
総 説

生理活性を有するリン脂質 血小板活性化因子 (PAF)

中山 玲 子

Biologically active phospholipid: Platelet-activating factor (PAF)

Reiko Nakayama

はじめに

元来、リン脂質は生体膜の構成成分としてその構造や機能が追求されてきたが、近年、生理活性を有するものが発見され、文字通り脂質の科学を“活性化”している。

これらの活性リン脂質は、

1. それ自体は活性はないが、酵素タンパク質との相互反応により、その活性発現に積極的に関与するもの、
2. イノシトールリン脂質に代表されるように、リン脂質の代謝及びその代謝物が細胞の情報伝達機構に関与するもの、
3. それ自体が細胞の受容体と結合し、強力な化学因子(ケミカルメディエーター)として作用するもの、に分類できる。

その中でも、3に属する血小板活性化因子 (PAF)* は、現在知られている血小板凝集惹起物質の中でも最強の作用を有し、また、最初のリン脂質性ケミカルメ

ディエーターとして注目を浴びている。1980年の構造決定を一つの契機とし、化学合成による標準物質の入手が容易になり、また、アンタゴニストの開発に伴い、PAF 研究は、基礎から臨床へと急速に拡大・進展してきた。

基礎的な生理、生化学的研究¹⁾に加えて、PAF の多様な生理作用、種々の病態との関連も明かにされつつあり^{2) 3)}、更にはアンタゴニストの医薬品としての応用も試みられてきている^{4) 5)}。

本稿では、最も新しいケミカルメディエーターである PAF の“脂質生化学”的知見を概説すると共に、最近クローズアップされてきた脂質栄養学的研究についても紹介したい。

I. PAF の発見と構造決定

1972年、フランスの Benveniste らは、ウサギのアナフィラキシー反応解析の際に血小板を活性化する因子を発見した⁶⁾。即ち、感作したウサギの好塩基球に同一抗原を加えると、この抗原と IgE 抗体とが好塩基球上で抗原抗体反応を起こす。この際に好塩基球の脱顆粒化が起き、化学因子が遊離され、血小板を活性化して血小板からのヒスタミンの遊離を引き起こすという機構を明らかにし、この新しい化学因子を血小板活性化因子 (Platelet-activating factor, PAF) と命名したのである (図1)。

8年後、米国の Hanahan らにより、最終的に、質量分析法により、PAF は、1-アルキル-2-アセチル-sn-グ

京都女子大学家政学部食物学科衛生学第2研究室
Department of Food Science
Kyoto Women's University

PAF* :

PAF の呼称について、Benveniste らヨーロッパのグループは PAF acether (acetyether の造語)、Hanahan ら米国のグループはその構造に基づいて、AGEPC (alkyl glyceryl ether phosphorylcholine) と命名したが、最近では PAF に統一されつつある。

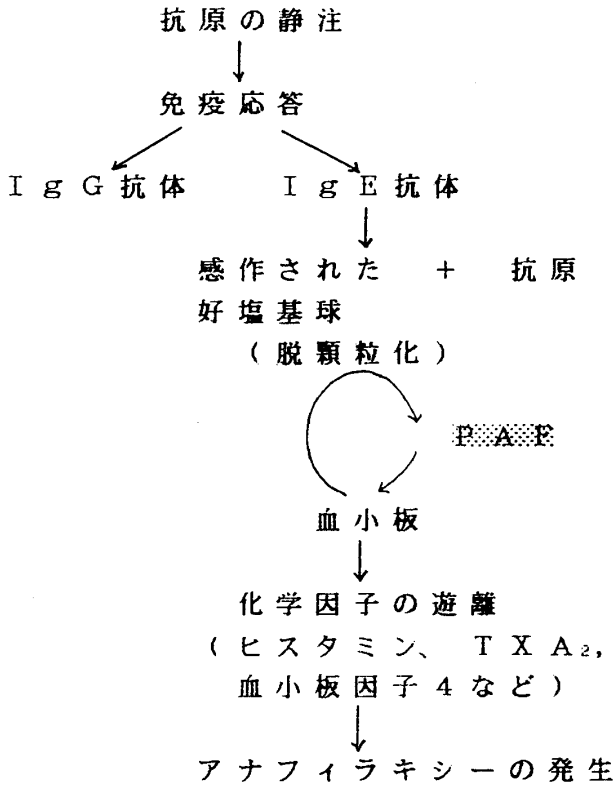


図1 ウサギにおける実験的アナフィラキシーの発生と PAF の関与

リセロ-3-ホスホコリンの構造を持つ、リン脂質であることが明らかにされた⁷⁾ (図2)。PAF と別個に研究されてきた腎髄質由来の降圧脂質 APRL (Anti-hypertensive polar renomedullary lipid) も PAF と同一化合物であることが同定された⁸⁾。通常リン脂質は、そのグリセロール骨格の1位と2位の炭素に長鎖脂肪酸がエステル結合したジアシル型が知られているため、極めて特異的な構造を有することから脂質化学的にも注目されるに至った。

II. PAF の機能

1. PAF の生物活性

現在 PAF は発見当初予想もされなかった多彩な生理作用を有し、その作用はほぼ全身に及ぶとさえ考えられている (表1)⁹⁾。

代表的な生理作用は、血小板活性化の他に、好中球、

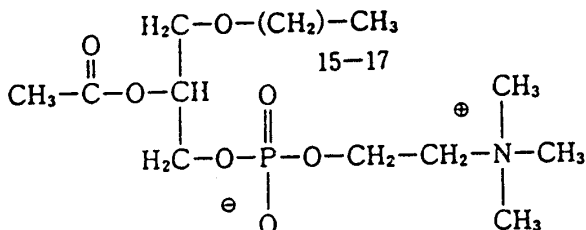


図2 PAF の化学構造

単球、好酸球、マクロファージ等の活性化、血管透過性亢進、気管支などの平滑筋収縮作用などがある。PAF は刺激に応じて、炎症性・免疫性細胞より新たに産生されることなどから、アレルギーや炎症反応のメディエーターとしての悪玉的作用が注目されてきた¹⁰⁾。

一方、PAF は正常組織においても常時産生され¹¹⁾、血圧降下作用や生殖生理などにも関与する、善玉的作用も有することが判明してきた。PAF が分娩時に羊水中に検出されたのに端を発し、産婦人科領域での研

表1 PAF の示す生物活性

1. 細胞あるいは単離組織を処理したとき示す活性	血小板 (形態変化, 凝集, 放出反応) 平滑筋細胞 (収縮: 回腸, 気管支) 好中球 (凝集反応, 走化, 活性酸素産生) 単球・マクロファージ (凝集反応, 活性酸素産生, グルコース消費こう進, インターロイキン-1, しゅよう壊死因子産生・放出) 好酸球 (走化, 血管内皮細胞への粘着) 血管内皮細胞 (プラスミノーゲンアクチベーター産生, 形態変化) じん臓細胞 (レニン分泌阻害) 羊膜細胞 (プロスタグランジンE ₂ 生成促進) 培養神経細胞 (神経突起形成促進, ドーパミン放出促進) 骨髓細胞 (抗微生物障害活性誘導, DNA合成促進, TNF・インターフェロン産生) Tリンパ球 (マイトーゲン誘発分裂・インターロイキン-2産生の阻害) 網膜細胞 (電位変動) 下垂体前葉細胞 (プロラクチン放出) 視床下部 (LHRH, ソマトスタチン放出抑制)
2. かん流あるいは局所投与したとき示す活性	血管透過性こう進 (血しょう成分, 白血球浸出) 肝臓 (グリコーゲン分解促進) 肺・気管 (気管過敏症, 気道抵抗増大, 白血球遊走・浸潤, プロスタノイド産生こう進, 浮しゅ形成, 気道粘液分泌促進) じん臓 (糸球体透過性こう進) 心脈管 (冠血流量低下, 不整脈) 分泌組織 (アセチルコリン様作用) 痛覚過敏
3. 全身投与したとき示す活性	降圧, 血小板活性化および数の減少, 白血球数減少, 徐脈 肺・気道 (気管支収縮, 浮しゅ形成) 胃 (粘膜壊死, 毛細血管流量低下) 小腸 (収縮, 虚血性壊死)

究が進み、PAFの受精卵の着床、分娩誘発への関与や最近では排卵誘発への関与も明らかとなっている¹²⁾。

このように、現在では、PAFは本来は正常な生体のホメオスタシスに關与するオータコイド作用を有し、その産生や発現の調節機構に乱れを生じた時、病態が引き起こされる可能性が示唆されている。

2. PAF レセプター

上述の PAF の作用は標的細胞(血小板、血管内皮細胞など)のレセプターを介して発現される。レセプターの介在は、細胞膜への PAF の特異的結合、脱感作実験、アンタゴニストによる発現の阻害により示唆されてきた。PAF 特異的結合部位については、血小板や好中球などで詳細に検討されてきたが、実験条件等の相違によりかなりの変動がある。また、種特異性があり、例えば血小板ではモルモット、ウサギ、ヒトの順に多く、ラット、マウスにはレセプターは存在しない¹³⁾。

Godfroid らは、PAFのアンタゴニスト-アゴニスト構造-活性相関研究より図3に示すような PAF レセプター結合部位を想定している¹⁴⁾。Valone らは、ヒト血小板原形質膜より分子量約18万の結合タンパク質を分離した¹⁵⁾が、真のレセプターであるか否かの同定はまだなされていない。PAF はリン脂質であり、ペプチ

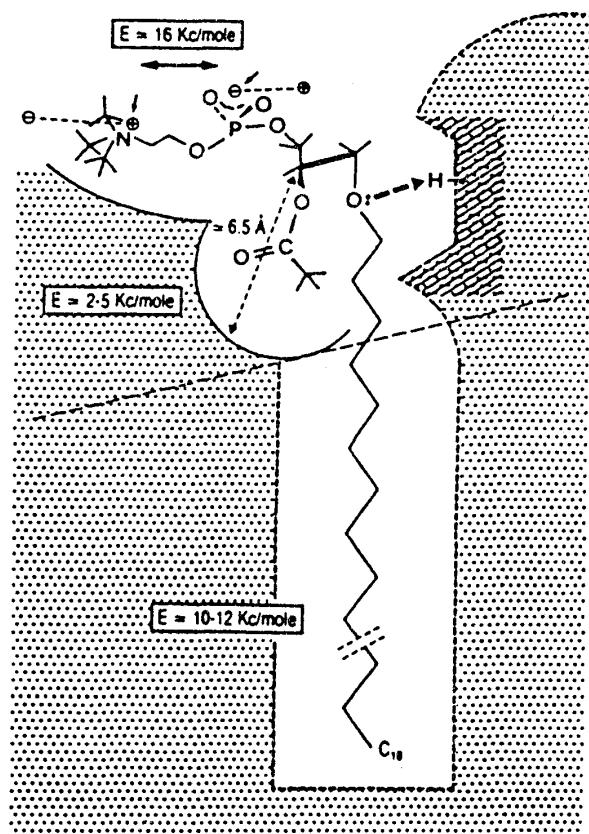


図3 PAF 特異的結合部位

ドホルモン等と異なり、生体膜の脂質二重層や、疎水性タンパク質に非特異的に結合するため、レセプタータンパク質の単離は実験的に困難を極め、この5、6年世界中でしのぎを削ってきたが、最近、東大の本田らがレセプター遺伝子のクローニングに成功した¹⁶⁾。彼らは PAF の細胞内情報伝達(後述)がホスホリパーゼCに共役する GTP 結合タンパク質を介することに注目し、アフリカツメガエル卵母細胞を用いた遺伝子発現システムを用いた。レセプター発現の有無は、リガンド依存性のカルシウム感受性クロライドチャンネルの開口を voltage clamp 法を用いて膜電流を測定することにより鋭敏に検出している。モルモット肺の mRNA を RNA 発現ベクターに組み込み、作成した cDNA より転写作成した RNA を卵母細胞に注入し、クローンを得た。細胞によりレセプターのサブクラスの有無が論じられているが、今後、レセプター抗体の作成などにより、レセプターの分布などと共に一気に解明されて行くことであろう。

3. PAF の活性発現機構

PAF のレセプターへの結合に引き続く細胞応答の情報伝達機構についても、最近活発に研究がなされている。例として図4に、血小板の活性化機構¹⁷⁾を示す。PAF のレセプターへの結合に次いで、ホスホリパーゼC活性化によるイノシトールリン脂質代謝の亢進、プロテインキナーゼC活性化によるタンパク質リン酸化の介在、Ca²⁺チャンネルの開口、ホスホリパーゼA₂(PLA₂)の活性化によるアラキドン酸代謝物の関与等

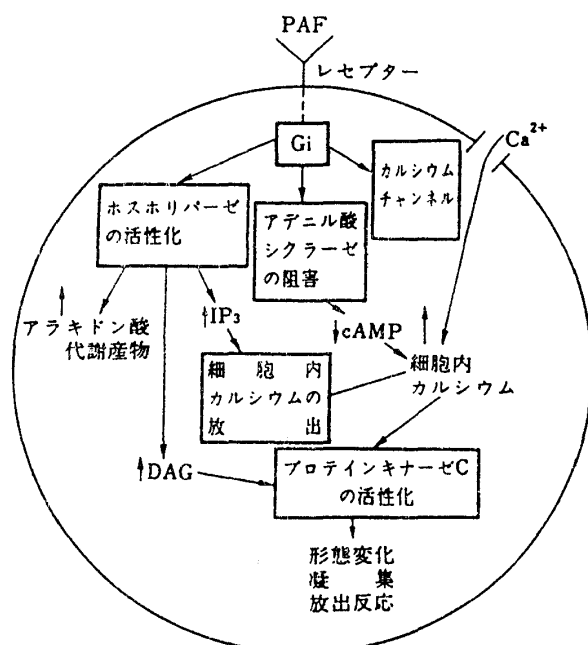


図4 PAF による血小板活性化機構

が観察される。また、これらの反応系への各種 GTP 結合タンパク質 (Gi) の関与なども示唆されてきている。細胞により、多少相違はあるが、これらの経路は単独ではなく相互に関連しあって活性化が惹起されると考えられている。

4. PAF アンタゴニストの開発

1983年に、わが国の研究グループにより最初の PAF アンタゴニスト CV-3988 (リン脂質誘導体)¹⁸⁾が報告された。アンタゴニストとは、レセプターの特異的結合部位への結合を拮抗的に阻害する物質のことをいい、PAF に関して言えば 1) 構造類似体と非構造類似体、2) 天然物由来と非天然物由来、3) 脂質性と非脂質性、などに大別できる。

これらの PAF アンタゴニストは、1) *in vitro* (血小板凝集抑制、レセプターへの [³H] PAF の結合抑制) や、2) *in vivo* (血圧下降、致死作用、血管透過性亢進や、気道狭窄の抑制等) の実験により評価され、より抗 PAF 作用の強いものへとドラッグデザインされ、現在、多くのアンタゴニストが開発されているが、図 5 に実験上良く使用されている代表的なものをあげた。カズレンンは古くより抗リウマチ、抗喘息薬として使用された生薬より、BN 52021 はイチョウの葉より単離され、L 652731 はモクレン科の植物 *Magnolia acuminata* より抽出単離されたベラゲエンジンの誘導体である。微生物由来のものも見つかっており、構造類似縁体のアンタゴニストの開発には限界があるらし、

今後、生薬、微生物、食品などからの検索が有望であろう。

PAF は上述したように元来、アレルギー・炎症のメディエーターとして、いわば悪玉として発見され、研究が発展してきた。従って PAF は原則的には除かれるべきものとの考えのもとに多くのアンタゴニストの開発が試みられ、ここ 2-3 年間に、急激かつ多量に PAF が生成されるような疾患あるいは病態 (例えばアナフィラキシーショックやエンドトキシンショック、広範な炎症・アレルギー、ショックや虚血障害に基づく腎機能、心機能や胃腸障害等) 改善への有効性が認められ、医薬品としての応用が有望視されている。

III. PAF の代謝

PAF は種々の刺激に応じて炎症性細胞などで産生され、また速やかに脱アセチル化されてその活性を失う。最も産生能の高い好中球やマクロファージでの代謝が研究されてきており、図 6 にその主要な代謝経路¹⁹⁾を示す。

1. PAF の生合成

1) 修復系

PAF は産生細胞の膜構成成分であるリン脂質の一種 1-0-アルキル-2-アシル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリンを前駆体として合成される。即ち、刺激により、細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇し、活性化された PLA₂ により C-2 位の脂肪酸が水解される。次いで、生じたリン

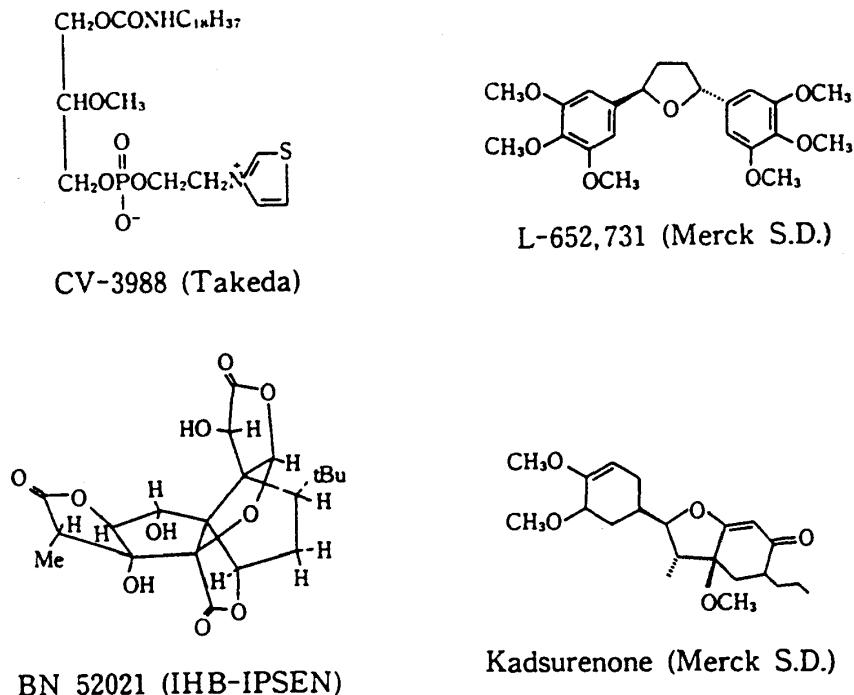


図 5 代表的な PAF のアンタゴニスト

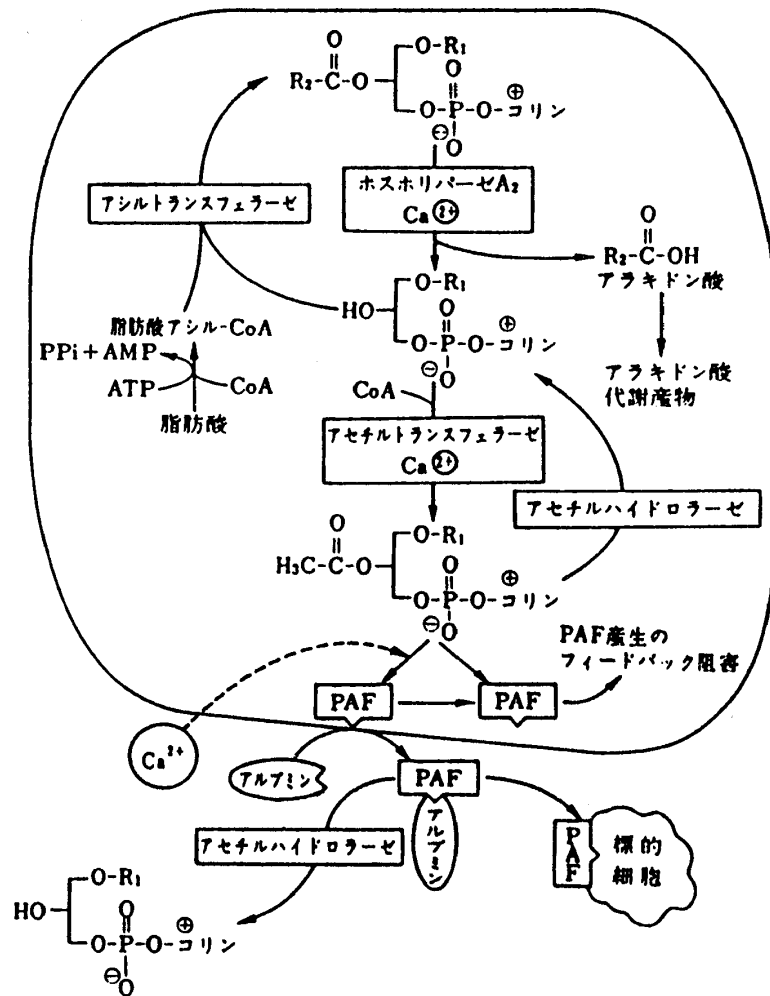


図 6 主要な PAF 代謝経路 (炎症性細胞など)

PAF にアセチルトランスフェラーゼによりアセチル基が導入されて生成する。生合成系の両酵素は共に Ca^{2+} 依存性とされるが、ヒト多形核白血球 (PMN) のアセチルトランスフェラーゼは原形質膜上に局在し、外来性 Ca^{2+} を必要としない。本酵素は、EDTA、ジイソプロピルフルオロホスフェートで阻害され、界面活性剤に感受性のため、従来の Lands 系アシルトランスフェラーゼとは異なるとされる²⁰⁾。ラット脾臓ミクロゾームの酵素はリン酸化により活性調節を受ける。

本酵素の基質特異性は比較的低く、C-1 位に長鎖脂肪酸がエステル結合したのものや、極性基がコリン以外のものでも反応する。このことは、後述する PAF 分子種の多様性と矛盾しない。

2) *de novo* 合成系

一方、PAF 生合成の第二のルートとして、1-アルキル-2-アセチルグリセロールと CDP-コリンからコリンホスホトランスフェラーゼにより生成されることも

報告されている²¹⁾。腎臓、脾臓などでは、炎症性・免疫性細胞とは異なる経路により、常時 PAF が産生され、血圧降下作用などに関与していると考えられている。

2. PAF の分解

1) 脱アセチル化反応

PAF の脱アセチル化に関与するアセチルヒドロラーゼには細胞内と血清中酵素があり、両者共に Ca^{2+} 非依存性であるが、基質特異性やプロテアーゼ感受性が異なる。

細胞内酵素は、主として細胞質に存在し、EDTA 存在下で活性を測定することにより、PLA₂ と区別できる²²⁾。血清中の酵素はリポタンパク (LDL) に結合しており、精製酵素は C-1 位がエステル結合したアシル型の PAF アナログの方がよい基質となるが、極性基がエタノールアミンになると分解できない²³⁾。しかし、このエタノールアミンアナログは、本酵素に

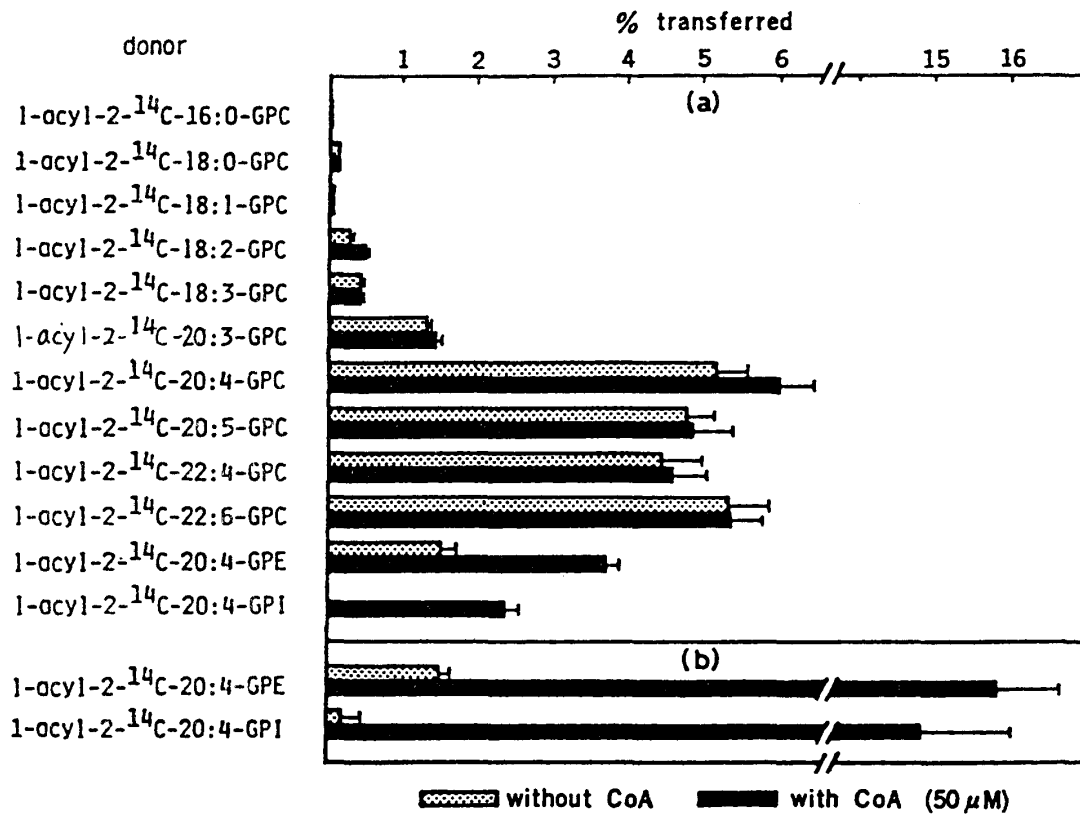


図7 マクロファージのミクソームによる外因性各リン脂質から1-アルキル-GPC (a) または1-アシル-GPC (b) への脂肪酸転移
GPI, グリセロホスホイノシトール; GPE, グリセロホスホエタノールアミン.

よる PAF の水解を拮抗的に阻害する。血中 PAF 濃度は本酵素により調節され、即ち血圧調節に関与していると考えられている。

更に血中には、リン PAF を特異的に分解するリソホスホリパーゼDの存在が知られている。またラット肝ミクロゾーム、ラット腎、小腸粘膜、肺、脳などの臓器では、リン PAF を分解し、アルキルグリセロリン酸とするホスホリパーゼDの存在が報告されており、以下に述べる再アシル化とは異なるリン PAF の代謝経路が示唆されている。

2) 再アシル化反応

一般に、標的細胞に取り込まれた PAF は分解され、生じたリン PAF は長鎖脂肪酸により再アシル化された形で細胞膜に取り込まれることが、好中球、血小板、マクロファージなどで観察されている。ヒト、ウサギの PMN では、アラキドン酸が選択的に導入され、この機構は CoA 非依存性のアシルトランスフェラーゼによるとされる²⁴。また杉浦らは、ウサギ肺胞マクロファージでは、アラキドン酸は先ずジアシルグリセロホスホコリン(-GPC)に入り、次いでアルキルアシル-GPC 及びアルケニルアシルグリセロホスホエタノールアミンに移行することを見出した²⁵。このトラン

スアシルーション機構は CoA 非依存的であり、アラキドン酸のみならず、エイコサトリエン酸(20:3)からドコサヘキサエン酸(22:6)までの炭素数20以上の多価不飽和脂肪酸を転移できる(図7)²⁶。このことがエーテル型リン脂質に多価不飽和脂肪酸が局在する理由と考えられており、後述する食餌性脂肪酸による PAF の産生制御との関連からも興味深い。

3. PAF 分子種の多様性

以上述べてきた PAF とは“C-1 位に長鎖アルコールがエーテル結合しC-2位に酢酸がエステル結合したコリンリン脂質”という化学定義に基づくものを言う。しかしながら、研究の進展・拡大により種々の細胞より産生される PAF は質量分析により多様な分子種が存在することが判明してきた²⁷。即ち、C-1位に長鎖脂肪酸がエステル結合したアシル型²⁸や、ビニルエーテル結合を有するプラスマローゲンアナログ²⁹、C-3位の塩基がコリンからエタノールアミンに置換したエタノールアミンアナログ³⁰なども従来の PAF の産生に付随して生合成されることが判明した。一般にリン脂質は大別すると、1,2-ジアシル型、1-アルキル-2-アシル型、1-アルケニル-2-アシル型があり、前述した生合成系酵素の基質特異性からも矛盾しない。従っ

て、現在では PAF とはアセチル基を有するリン脂質の集合体と見なしても良いであろう。ただし、生物活性は血小板活性化作用では、アルキル:アルケニル:アシル(1:1/4-5:1/100-200)である³¹⁾。これらの PAF 類縁体は PAF の代謝経路での制御に関与している可能性や、未知の生理作用を有する可能性も考えられ、今後更なる検討が望まれている。

IV. PAFの食餌性脂肪酸による代謝制御

1. PAFの前駆体

PAF が生体膜のリン脂質から産生することは前述したが、最近、1-アルキル-2-アラキドノイル-GPC が前駆体であることを示唆する知見が蓄積されつつある。即ち、ヒト好中球³²⁾やウサギ肺泡マクロファージ³³⁾のエーテルコリンリン脂質の分子種として、C-2位の脂肪酸がアラキドン酸に富むものが多い。ザイモザン刺激により、ウサギ肺泡マクロファージではエーテル型リン脂質よりアラキドン酸が遊離されることが証明されている³⁴⁾。また、PAF 分解後の再アシル化がアラキドン酸特異的であるなども報告されており、いわゆる“PAF サイクル”のあることが示唆される。

2. PAF とアラキドン酸代謝物

PAF の前駆体が1-アルキル-2-アラキドノイル-GPC とすると、刺激に応じて、PAF 産生に付随してアラキドン酸代謝物〔プロスタグランジン (PG) やロイコトリエン (LT)] も遊離されることになる。これらの化学因子も炎症やアレルギー、その他種々の病態を引き起こすため、PAF と相乗的に病態を助長することとなる。

著者らは、ラットの子宮(発情期)に PAF が内在性阻害物質と共存していることなどを質量分析法を用いて報告してきた³⁵⁾³⁶⁾。更に PAF の生理的意義を解明する目的で、卵巣摘出ラットに女性ホルモンのエストラジオールを投与すると、子宮のアラキドン酸が急減し、これに伴い PAF と $PGF_2\alpha$ が相関良く合成されることを見出した³⁷⁾。質量分析にて、減少した1-ラディル-2-アラキドノイル-GPC と生成した PAF の C-1 位の分子種組成によい相関があることも判明した。通常の代謝実験では、放射能標識した前駆体、あるいは PAF、アラキドン酸を用いているため、実際に同一組織内の前駆体、PAF と PG の定量をしたものはきわめて少なく、1-アルキル-2-アラキドノイル-GPC が PAF と $PGF_2\alpha$ の共通の前駆体であることを直接的に強く示唆するものである。

また、最近、アラキドン酸代謝物が PAF の産生や

活性発現に巧妙に関与していることを示唆する知見も蓄積されてきた³⁸⁾。ヒト血小板では低濃度の PAF による凝集の際、トロンボキサン A_2 (TXA₂) の生成が認められ、またシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるアスピリンにより、PAF による凝集が抑制される。好中球への PAF の作用(顆粒放出)は、5-HETE (5-ヒドロキシ-6, 8, 11, 14, イコサテトラエン酸)の共存下で100-1000倍にも増強され、またリポキシゲナーゼ阻害剤で PAF の活性発現が抑制される。また、LTB₄, 5-HETE らのリポキシゲナーゼ産物依存的に PLA₂ を活性化することで、結果的に PAF 自体の産生が促進されるという。血管内皮細胞は LTC₄, LTD₄ などにより PAF を産生し、またプロスタサイクリン (PGI₂) も同時に産生される。また、PAF による肺血管収縮作用や、肺浮腫生成、心臓血管系の変化などが LT と関連していることや、好中球では PAF がアセチルトランスフェラーゼを活性化し、自らの産生を増強しているという報告もある。

このように、PAF とアラキドン酸代謝物とは密接に関連しあい、おのおのの代謝制御や活性の調節が功妙に行われているものと思われる。

3. 食餌性脂肪酸による PAF 代謝制御

脂質は、三大栄養素の中でも、タンパク質や糖質と比較して、短期間で最もダイナミックに生体に影響を及ぼす。食餌性脂肪酸の含有量や、その組成がアラキドン酸代謝に影響を及ぼし、血小板や白血球の反応性を変化させることは、エスキモー人に心筋梗塞発症が低いという疫学的統計などに代表されるように良く知られている。即ち、n-3 系列のエイコサペンタエン酸 (EPA), ドコサヘキサエン酸 (DHA) はリン脂質へのエステル化やエイコサノイド生合成の段階で拮抗的にアラキドン酸などの n-6 系列の脂肪酸代謝を抑制しうるため、エイコサノイド合成を抑え、アレルギー、炎症、心筋梗塞などの進展を阻止しうるのである³⁹⁾。

上述したように、PAF とアラキドン酸代謝物は共通の前駆体を持ち、その産生のみならず活性発現にまで密接に関連し合っていることが示唆されるため、食餌性脂肪酸組成の変化により、PAF 産生を制御する試みもなされている。

アラキドン酸欠乏食で3-4カ月間飼育したラットの PMN では、アラキドン酸含有量は正常値の約10%に減少しており、カルシウムイオノフェア A による PAF と LTB₄ の生成はそれぞれ対照群の16%, 10%にまで減少していた⁴⁰⁾。PAF の代謝(分解や再アシル化反応速度)に差は認められないが、再アシル化され

たエーテル型リン脂質のC-2位の脂肪酸は、アラキドン酸欠乏食 PMN では、リノール酸が結合していることが認められた⁴¹⁾。

EPA に富む魚油で飼育したサルの好中球における PAF の代謝を対照群と比較検討した結果、PAF が再アシル化されたエーテル型リン脂質C-2位の脂肪酸は、対照群ではアラキドン酸が主であるが魚油群では EPA が代替していることが認められた⁴²⁾。ヒトでも魚油を添加した脂肪を摂取すると、単球のイオノフォア刺激による PAF 産成能は3週間では影響がみられないが、6週間になると対照群の約1/2に減少するという⁴³⁾。更に、対照群の単球を種々の脂肪酸とインキュベートし、イオノフォア刺激による PAF 産生を検討した結果、アラキドン酸添加の場合コントロールの約64%増加したのに対し、EPAの方は逆に28%減少した。この実験では、DHA では影響がなかったという。

最近、関西医大の堀井らと名市大の奥山らは、n-3 系列脂肪酸である α -リノレン酸に富むシソ油食で飼育したラットの好中球の PAF 産生能が低下することを見出している (私信)。

以上の結果は、アラキドン酸と PAF 産生との密接な関係を示唆すると共に、n-3 系列の脂肪酸により PAF 産生を抑制しうることを示している。また、同時に、アラキドン酸代謝物の産生も抑制でき、アレルギーや炎症反応、及び PAF の関与する病態の治療や予防における n-3 系列脂肪酸の有効性が示されたことになる。

おわりに

かつて脂質は、べとべとしたその物性による取り扱いの煩雑さも遠因となり、またその生理的役割も明らかでなかったことより、単にエネルギー源としてや細胞間を隔てる膜といった認識にとどまり、比較的最近まで、タンパク質や核酸などの一流の高分子に対し、脂質は二流の低分子と敬遠されがちであった。しかし近年、生体膜の概念の進展や、アラキドン酸より派生する種々のエイコサノイドの発見、更には、本稿の PAF の発見と生体内での脂質の生理作用が注目されてきた。

PAF は実に多彩な生理作用を有し、また、その作用は、アラキドン酸代謝物など他の化学因子と相互に関連しあい、きわめて複雑多岐である。PAF の産生や活性発現に異常がみられると種々の病態が引き起こされることが示されてきたが、微量ながら正常組織にも存在してその機能維持に貢献しているという事実も

ある。従って、PAF アンタゴニストを医療に応用する際には、慎重な配慮が必要となろう。また、脂質栄養学的見地から、食餌性脂肪酸の摂取により PAF および PG の産生を調節することにより、健康増進、疾病の治療、予防が可能となろうが、その質的・量的バランスなど今後さらに検討していかなくてはならないだろう。

PAF の構造決定後の10年間に、質量分析法による微量定量法の確立、アンタゴニストの開発、抗体の開発による微量定量法 (RIA) の確立、そして、レセプター遺伝子のクローニング (これらはすべて日本でなされた) と、PAF 研究は新しい局面を迎え、今後より一層の進展が期待されている。

最後に、紙面の都合で割愛した部分も多々あるが、少しでも PAF に興味を抱いていただけたなら、著者にとって望外の喜びである。

文 献

- 1) F. Snyder: Platelet-activating factor and related lipid mediators, Plenum Press, New York & London (1987)
- 2) 和久敬三, 井上圭三編: 血小板活性化因子—生化学・生理・病理—, 現代化学 (増刊17), 東京化学同人, 東京 (1989)
- 3) K. Saito and D. J. Hanahan: Platelet-activating factor and diseases, International Medical Publishers, Tokyo (1989)
- 4) 中山玲子, 斎藤國彦: 最新医学, **45**, 577 (1990)
- 5) 中山玲子: バイオサイエンスとインダストリー, **48**, 349 (1990)
- 6) J. Benveniste, P. M. Henson and C. G. Cochrane: *J. Exp. Med.*, **136**, 1356 (1972)
- 7) D. J. Hanahan, C. A. Demopoulos, J. Lehr and R. N. Pinckard: *J. Biol. Chem.*, **255**, 5514 (1980)
- 8) M. L. Blank, F. Snyder, L. W. Byers, B. Brooks and E. E. Muirhead: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **90**, 1194 (1979)
- 9) 工藤一郎, 井上圭三: 炎症, **7**, 30 (1987)
- 10) 中山玲子, 斎藤國彦: 生化学, **60**, 122 (1988)
- 11) 里内清: 生化学, **55**, 160 (1983)
- 12) M. J. K. Harper: *Biol. Reprod.*, **40**, 907 (1989)
- 13) Z. Terashita, Y. Imura and K. Nishikawa: *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 1491 (1985)
- 14) J. J. Godfroid and P. Braquet: *TIPS-September*, p. 368 (1986)
- 15) F. H. Valone: *Immunology*, **52**, 169 (1984)

- 16) 本田善一郎, 中村元直, 三木一郎, 清水孝夫, 脊山洋右, 岡戸晴生: 生化学, **62**, 603 (1990)
- 17) F. H. Valone: in "Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators", ed. by F. Snyder, Plenum, New York (1987) p. 147
- 18) Z. Terashita, S. Tsushima, Y. Yoshida, H. Nomura, Y. Inada and K. Nishikawa: *Life Sci.*, **32**, 1975 (1983)
- 19) R. N. Pinckard, J. C. Ludwig and L. M. McManus: in "Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates", ed. by J. I. Gallin, I. M. Goldstein and R. Snyderman, Raven Press, New York (1988) p. 143
- 20) R. L. Wykle, B. Malone and F. Snyder: *J. Biol. Chem.*, **255**, 10256 (1980)
- 21) M. Renooij and F. Snyder: *Biochem. Biophys. Acta*, **663**, 545 (1981)
- 22) M. L. Blank, T. C. Lee, V. Fitzgerald and F. Snyder: *J. Biol. Chem.*, **256**, 175 (1981)
- 23) D. M. Stafforini, S. M. Prescott and T. M. McIntyre: *J. Biol. Chem.*, **262**, 4223 (1987)
- 24) F. H. Chilton, T. J. O'Flaherty, J. M. Ellis, C. L. Swendsen and R. L. Wykle: *J. Biol. Chem.*, **258**, 7268 (1983)
- 25) T. Sugiura, O. Katayama, J. Fukui, Y. Nakagawa and K. Waku: *FEBS Lett.*, **165**, 273 (1984)
- 26) T. Sugiura, Y. Masuzawa, Y. Nakagawa and K. Waku: *J. Biol. Chem.*, **262**, 1199 (1987)
- 27) J. C. Ludwig and R. N. Pinckard: in "New Horizons in Platelet Activating Factor Research", ed. by C. M. Winslow and J. L. Lee, Jhon Wiley & Sons, New York (1987) p. 59
- 28) K. Satouchi, M. Oda, K. Yasunaga and K. Saito: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **128**, 1409 (1985)
- 29) R. Nakayama and K. Saito: *J. Biochem.*, **105**, 494 (1989)
- 30) J. C. Ludwig, C. Lear, L. M. McManus and R. N. Pinckard: *Fed. Proc.*, **45**, 855 (1986)
- 31) R. Nakayama, K. Yasuda, K. Satouchi and K. Saito: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **151**, 1256 (1988)
- 32) H. W. Mueller, J. T. O'Flaherty, D. G. Greene, M. P. Samuel and R. L. Wykle: *J. Lipid Res.*, **25**, 383 (1984)
- 33) Y. Nakagawa, T. Sugiura and K. Waku: *Biochim. Biophys. Acta*, **833**, 323 (1985)
- 34) Y. Nakagawa, K. Kurihara, T. Sugiura and K. Waku: *Biochim. Biophys. Acta*, **876**, 601 (1986)
- 35) K. Yasuda, K. Satouchi and K. Saito: *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, **138**, 1231 (1986)
- 36) R. Nakayama, K. Yasuda and K. Saito: *J. Biol. Chem.*, **262**, 13174 (1987)
- 37) 中山玲子, 安田勝彦, 奥村忠芳, 斎藤國彦: 生化学, **62**, 841 (1990)
- 38) 西平順, 石橋輝雄: 最新医学, **45**, 565(1990)
- 39) T. H. Lee, R. L. Hoover, J. D. Williams, R. I. Sperling, J. Ravalese, B. W. Spur, D. R. Robinson, E. J. Corey, R. A. Lewis and F. Austen: *N. Engl. J. Med.*, **312**, 1217 (1985)
- 40) C. S. Ramesha and W. C. Pickett: *J. Biol. Chem.*, **261**, 7592 (1986)
- 41) C. S. Ramesha and W. C. Pickett: *J. Biol. Chem.*, **261**, 15519 (1986)
- 42) M. C. Chabot, J. D. Schmitt, B. C. Bullock and R. L. Wykle: *Biochim. Biophys. Acta*, **922**, 214 (1987)
- 43) R. I. Sperling, J. L. Robinson, K.A. Kylander, T. H. Lee, R. A. Lewis and K. F. Austen: *J. Immunol.*, **139**, 4186 (1987)