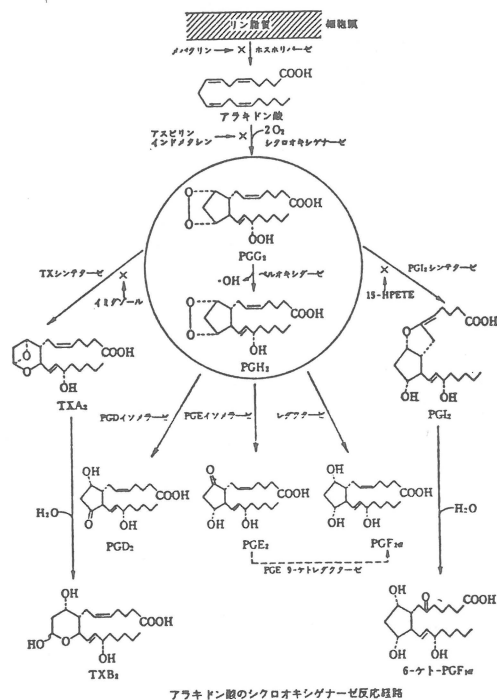
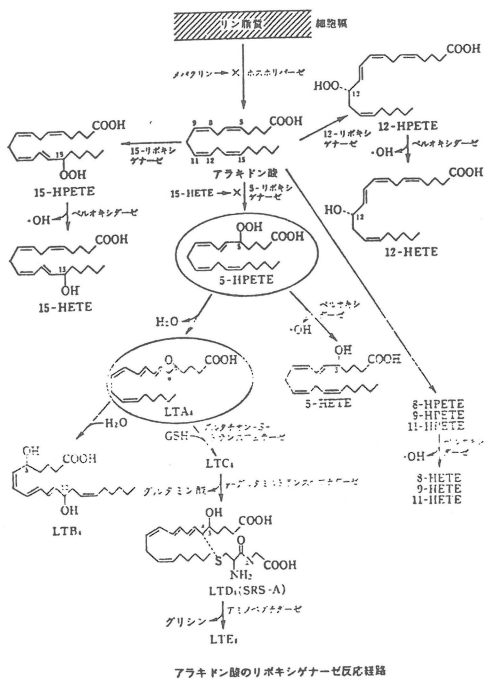
高山病の一つの原因として、生体維持にかかせない数多くの生体調節物質群のバランスが低酸素にさらされることによって、大きく崩れることがあげられる。

図1はアラキドン酸カスケードと呼ばれるものであり、アラキドン酸から酸素添加酵素群であるリポキシゲナーゼ、シクロオキシナーゼ等によって、数多くのこうした生体調節物質、プロスタグランジン、ロイコトリエン、HETEなどが生成する過程が描かれている。

今回予定している実験では実際に高所低酸素状態でアラキドン酸カスケードが変化しているというデータが得られるものと考えており、当然、この

うしたことを試みた者はまだいない。以下にその根拠となる実験データを示す。

図2は、アラキドン酸誘導体である(註1)デヒドロアラキドン酸と、リポキシゲナーゼの一つである大豆リポキシゲナーゼとの様々な酸素濃度下における試験管内での反応である。実験は生成物であるHDETE (正しくはHPEPE)の時間ごとの生成量を示している。

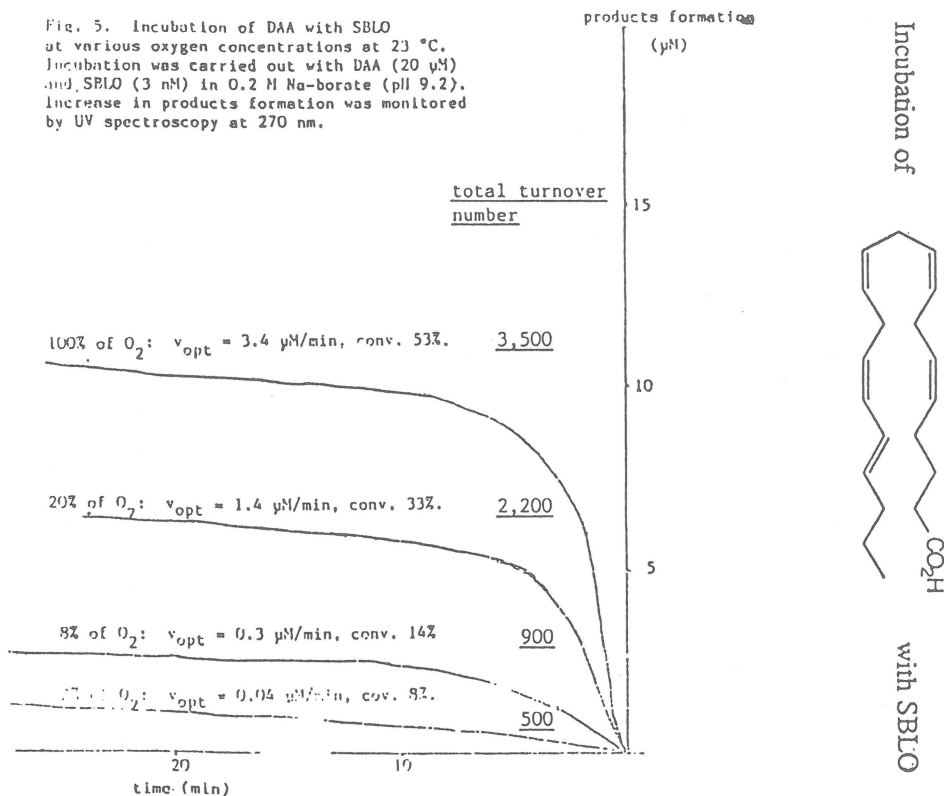


「プロスタグランジンの生化学」室田誠逸編 東京化学同人から

図 2

Effect of Oxygen Concentration

Fig. 5. Incubation of DAA with SBLO at various oxygen concentrations at 23 °C. Incubation was carried out with DAA (20 μ M) and SBLO (3 nM) in 0.2 M Na-borate (pH 9.2). Increase in products formation was monitored by UV spectroscopy at 270 nm.



E. J. Corey and R. Nagata, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 8107 (1987) and *Tetrahedron Lett.*, 28, 5391 (1987).

最初の5分間は酵素は順調に生成物を与えるが、やがて反応はストップする(20分後)(註2)。つまりこの酵素は自己失活機能をそなえており、“作りすぎ”をおさえることができる。ところが、この自己失活機能は低酸素状態になればなるほど、強く働くということはこの図(下方)は示す。つまり低酸素では実際に生体が必要としている生成物の量(生体調節物質の量)を供給できなくなることを意味し、最終的に種々の生体調節物質群のバランスをくずすことになる。そのことは実際に生体中でも起こり得るということは以下の実験によって示すことができる。リポキシゲナーゼの一種である12-リポキシゲナーゼは血小板に含まれており、人の血液中からこの血小板を単離すればこの12-リポキシゲナーゼの活性を容易に測定することができる。

もし高度6000メートルで採取した血小板中の12-リポキシゲナーゼ活性が高度0メートル

で採取した血小板のそれよりも小さければ実際に生体内での酵素失活が低酸素下でより強く起きたことを意味する。次に具体例を示す。

図のSAMPLE 5は1989年の夏、ナムチェバザールで採取した血小板とアラキドン酸との反応を示したもので、実際に12-HETEが生成していることがわかる。ここで生成した12-HETEの量と高度0メートルで採取した血小板とアラキドン酸との反応で生成した12-HETEの量を比較すればよい。残念ながらこのナムチェでの血小板は管理の不善から正確な実験には使えないためこれ以上のことは行っていない。しかし、以上のことは1990年の成果を期待するのに十分な予備実験である。

註(1) 実験の目的が違うため特殊な合成アラキドン酸誘導体を使った。

(2) 酵素が非可逆的に失活する。

3

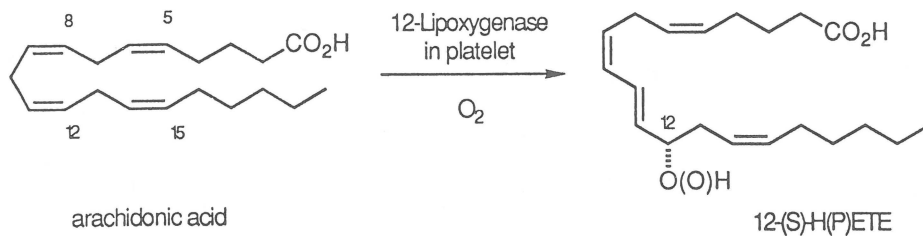


Fig. SAMPLE 5: 12-(S)-HETE formation from incubation of arachidonic acid (200 μ M) with high altitude - exposed platelet in 25 mM tris -HCl (pH 7.4) at 23 $^{\circ}$ C under 1 atm of air for 30 min. The platelet was isolated by a usual way from 9 mL of blood of R. Nagata at Namche Bazar in Aug. 30 and stored at -78 $^{\circ}$ C for two months. The incubation mixture was extracted with ethyl acetate, methylated with diazomethane, and analyzed by straight phase HPLC (400 : 1 hexane/*iso* propanol, 2.8 mL/min, cosmosil 4.6 ϕ x 25 cm). SAMPLE 6: Authentic 12-(S)-HETE methyl ester synthesized in our laboratory. See: R. Nagata et al., *Tetrahedron Letters*, 30 2817 (1989).

