

総 説

プロスタグランジン研究の最近の話題

吉本谷博\* 山本尚三\*

1. はじめに

アラキドン酸のような高度不飽和脂肪酸は、栄養学的に必須脂肪酸として重要なものであり、リン脂質などの生体構成成分として生体膜の構造および機能に関与していることがよく知られている。このアラキドン酸が細胞に対する何らかの刺激によって、リン脂質より遊離され、いわゆる遊離脂肪酸 (free fatty acid) となり、これが酸素添加酵素を初発反応とする一連の反応によって種々の生体調節物質に変換され、それぞれの刺激に対する細胞の機能に関与していると考えられている。これらの物質には、シクロオキシゲナーゼ系によって作られるプロスタグランジン (PG) やトロンボキサン (TX)、リポキシゲナーゼ系によるロイコトリエン (LT) が知られている。このようなアラキドン酸を前駆体とする生理活性物質の生合成は種々の中間体を經由して進行し、その経路を何段もの滝に分かれて流れる川にたとえてアラキドン酸カスケード (arachidonate cascade) と呼ばれている。本稿ではこのアラキドン酸カスケードの生体における意義について、とくに生合成を中心に考えてみたい。これまでにも、すでにこの分野での新しい知見を紹介した総説<sup>1-3)</sup>があるのでそれらを参照されたい。

2. アラキドン酸の遊離

細胞においては、アラキドン酸などの不飽和脂

肪酸は生体膜を構成しているリン脂質のグリセロール骨格の2位にエステル結合している。このリン脂質中のアラキドン酸が細胞に対する何らかの刺激、たとえばホルモン、神経刺激、機械的刺激などによって加水分解されて遊離型のアラキドン酸となり、これが後に述べるようにシクロオキシゲナーゼあるいはリポキシゲナーゼの作用を受ける。したがって、このステップがアラキドン酸カスケードの律速段階となっていると考えられている。このアラキドン酸の遊離の機構に関しては図1に示すような経路が知られており、これらの知見はおもに血小板や白血球を使用した実験でえられている。すなわち、ホスファチジルコリン

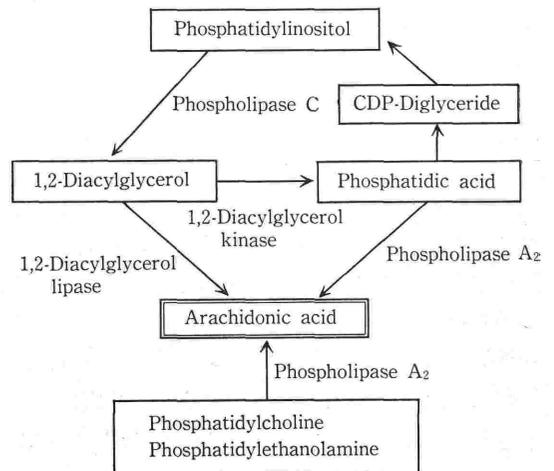


図1. リン脂質からのアラキドン酸の遊離

\* 徳島大学医学部生化学教室

(PC) やホスファチジルエタノールアミン (PE) に直接ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> が作用してアラキドン酸が遊離する<sup>4-7</sup>。血小板に対する刺激としては、トロンビン、コラーゲン、デオキシコール酸などの添加や音波破碎や凍結融解などの機械的刺激などが知られ、受容体を介してホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性化が起こるものと考えられている。また、白血球に化学遊走因子のひとつである fMet-Leu-Phe を作用させると、リン脂質へのメチル基の取り込みが減少し、これはメチル化されたリン脂質すなわち、PC の分解が増加したためであることが示されている<sup>8</sup>。この PC の分解は、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> が活性化されて PC からアラキドン酸が遊離した結果であると考えられている。アラキドン酸遊離のもうひとつの経路として、ホスファチジルイノシトール (PI) に特異的なホスホリパーゼ C とジグリセリドリパーゼが血小板で見出されている<sup>8,9</sup>。これはホスホリパーゼ C によって生成した 1,2-ジグリセリドからさらにジグリセリドリパーゼによって、2 位のアラキドン酸が遊離してくるというものである (図 1)。このホスホリパーゼ C は特異的に PI を分解し、PC や PE などのリン脂質や中性脂肪などはこの酵素の基質とならない<sup>9</sup>。また、ホスホリパーゼ C によって生成した 1,2-ジグリセリドは 1,2-ジグリセリドキナーゼによってホスファチジン酸に変換され、このホスファチジン酸に比較的特異性をもつホスホリパーゼ A<sub>2</sub> がウマの血小板に見出されている<sup>10</sup>。この酵素は、至適 pH が中性付近であること、 $\mu\text{M}$  の桁の濃度の  $\text{Ca}^{2+}$  を要求することやデオキシコール酸で阻害されることなどから、先の PE や PC を基質とするホスホリパーゼ A<sub>2</sub> とは異なることが示されている<sup>10</sup>。以前からグルコシルコイドが PG の生成を阻害することが知られており、これはシクロオキシゲナーゼを阻害することによるのではなく、リン脂質からのアラキドン酸の遊離が阻害されるためであることが示唆されていた。このホスホリパーゼ A<sub>2</sub> を阻害するタンパクが、モルモットの灌流肺<sup>11</sup> やウサギの腹腔白血球<sup>12</sup> に見出され、macrocortin あるいは lipomodulin という名が提唱されている。この lipomodulin はグルコシルコイドによって誘導されウサギ腹腔白血球よりほぼ均一にまで精製されており、分子量

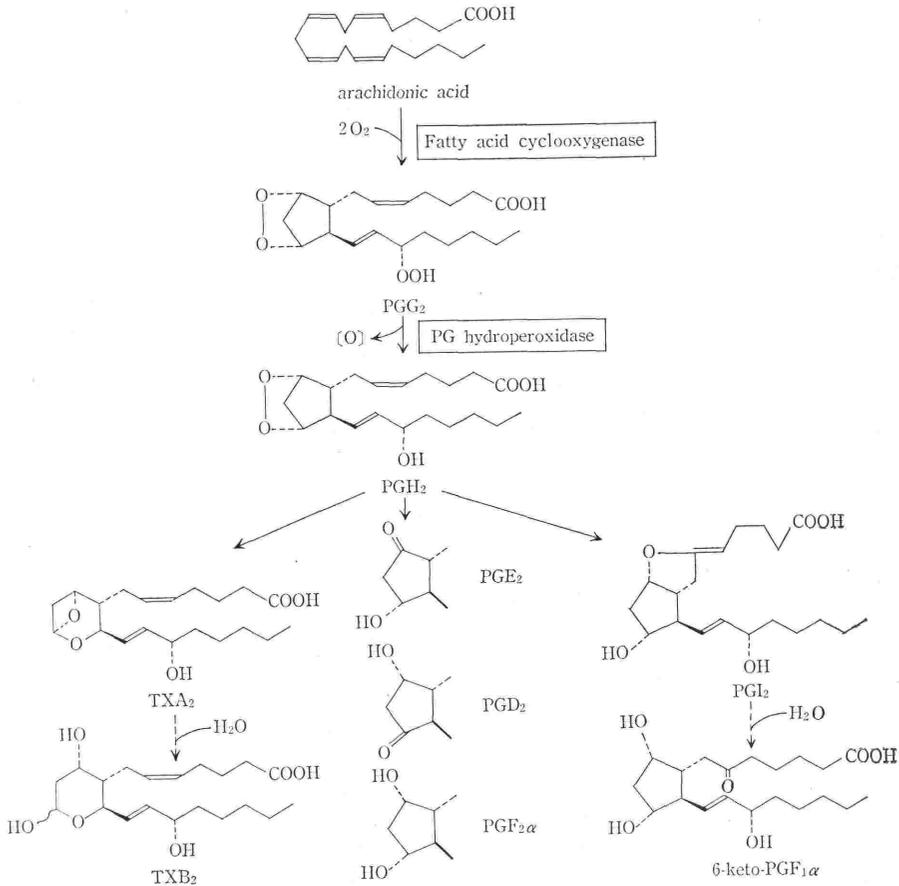
40,000 の糖タンパクであり、cAMP 依存性プロテインキナーゼによってリン酸化されてそのホスホリパーゼ A<sub>2</sub> 阻害活性を失うことが実験的に示されている<sup>13</sup>。また、ホスホリパーゼ A<sub>2</sub> の活性には  $\text{Ca}^{2+}$  が必要であるが、Ca 結合タンパクである calmodulin は血小板のホスホリパーゼ A<sub>2</sub> を促進する<sup>14</sup>。このように細胞に種々の刺激が与えられると、リン脂質からアラキドン酸が遊離するが、この機構はさらに他の因子によって調節されていることが明らかにされつつあり、今後さらに研究の進展が予想される。

### 3. 脂肪酸シクロオキシゲナーゼ

リン脂質から遊離したアラキドン酸は脂肪酸シクロオキシゲナーゼ (fatty acid cyclooxygenase) によってエンドペルオキシドとペルオキシドをもつ PGG<sub>2</sub> が生成される。さらにこの PGG<sub>2</sub> は PG ヒドロペルオキシダーゼによって PGH<sub>2</sub> に変換され、この PGH<sub>2</sub> から図 2 に示すような種々の PG が生合成される。二重結合を 4 個 ( $\Delta_{5,8,11,14}$ ) もつアラキドン酸からは 2 群の PG や TX が合成され、二重結合が 3 個の 8,11,14-eicosatrienoic acid および 5 個の 5,8,11,14,17-eicosapentanoic acid からはそれぞれ 1 群および 3 群の PG や TX が合成される。この PG エンドペルオキシドを作る酵素は精のう腺、肺、腎、血小板など生体のほとんどの臓器に分布しており、もっとも活性の強い精のう腺より酵素が均一に精製され、その酵素学的性質が詳しく調べられている<sup>15</sup>。この PG エンドペルオキシド合成酵素は、小胞体と核膜に局在していることが免疫組織化学的に示されている<sup>16</sup>。さらに PGH<sub>2</sub> のエンドペルオキシドの酸素原子間の結合が切断され、その反応の違いによって、種々の PG や TX が生成する (図 2)。この PGH<sub>2</sub> からそれぞれの PG や TX を作る酵素が、各組織に比較的特異的に分布しており、そこで生成した PG や TX がその組織や細胞の機能の調節に関与していると考えられているが、その詳細については文献<sup>3</sup>) を参照されたい。

### 4. 循環系における PG, TX の役割

循環器系においては、アラキドン酸から作られた PGH<sub>2</sub> を直接の前駆体として、血小板では TXA<sub>2</sub>,



図[2]. プロスタグランジンの合成

血管壁では PGI<sub>2</sub> (prostacyclin) が合成される (図 2)。この TXA<sub>2</sub> は血小板凝集、血管収縮作用をもち、一方 PGI<sub>2</sub> は血小板凝集を阻害し、血管を弛緩させ、お互いに全く相反すると生理活性もっている<sup>17)</sup>。これらの化合物はいずれも不安定で (37℃ の中性の水溶液中での半減期: TXA<sub>2</sub>, 30 秒, PGI<sub>2</sub>, 5 分), 分解して生物活性のない安定な TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1</sub>α になる (図 1)。したがって、生体内での TXA<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> の生成量のバランスによって循環器系の恒常性が維持されていると考えられ、このバランスの破綻が後で述べるような種々の病態の引き金となるものと予想され、実際に実験的にも臨床的にも証明されつつある。正常な血流中では、血小板は凝集したり、血管壁に付着したりすることはないが、これは血管内皮細胞において PGI<sub>2</sub> が産生されて血流中に放出され、この PGI<sub>2</sub> が血小板の凝集を阻害しているためであ

ると説明されている<sup>17)</sup>。さらに、PGI<sub>2</sub> は肺でも産生されて動脈血流中に放出されている<sup>18)</sup>。また、PGI<sub>2</sub> を麻酔したイヌ、ウサギやラットに投与すると、血管拡張によって血圧が下降するが、この際に動脈投与でも静脈投与でも差が認められない。この現象は、他の PG が肺を 1 回通過するとその生物活性の 95% 以上が失われるのに対し、PGI<sub>2</sub> が肺で代謝されないためであると説明されている<sup>19)</sup>。以上のようないくつかの実験根拠から、PGI<sub>2</sub> が circulating hormone であるという考え方もあるが<sup>20)</sup>、それに対する反論もある。

PGH<sub>2</sub> から TXA<sub>2</sub> を合成する酵素は、ヒトやウシなどの血小板、肺、腎、脾や炎症肉芽腫などで認められており、いわゆるミクロソームに存在することが知られている<sup>17)</sup>。TXA<sub>2</sub> の血小板凝集、血管収縮という生物活性から考えて、その過剰産生によって血栓形成、血管攣縮などの生体にとつ

て好ましくない反応が引き起こされると予想され、それらを予防するために TXA<sub>2</sub> 合成酵素の阻害剤の開発が活発に行われている。これまでに、酵素の基質類縁体のアゾ化合物、エポキシメタン化合物、イミダゾールおよびピリジンの誘導体などが報告されている<sup>21)</sup>。またこれらの化合物は、*in vitro* でコラーゲンやアラキドン酸などによる血小板の凝集を抑制し、これらの *in vivo* での効果あるいは臨床的応用に期待がもたれている。

PGI<sub>2</sub> の生成は、大動脈、腸間膜動脈、腹腔動脈、冠状動脈、臍帯動脈などの動脈や静脈などでも認められ、しかも PGH<sub>2</sub> の血管における主要代謝産物であることが知られている<sup>17)</sup>。血管以外にも肺、腎、脾、胃、胎盤、毛様体や炎症肉芽腫などでもその産生が認められている<sup>17)</sup>。PGI<sub>2</sub> 合成酵素は 15-hydroperoxyarachidonic acid などの脂肪酸およびそのメルチエステルの過酸化物で強く阻害される<sup>22)</sup>。ビタミン E 欠乏、四塩化炭素中毒、放射線障害、老化、高脂血症や動脈硬化などでは過酸化脂質が蓄積することから PGI<sub>2</sub> の産生が抑制されているものと考えられ、実験的に示されている。とくに、大動脈平滑筋細胞を使用した実験で、若いラットからとった細胞は PGI<sub>2</sub> を多く産生するが老化したラットからのものは PGI<sub>2</sub> 産生量が減少し、その代わりに PGE<sub>2</sub> を産生するようになるという<sup>1)</sup>。このように老化や動脈硬化との関連で興味ある知見がえられている。また、狭心症の治療薬のニトログリセリンは PGI<sub>2</sub> の産生を促進し<sup>23)</sup>、ニコチンは逆に PGI<sub>2</sub> 合成を阻害し<sup>24)</sup>、循環疾患と治療薬、喫煙との関係も注目されている。

TXA<sub>2</sub> の血小板における作用機序に関しては、TXA<sub>2</sub> が dense tubular system などからの Ca<sup>2+</sup> イオンの mobilization を促進し、これが引き金となって血小板の放出反応が起こるといわれる<sup>25)</sup>。この際に血小板から放出される物質としては、ADP、セロトニン、血小板第 4 因子、Ca<sup>2+</sup>、リソソーム酵素、平滑筋成長因子、TXA<sub>2</sub>、12-ヒドロキシ酸などが含まれ、これらがさらに血小板凝集を惹起し、血栓を形成すると考えられている。一方、血管壁で作られる PGI<sub>2</sub> は血小板の adenylate cyclase を活性化し cAMP の濃度を上昇させる。この cAMP は、リン脂質からのアラキドン酸の遊離やシクロオキシゲナーゼを阻害することによって、

血小板の凝集を抑制すると考えられている<sup>25)</sup>。生体内において TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> の産生比を変化させる因子あるいは病態との関連について興味ある報告がなされつつある。まず、アスピリンやインドメサシンなどの非ステロイド性抗炎症剤はシクロオキシゲナーゼを阻害するが、アスピリンによる阻害は酵素のアセチルによることがよく知られている。このアスピリンに対する感受性が、血管壁のシクロオキシゲナーゼよりも血小板の酵素の方が 60~250 倍も高く、しかも血小板は核をもたないために新たに酵素タンパクを合成せず、アスピリンによる阻害は約 2 週間という血小板の寿命のある限り持続している。したがって、アスピリン投与によって PGI<sub>2</sub> が優位となり、心筋硬塞や狭心症などの予防に使用しようという試みもある<sup>26)</sup>。また、食餌中の脂肪酸の組成によって生理活性のバランスがくずれるという興味ある知見がえられている。すなわち、グリーンランドのエスキモーでは心筋硬塞の発生頻度が低く、出血傾向が認められていた。これは彼らがエイコサペンタエン酸の多い魚類を多食するために、血中の脂肪酸組成を調べるとアラキドン酸よりもペンタエン酸が多い。したがって、ペンタエン酸から作られる 3 種の PGI<sub>3</sub>、TXA<sub>3</sub> が多くなり、しかも TXA<sub>3</sub> には血小板凝集作用がほとんど認められないために PGI<sub>3</sub> の生理作用が優位となり、心筋硬塞の発症が少ないと説明されている<sup>19)</sup>。また、ペンタエン酸がシクロオキシゲナーゼを阻害し、血小板において TXA<sub>2</sub> の生成を抑制することによるという考え方もある。実験的に動脈硬化を起こしたウサギの血管では PGI<sub>2</sub> の産生が減少し、逆に血小板では TXA<sub>2</sub> が多量に合成され、凝集能が亢進していることが示されている<sup>20)</sup>。高血圧ラットでは正常ラットに比較して PGI<sub>2</sub> の産生が増加しており、これは血小板の活性化あるいは血管障害に対する何らかの防御機構が働いているのかもしれない<sup>27)</sup>。臨床的にも、心筋硬塞を起こした患者では血小板の凝集能が亢進し<sup>28)</sup>、冠動脈疾患でも血中の TXB<sub>2</sub> レベルが上昇していることが報告されている<sup>29)</sup>。

TXA<sub>2</sub> 合成酵素阻害剤の臨床的応用の可能性については先に述べたが、PGI<sub>2</sub> やその誘導体を心筋硬塞、狭心症や末梢循環障害の治療や予防に用

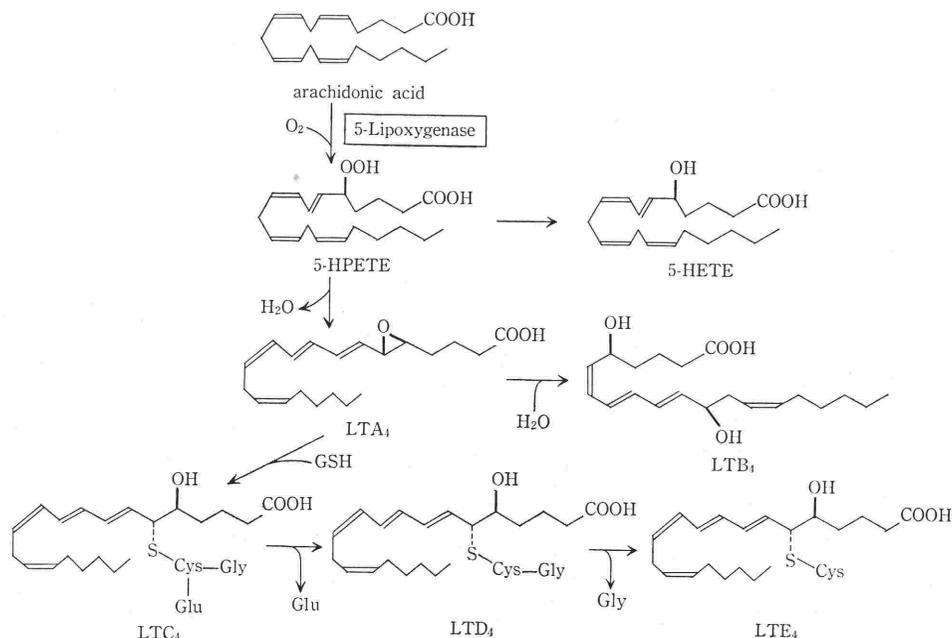


図 3. Leukotriene の生合成

いようという試みもある。また、手術時の心肺循環や腎透析などの体外循環では、微小血小板凝集塊による脳障害や腎障害あるいは血小板の損失が問題となるが、PGI<sub>2</sub>を使用するとこれらの障害が予防できるという<sup>19)</sup>。

### 5. リポキシゲナーゼ

以上のように、シクロオキシゲナーゼを初発反応として種々の生物活性をもつPGとTXが生合成されるが、このシクロオキシゲナーゼの反応は脂肪酸に酸素分子を導入するいわゆるリポキシゲナーゼの反応と考えられる。最近になってこれとは別のリポキシゲナーゼが動物で見出され、生体の機能、とくに感染防御や免疫などに深く関与していることが明らかにされている。

まず、アラキドン酸を基質とした場合にその5位に酸素を添加する5-リポキシゲナーゼは、最初ウサギの腹腔白血球で見出され<sup>30)</sup>、その後ラット好塩基性白血球細胞やマウス肥満細胞腫を用いた実験で、以前より即時型アレルギー反応の伝達物質のひとつとして知られているSRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis)の生合成に関与していることが明らかにされた<sup>31)</sup>。すなわち、図3に示すように、5-リポキシゲナーゼによ

て生成したヒドロペルオキシ酸は脱水されて5,6-エポキシ化合物に変換される。この5,6-エポキシ化合物は7,9,11位に3つの共役した二重結合 (conjugated triene) をもつことから leukotriene (LT) A と命名された。このLTAは酵素的に加水分解してLTBとなるか、6位にグルタチオンのシステインの硫黄がチオエーテル結合したLTCとなる<sup>32)</sup>。このLTCからグルタミン酸、さらにグリシンがとれてそれぞれLTD, LTEとなる。LTC, LTD, LTEは、モルモット回腸を収縮させ、これらがSRSの本体であると考えられている。これらのLTはアラキドン酸以外の脂肪酸からも作られ、二重結合の数を最後に付けて、5,8,11-エイコサトリエン酸からできるものはLTA<sub>3</sub>、アラキドン酸からのものはLTB<sub>4</sub>、エイコサペンタエン酸から作られるものはLTC<sub>5</sub>などのように呼ばれている<sup>32)</sup>。LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>にはモルモットやヒトの気管支平滑筋収縮作用があり、気管支喘息の誘因のひとつと考えられている<sup>33)</sup>。また、LTD<sub>4</sub>をモルモットに投与すると、500ng/kg という量で約50%の血圧降下作用があるという<sup>33)</sup>。さらにLTD<sub>4</sub>やLTE<sub>4</sub>にはモルモット皮膚において、血管透過性を亢進し、その作用はヒスタミンのそのの100

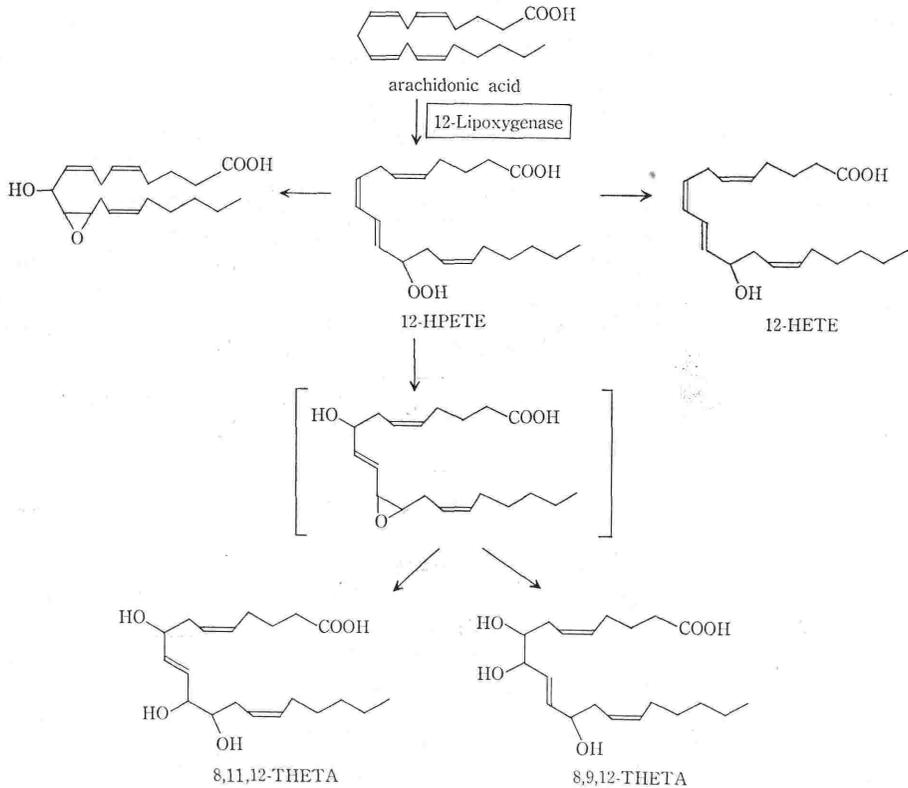


図 4. 12-リポキシゲナーゼ

倍も強い<sup>33)</sup>.  $LTB_4$ は、 $5\text{ ng/ml}$  という低濃度でヒトやラットの多核白血球の chemotaxis や chemokinesis を起こし、白血球を凝集させる<sup>34)</sup>. この $LTB_4$ の作用の強さは、 $C5a$ や  $fMet\text{-Leu-Phe}$  に匹敵する. これらの LT の作用機序に関しては、 $LTC_4$  や  $LTD_4$  がラット腹腔マクロファージ<sup>35)</sup>やモルモット肺<sup>36)</sup>からの  $TXA_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGE_2$  などの放出を促進するという報告がある.

12-リポキシゲナーゼは、ヒトやウシなどの血小板に存在することが知られていたが<sup>37)</sup>, その後図 4 に示すような 8, 9, 12-および 8, 11, 12-トリヒドロキシン酸<sup>38, 39)</sup>や 10-ヒドロキシン-11, 12-エポキシン酸<sup>40)</sup>が合成されることが示されている. この 12-リポキシゲナーゼの生理的意義については明らかにされていない. 12-ヒドロキシン酸などのモノヒドロキシン酸には、chemotaxis の活性があるがその強さは、5-ヒドロキシン酸  $\gg$  8-, 9-ヒドロキシン酸  $>$  11-, 12-ヒドロキシン酸の順であるという<sup>41)</sup>. しかしながら、その濃度は 5-ヒドロキシン

酸で約  $1\mu\text{g/ml}$  であるから先の  $LTB_4$  に比較して  $1/200$  くらいと思われる.

マメ科の植物、とくに大豆には 15-リポキシゲナーゼがあり、酵素も精製されてその性質も詳しく調べられている. 最近、白血球にも同様の酵素が見出され、ウサギの腹腔白血球から精製され、図 5 に示すようないくつかの反応生成物が同定されている<sup>42)</sup>. また、15-ヒドロペルオキシ酸からエポキシン化合物を経由して LT が合成されることが示されている<sup>43)</sup>. このように白血球には 5-リポキシゲナーゼと 15-リポキシゲナーゼが共存し、15-ヒドロキシン酸は 5-リポキシゲナーゼを阻害し ( $ID_{50} = 6\mu\text{M}$ ), 白血球において、 $LTC_4$ ,  $LTD_4$  などの生合成を調節している可能性も示唆されている<sup>44)</sup>. これらのリポキシゲナーゼの阻害剤としては、5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid, BW755 C, nordihydroguaiaretic acid, benoxapofen などが知られているが、シクロオキシゲナーゼも同時に阻害し、特異性に問題がある. 今後、特異

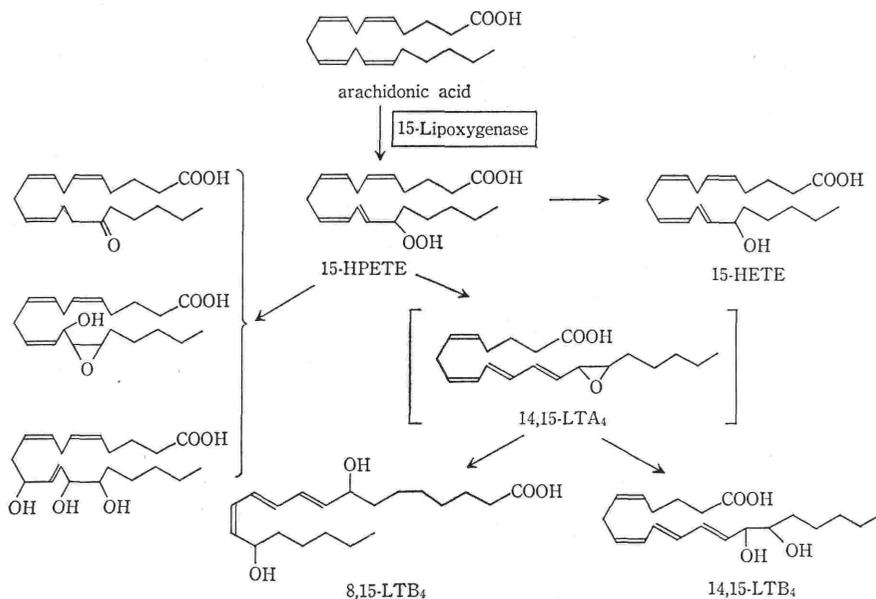


図 5. 15-リポキシゲナーゼ

的阻害剤の開発が望まれている。

以上のように、リン脂質より遊離したアラキドン酸はシクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼによって代謝されて、種々の生体調節物質に変換される。とくに、近年その構造が明らかにされた SRS-A の作用機序やその調節、さらにその拮抗剤、酵素阻害剤の開発などによる臨床面への応用などの研究の進展が期待されている。

文 献

- 1) 腰原康子, 室田誠逸: アラキドン酸カスケード. 臨床化学 19: 995~1013, 1981.
- 2) プロスタグランジンとその周辺. 現代医療社, 1980.
- 3) 鹿取 信, 山本尚三, 佐藤和雄: プロスタグランジン. 講談社サイエンティフィック, 1978.
- 4) Bills, T. K., Smith, J. B. and Silver, M. J.: Metabolism of [<sup>14</sup>C] arachidonic acid by human platelets. *Biochim. Biophys. Acta* 424: 303~314, 1976.
- 5) Lepetina, E. G., Schmitges, C. J., Chandrabose and P. Cuatrecasas: Cyclic AMP and prostacyclin inhibit membrane phospholipase activity in platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 76: 828~835, 1977.
- 6) Kannagi, R., Koizumi, K. and Masuda, T.:

- Limited hydrolysis of platelet membrane phospholipids. *J. Biol. Chem.* 256: 1177~1184, 1981.
- 7) Hirata, F., Corcoran, B. A., Venkatasubramanian, K., Schiffmann, E. and Axelrod, J.: Chemoattractants stimulate degradation of methylated phospholipids and release of arachidonic acid in rabbit leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 2640~2643, 1979.
- 8) Bell, R. L., Kennerly, D. A., Stanford, N. and Majerus, P. W.: Diglyceride lipase: A pathway for arachidonate release from human platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76: 3238~3241, 1979.
- 9) Billah, M. M., Lepetina, E. G. and Cuatrecasas, P.: Phospholipase A<sub>2</sub> and phospholipase C Activities of platelets. *J. Biol. Chem.* 255: 10227~10231, 1980.
- 10) Billah, M. M., Lepetina, E. G. and Cuatrecasas, P.: Phospholipase A<sub>2</sub> activity specific for phosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 256: 5399~5403, 1981.
- 11) Blackwell, G. J., Carnuccio, R., Di Rosa, R., Flower, R. J., Parente, L. and Persico, P.: Macrocortin: a polypeptide causing the anti-phospholipase effect of glucocorticoids. *Nature* 287: 147~149, 1980.
- 12) Hirata, F., Schiffmann, E., Venkatasubramanian, K., Salomon, D. and Axelrod, J.: A phospholipase A<sub>2</sub> inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 2533~2536, 1980.
- 13) Hirata, F.: The regulation of Lipomodulin, a phospholipase inhibitory protein in rabbit neutrophils by phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 256: 7730~7733, 1981.
- 14) Wong, P. Y-K. and Cheung, W. Y.: Calmodulin

- stimulates human platelet phospholipase  $A_2$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **90** : 473~480, 1979.
- 15) Yamamoto, S., Ohki, S., Ogino, N., Shimizu, T., Yoshimoto, T., Watanabe, K. and Hayaishi, O. : Enzymes involved in the formation and further transformation of prostaglandin endoperoxides. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* (Samuelsson, B., Ramwell, P. W. and Paoletti, R. eds.) **6** : p. 27~34, 1980.
  - 16) Rollins, T. E. and Smith, W. L. : Subcellular localization of prostaglandin-forming cyclooxygenase in Swiss mouse 3T3 fibroblasts by electron microscopic immunocytochemistry. *J. Biol. Chem.* **255** : 4872~4875, 1980.
  - 17) Moncada, S. and Vane, J. R. : Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane  $A_2$  and prostacyclin. *Pharmacol. Rev.* **30** : 293~331, 1979.
  - 18) Gryglewski, R. J., Korbut, R. and Ocetkiewicz, A. : Generation of prostacyclin by lungs *in vivo* and its release into the arterial circulation. *Nature* **273** : 765~767, 1978.
  - 19) Moncada, S. and Vane, J. R. : Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *New Eng. J. Med.* **300** : 1142~1147, 1979.
  - 20) Gryglewski, R. J. : Prostacyclin as a circulatory hormone. *Biochem. Pharmacol.* **28** : 3161~3166, 1979.
  - 21) Hammarström, S. and Diczfalusy, U. : Inhibition and Properties of thromboxane synthetase. *Adv. in Inflamm. Res.* (Weissmann, G. ed.) **Vol. 1** : p. 431~438, 1979.
  - 22) Salmon, J. A., Smith, D. R., Flower, R. J., Moncada, S. and Vane, J. R. : Further studies on the enzymatic conversion of prostaglandin endoperoxide into prostacyclin by porcine aorta microsomes. *Biochim. Biophys. Acta* **523** : 250~262, 1978.
  - 23) Levin, R. I., Jaffe, E. A., Weksler, B. B. and Tack-Goldman, K. : Nitroglycerin stimulates synthesis of prostacyclin by cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* **67** : 762~769, 1981.
  - 24) Wennmalm, A. : Effects of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Br. J. Pharmacol.* **64** : 559~563, 1978.
  - 25) Gorman, R. R. : Modulation of human platelet function by prostacyclin and thromboxane  $A_2$ . *Fed. Proc.* **38** : 83~88, 1979.
  - 26) Bailey, J. M. : Prostacyclins, thromboxanes and cardiovascular disease. *Trends in Biochem. Sci.* **68** ~71, March, 1979.
  - 27) Okuma, M., Yamori, Y., Ohta, K. and Uchino, H. : Production of prostacyclin-like substance in stroke-prone and stroke-resistant spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins* **17** : 1~7, 1979.
  - 28) Szczeklik, A., Gryglewski, R. J., Musial, J., Grodzinska, L., Serwonska, M. and Marcinkiewicz, E. : Thromboxane generation and platelet aggregation in survivals of myocardial infarction. *Thrombos. Hemostasis* **40** : 66~74, 1978.
  - 29) Tada, M., Kuzuya, T., Inoue, M., Kodama, K., Fukushima, M., and Abe, H. : Significance of thromboxane  $A_2$  in myocardial ischemia in patient with coronary artery disease. *Advances in Myocardiology* (Tajuddin, M., Bhatia, B., Siddiqui, H. H. and Rona, G. eds.) **Vol. 2** : p. 397~405, 1980.
  - 30) Borgeat, P., Hamberg, M. and Samuelsson, B. : Transformation of arachidonic acid and homo- $\gamma$ -linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* **251** : 7816~7820, 1976.
  - 31) Samuelsson, B., Hammarström, B., Murphy, R. C. and Borgeat, P. : Leukotrienes and slow reacting substance of anaphylaxis. *Allergy* **35** : 375~381, 1980.
  - 32) Samuelsson, B. and Hammarström, S. : Nomenclature for leukotrienes. *Prostaglandins* **19** : 645~648, 1980.
  - 33) Lewis, R. A. and Austen, K. F. : Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell-dependent compounds. *Nature* **293** : 103~108, 1981.
  - 34) Ford-Hutchinson, A. W., Bray, M. A., Doig, M. V., Shipley, M. E. and Smith, M. J. H. : Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature* **286** : 264~265, 1980.
  - 35) Feuerstein, N., Foegh, M. and Ramwell, P. W. : Leukotriene  $C_4$  and  $D_4$  induce prostaglandin and thromboxane release from rat peritoneal macrophages. *Br. J. Pharmacol.* **72** : 389~391, 1981.
  - 36) Folco, G., Hansson, G. and Granström, E. : Leukotriene  $C_4$  stimulates  $TXA_2$  formation in isolated sensitized guinea pig lung. *Biochem. Pharmacol.* **30** : 2491~2493, 1981.
  - 37) Nugteren, D. H. : Arachidonate lipoxygenase in blood platelets. *Biochim. Biophys. Acta* **380** : 299~307, 1975.
  - 38) Jones, R. L., Kerry, P. J., Poyser, N. L., Walker, I. C. and Wilson, N. H. : Novel metabolites of arachidonic acid. Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids (Rober, S. M. and Scheinmann, F. eds.) p. 138~148, 1978.
  - 39) Pace-Asciak, C. R., Mizuno, K. and Yamamoto, S. : Formation of 8, 11, 12-trihydroxyeicosatrienoic acid by a rat lung high-speed supernatant fraction. *Biochim. Biophys. Acta* **665** : 352~354, 1981.
  - 40) Walker, I. C., Jones, R. L. and Wilson, N. H. : The identification of an epoxy-hydroxy acid as a product from the incubation of arachidonic acid with washed blood platelets. *Prostaglandins* **18** : 173~178, 1979.
  - 41) Goetzl, E. J., Brash, A. R., Tauber, A. I., Oates, J. A. and Hubbard, W. C. : *Immunology* **39** : 491~501, 1980.
  - 42) Narumiya, S., Salmon, J. A., Cottee, F. H., Weatherley, B. C. and Flower, R. J. : Arachidonic acid 15-lipoxygenase from rabbit peritoneal polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* **256** : 9583~9592, 1981.
  - 43) Jubiz, W., Rodmark, O., Lindgren, J. Å., Malmsten, C. and Samuelsson, B. : Novel leukotrienes: Products formed by initial oxygenation of

arachidonic acid at C-15. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **99** : 976~986, 1981.

44) Vanderhoek, J. Y., Bryant, R. W. and Bailey, J. M. : Inhibition of leukotriene biosynthesis by the

leukocyte product 15-hydroxy-5, 8, 11, 13-eicosatetraenoic acid, *J. Biol. Chem.* **255** : 10064~10065, 1980.