

初代培養ラット肝細胞系における プラゾシンによる肝性リパーゼの分泌促進に対する ロイコトリエン代謝系の関与

中村徹也、森田哲生

医学と生物学, 156 (5), 332-337 (2012)

Involvement of the leukotriene metabolic pathway in the stimulatory release of hepatic lipase produced by prazosin from primary cultured rat hepatocytes

Tetsuya Nakamura and Tetsuo Morita

ABSTRACT: Prazosin competes with alpha 1 adrenoceptor, and is used as a depressor of essential hypertension and renal hypertension, and for recovery from dysuria caused by prostatic hypertrophy. In addition, it has been reported that changes in lipid metabolism have been observed by the administration of prazosin, although the details are not fully understood. Recently, we demonstrated the stimulatory release of hepatic triacylglycerol lipase (HTGL) produced by prazosin from primary cultured rat hepatocytes.

In this study, we investigated whether the stimulatory release of HTGL by prazosin is involved in the leukotriene (LT) metabolic pathway. This stimulatory effect of prazosin is suppressed by a phospholipase A₂ inhibitor, quinacrine. In addition, the prazosin-stimulated release of HTGL is reduced by the 5-lipoxygenase (LPO) inhibitors, Nordihydroguaiaretic acid and AA-861; however, it is not suppressed by a cyclooxygenase inhibitor, indomethacin. Moreover, the action by prazosin is decreased with the LPO-activating protein inhibitor, MK886, and the LTA₄ hydroxylase inhibitor, Bestatin. These results suggest that the stimulatory release of HTGL by prazosin is probably partly associated with activation of LPO, and with increases in intracellular LTA₄ content.

抄録 プラゾシン (1-(4-amino-6,7-dimethoxy-quinazolin-2-yl)-4-(2-furoyl)piperazine) はアドレナリン α₁ 受容体の遮断作用を有し、医薬品として、本態性高血圧症、腎性高血圧症、前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬として繁用されている。近年、プラゾシンが脂質代謝への作用が散見されるが、その詳細は不明である。最近、本研究室では、プラゾシンによる初代培養ラット肝細胞からの肝性リパーゼ (HTGL) の分泌の促進を見出した。そこで、本研究ではこのプラゾシンの作用に対するアラキドン酸代謝、特にロイコトリエン (LT) の関与を検討した。プラゾシンの作用はホスホリパーゼ A₂ 阻害剤およびリポキシゲナーゼ (LPO) 阻害剤の共存によって抑制されたが、シクロオキシゲナーゼ阻害剤では阻害されなかった。さらには、このプラゾシンの作用は 5-LPO 活

性化タンパク質 (FLAP) 阻害剤および LTA₄ ヒドロキシラーゼ阻害剤によっても抑制された。すなわち、プラゾシンによる肝細胞からの HTGL の分泌の促進は、LPO のおよび LTA₄ ヒドロキシラーゼの活性化が関与しており、これらによるおそらく細胞内 LTA₄ 準位の上昇によって発現している可能性が示唆された。