

マダニ唾液腺でのアラキドン酸代謝^{1,2}

角田 隆, 佐二木順子, 佐藤 正美³

Arachidonate Metabolism in Tick Salivary Glands

Takashi TSUNODA, Junko SAJIKI, and Masami SATO

1. はじめに

マダニは家畜に伝染させる病気の数と多様さの点で他の全ての節足動物にまさっており、人間の病気のベクターとしてもカに次いで2番目に位置づけされる¹⁾。すなわちマダニはアルボウイルス、リケッチア、スピロヘータ、寄生性原生動物の主要な節足動物ベクターである²⁾。病原体の伝播にはマダニの吸血が重要な役割を果たしている。このような理由から、吸血行動のメカニズムを調べることはマダニの吸血を抑制する処置を講ずるほか、諸々の公衆衛生学的問題の研究において重要であると考えられる。

マダニが発育や繁殖を行うためには十分な量の吸血 (= 飽血) をする必要がある。それゆえに、他の吸血性節足動物とは対照的に、マダニ科のダニは吸血中宿主の損傷部に浸透してくる血液成分を吸血する場合、何日間もの間宿主に付着する。そこで、マダニの側からすると宿主に付着し、吸血する場合にはいかに無事に吸血を完了するかという問題が生ずる。付着期間が長ければ、宿主の免疫反応と炎症反応がひきだされ、マダニにとって危険性が増すであろうし、また、毛細血管では飽血状態に達するまで血液の凝固を避けながら、十分な量の血液を供給し続けなければならない。このような問題に対する答えこそ、マダニの唾液中に存在し宿主の体内へ分泌されるプロスタグランジン (PG) である。PGはマダニがこれらの問題を克服するのに非常に重要で、餌の血液をうまく吸い込むのを達成することを保証すると考えられている。従って、マダニが吸血している間のPGの重要性を正しく認識すること、すなわち唾液腺でのアラキドン酸 (AA) 代謝を理解することは、マダニ防除の新しいアプローチへ導くことにつながるものと思われる。唾液腺でのPG合成過程には、ホスホリパーゼの刺激によってリン脂質から放出される遊離AAの酵素による転換も含まれる (図1)。ここではマダニの唾液腺でのAA代謝、AAの分布とその源、リン脂質からのAAの放出及び続いて起きるPGへの転換、唾液腺でのエイコサノイドが関与してい

ると思われるさまざまな機能についてこれまで解明されている点を解説する。

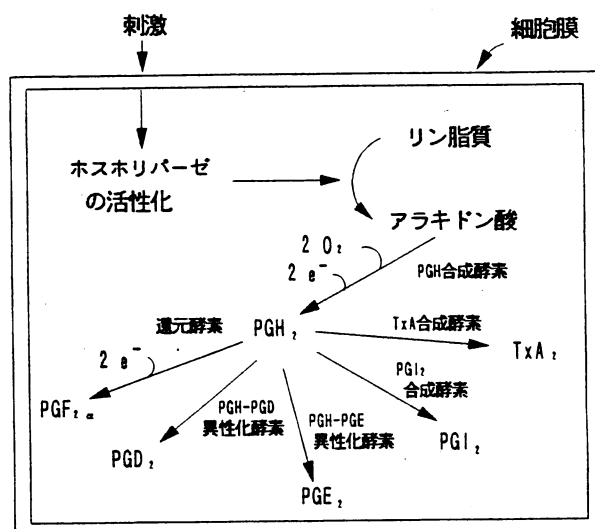


図1. プロスタグランジン生成の酵素系。PGD₂; プロスタグランジンD₂, PGE₂; プロスタグランジンE₂, PGF_{2α}; プロスタグランジンF_{2α}, PGH₂; プロスタグランジンH₂, PGI₂; プロスタサイクリン, TXA₂; トロンボキサンA₂ Smith⁷⁾より改写。

2. マダニの吸血中における唾液の分泌について

マダニが満足に吸血するためには、唾液の分泌が欠かせない³⁾。また、唾液腺に侵入し、発育した病原体は、唾液と共に宿主内に分泌されるらしい⁴⁾。マダニ科の雌の対構造をとっている唾液腺は形態的に複雑で、約1400個の3つのタイプの飽 (I, II, III) からなっている^{5) 7)} (図2)。タイプII, IIIは、吸血中に著しい細胞の変化を引き起こす。ゆっくり吸血している間はこれらの胞内に粗面小胞体が密に凝集されてくる。これら小胞体の中には膨化しているものもあり、蛋白合成が進んでいることを示している。なお、間質細胞や単純な顆粒細胞の膜は、増殖したり指状突起を形成している。膨大な量のミトコンドリアが観察されるが、これは非常によく発達した膜の網 (物質の運搬機能を示すものである) と深いつながりを持っている。吸血中に細胞の数は増えないが、唾液腺の大きさや蛋白含量は約25倍に増加する^{10) 11)}。

これまで知られているマダニの唾液腺分泌物としては、口部に宿主にしっかりと結び付けておくセメント物質、抗凝集物質、抗ヒスタミン物質、キニナーゼ、アピラーゼ等がある¹²⁾。エステラーゼやグリコシダーゼも唾液中にあることがわかっているが、その

¹⁾この論文はSauer, J. Rら¹⁾の総説に筆者らが最近の知見を加え、解説したものである。

²⁾本論文では次の語句は略号を用いている。AA: アラキドン酸, LA: リノール酸, PG: プロスタグランジン, PLA: ホスホリパーゼA, PLC: ホスホリパーゼC, PLD: ホスホリパーゼD, PUFA: 多価不飽和脂肪酸。

³⁾イカリ薬品



図2. Binnington⁸⁾の記載をもとに描いたマダニ雌の唾液腺の3種類の腺粒。腺粒の型は違う塗りで区別した。I型の腺粒は、唾液腺の本管とそこから延びる数本の大きな枝に直接ついている。II型の腺粒は大きな枝の基部の方に豊富であり、III型は枝の末梢部に豊富に存在する。図には唾液腺を神経支配する2本の源を示してある。大部分の唾液分泌はおそらく総神経球の側集網から出る唾液腺神経によって支配されている⁹⁾。この神経の他の機能と鬚神経から唾液腺に延びている枝の機能についてはわかっていない。Kaufman³⁾より改写。

機能については不明である¹³⁾。その他の唾液中の成分としては、 $PG E_2$ 、 $PG F_{2\alpha}$ 、 $PG I_2$ のようなエイコサノイドがあげられる³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。TatchellとBinnington¹⁹⁾は、マダニの一種であるcattle tick (*Boophilus (B.) microplus*)の唾液中の物質について述べている。それは単離された平滑筋を収縮させるが、アセチルコリン、アセチルコリンエステラーゼ、5-ヒドロキシトリプタミン、アドレナリン、ノルアドレナリン等ではなかったという。なお、その活性はキモトリプシンやヘプシンで破壊されなかったが、非ステロイド性の抗炎症剤であるSodium meclufenamateにより抑えられた。また、その活性物質は宿主のウシに静注した場合、毛細血管の透過性を増加させた。後になって、Higgsら¹⁰⁾は、*B. microplus*の唾液中に存在する酸性脂質抽出物にPG様の活性があることを生物検定(ラットやニワトリの平滑筋刺激)により確認した。この抽出物の薄層クロマトグラフィー(TLC)分析によると、活性の80%以上が $PG E_2$ と同じ移動度を示した¹⁰⁾。ほぼ同時にオーストラリアの研究者も*B. microplus*の唾液にPG活性があることを確認した¹⁵⁾。

唾液分泌促進剤で処理した後、一定量を吸血させた*Ixodes (I.) dammini*から集めた唾液はラットの胃片を収縮させた。ラジオイムノアッセイ(RIA)の結果、このサンプル1mlあたり97ngの $PG E_2$ が存在していた¹⁷⁾。分泌促進剤で唾液分泌を誘導した*I. dammini*の唾液には1mlあたり523ngの6-keto- $PG F_{1\alpha}$ (プロスタサイクリンの安定な代謝物)が含まれていた²⁰⁾。また、逆相系の高速度液体クロマトグラフィー(HPLC)で分離された活性画分が6-keto- $PG F_{1\alpha}$ に対する抗体を用いたRIAにより測定され、活性画分の90%以上が標準6-keto- $PG F_{1\alpha}$ であることが判明した。唾液分泌促進剤により引き出された*Amblyomma (A.) americanum*の唾液についても逆相系のHPLCで分離され、平滑筋を用いた生物検定にかけられた¹⁹⁾。その結果、 $PG E_2$ 、 $PG F_{2\alpha}$ と同じ保持時間を持つ物質にラットの大腸や胃片の収縮を引き起こす作用があることが明かであった。ガスマス(GC-MS)分析によるイオンスペクトルから、HPLCで精製された両画分は $PG E_2$ 、 $PG F_{2\alpha}$ であることが確認された。な

お、生物検定から、マダニの唾液1ml当たり平均469ngの $PG E_2$ が存在することがわかった。マダニの1種*Hyalomma (H.) anatolicum (a.) excavatum*の生殖器や卵と同様、唾液中においても、 $PG E_2$ や $PG F_{2\alpha}$ の同定がRIAによりなされた¹⁶⁾。培養した唾液腺には培養時間に比例して $PG E_2$ や $PG F_{2\alpha}$ が蓄積するが、これは少なくとも*in vitro*の場合、唾液腺でPG生成が可能であることを示している。

3. マダニの唾液腺の脂質

3.1 マダニ体中の脂質

マダニの脂質分子については生理学的にも生化学的にもあまり解明されていない。マダニは他の節足動物同様、コレステロールを合成できない。この証拠として、ラベルされた酢酸を用いた*in vitro*の研究²¹⁾²²⁾とマダニの細胞培養にはコレステロールが必要な事実²³⁾があげられる。しかしながら、他の脂質分子の合成・分解経路に関する情報はほとんどない。今日までの研究はホルモンとフェロモン、クチクラの脂質分子、あるいはマダニの生活史の様々な発育期の脂質の変化に焦点が向けられてきた。Cherry²⁴⁾²⁵⁾はクチクラ脂質中に長鎖アルコールと酸に加えて大量のコレステロールとコレステロールエステルが存在していることを発見した。

マダニのホルモンとフェロモンの構成成分として脂質分子は重要である。エクジステロイド、すなわち昆虫がみな持っているコレステロールを基本とした複素環式化合物(2種またはそれ以上の元素の原子から環が構成されている環式化合物)が、マダニにも同様に存在することをDelbecqueら²⁶⁾が証明した。エクジソンと20-OH-エクジソンの機能には脱皮過程の調節と²⁷⁾²⁸⁾、交尾と離脱の前におこる、唾液腺退化の制御がある²⁹⁾。幼若ホルモン(juvenile hormone)は昆虫の発育と繁殖を調節することで広く知られているが、マダニではこの存在についての直接的な化学的証拠はない。しかし、マダニでのこれらテルペン分子の存在についての間接的証拠については、Sonenshine³⁾によって解説されている。

さまざまなタイプのフェロモン、すなわち同種の他個体のマダニの行動に影響を及ぼす化学的伝達物質が報告されており、その中のいくつかは脂質分子からなると考えられている。ノナン酸(pelargonic acid; 9:0)は*A. variegatum*の集合一付着フェロモン(assembly-attachment pheromone)の成分であることがわかった³⁰⁾。*Dermacentor variabilis*の交尾性フェロモン(mounting sex pheromone)はコレステロールエステル(cholesterol oleate)であると報告された³¹⁾。同じような化学信号、すなわちステロールエステルが、雄のマダニが不活発な雌と活発な雌とを識別するために、化学信号として使われている³⁾。加えて、生殖腺性フェロモン(genital sex pheromone)(交尾行動の解発のためにいくつかの種で要求される)は中鎖と長鎖の飽和脂肪酸(C_{14} - C_{22})を含むと考えられている³²⁾。

*Argas (A.) (persicargas) (p.) persicus*と*A. (p.) arboreus*の卵と幼虫のホモジェネート中の脂質組成と、若虫と成虫の体液中の脂質代謝がMaroun³³⁾によって調べられた。*A. persicus*と*A. arboreus*の血リンパと基節液中で同定された脂質類はリン脂

質、遊離ステロール、遊離脂肪酸、中性脂質（トリアシルグリセロール）とステロールエステルであった。一方、卵と幼虫のホモジェネートもモノアシルグリセロールとジアシルグリセロールを含んでいた。両種の血リンパ、卵、幼虫のホモジェネートにみられた主な遊離脂肪酸はパルミチン酸とステアリン酸とオレイン酸であった。腸内容物中のステロールとリン脂質の濃度はマダニが吸血している間に1~5倍に増加したが、脱皮、産卵後は減少した。血リンパのリン脂質濃度は吸血した日には低かったが、続いて血液を消化している間は2~3倍に増加した。また、宿主のハトの血清中よりもマダニの腸液中でリン脂質濃度2~3倍高かった³³⁾。腸管でのリン脂質濃度増加の原因の一つとして基節液中の余分な水を選択的に排泄することがあげられる。マダニ科のダニでは吸血した血液を濃縮した後、余分な液体が唾液腺経由で宿主へ戻されるのに対して、ヒメダニ科では基節腺経由で除去されると考えられている。その後、腸から血リンパへ脂質がゆっくり運ばれ、そこでは吸血後の期間中、濃度が高くなるらしい。

マダニ科の *Hyalomma* (*H.*) *dromedarii* と *H. a. excavatum* の若虫と成虫の腸内液と血リンパの脂質の解析が Hajjar³⁴⁾ や Kamal and Kamei³⁵⁾ によって行われた。リン脂質とコレステロールの濃度はマダニ科とヒメダニ科の腸内液では同じであった。しかしながら、ヒメダニ科の方が急激に吸血するため血リンパの

体積が大きいので、脂質の血リンパ濃度はマダニ科よりもヒメダニ科の方で低かった³⁴⁾。

3. 2 マダニの唾液腺の脂質

マダニの唾液腺のAA代謝とマダニの吸血におけるエイコサノイドの役割を理解する上で唾液腺の脂質組成の分析は欠かせない。1980年以前の研究でマダニ体内における長鎖多価不飽和脂肪酸(PUFA)は報告されていないが³³⁾³⁴⁾³⁵⁾、これはおそらく分析機器の精度の低さによるのであろう。Shipleyら³⁶⁾は部分吸血した雌のマダニ *A. americanum* の唾液腺中のリン脂質、ジアシルグリセロール、ステロール、遊離脂肪酸、トリアシルグリセロールを同定した。同定された全脂肪の87%はリン脂質であり、その脂肪酸組成は部分吸血した雌のマダニの唾液腺細胞の膜における脂肪酸組成とほぼ一致した⁵⁾。

部分吸血した雌のマダニの唾液腺から抽出した全脂質に含まれる重要な脂肪酸はオレイン酸(18:1)57%、ステアリン酸(18:0)16%、リノール酸(LA)(18:2, n-6)11%であった。パルミチン酸(16:0)、パルミトオレイン酸(16:1)は少量で、8%のAA(20:4, n-6)が含まれていることがGC-MSで確認された。AAのこの量は他の陸上の節足動物に比べて高い値である(表1)。

表1 節足動物中のアラキドン酸組成の比較¹⁾

種	組 織	脂肪分画	20:4(%)	参考文献
<i>Amblyomma americanum</i> (マダニ科の一種)	SG	TL	7.8±1.9	36)
同 上	SG	PL	10.3±2.1	36)
同 上	WB*	TL	3.6±1.3	37)
<i>Anopheles stephensi</i> (カ科の一種:吸血個体)	WB	PL	5.2	38)
<i>Sarcophaga bullata</i> (ニクバエ科の一種)	WB	PL	10.7±0.1	39)
<i>Tabanus atratus</i> (アブ科の一種)	WB	TL	3.2±2.6	39)
<i>Musca domestica</i> (イエバエ)	WB	PL	0.05±0.01	40)
<i>Periplaneta americana</i> (ワモンゴキブリ)	WB	TL	1.3±0.7	38)
同 上	OV	PL	0.5±0.2	41)
<i>Blattella germanica</i> (チャバネゴキブリ)	WB	TL	3.6±1.8	39)

SG=唾液腺; WB=体全体; OV=卵巣; TL=脂質全体; PL=リン脂質;

*は腸を除いた体全体を示す。

さらにTLCを用いたリン脂質の分析からホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジルコリン、カルジオリピンとスフィンゴミエリンの近くに移動した未知のリン脂質の存在が示された。一般にAAは哺乳類の細胞ではホスファチジルイノシトールに多く含まれているといわれているが、部分吸血したマダニの雌ではホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンに存在し、ホスファチジルイノシトールには見つからなかった⁴²⁾。

-20℃で保存した唾液腺の脂質中のAAは7%であった³⁶⁾。マダニから抽出してすぐに分析した唾液腺からはエステル化していないAAは検出されなかった。さらに、リゾホスファチジルコリン量は凍結した唾液腺では増加したが、その他の脂質には変化

は認められなかった。全AAの約75%がホスファチジルコリンとホスファチジルエタノールアミンに含まれており、グリセロールの2番目の炭素(C-2位)と結合していた³⁶⁾。

マダニ雌の吸血過程において、唾液腺での大きな細胞学的変化が顆粒小胞タイプII、IIIで観察される⁵⁾(2節参照)。唾液腺は吸血開始後だけ唾液を分泌する能力を持つ。この能力は飽血後期になると、速やかになくなり、唾液腺は退化する⁴³⁾⁴⁴⁾。in vitroの実験によると、唾液腺からの分泌量は飽血した雌の体重と比例しており、最大分泌量は250~500mgにまで達する⁴³⁾⁴⁴⁾。

このような変化に伴う脂質の変化は、未吸血雌のマダニと吸血のさまざまな段階にある雌マダニの唾液腺を比較することで明確になる⁴⁵⁾。AAは形態学的な変化あるいは液体を分泌する唾液腺

の能力と関連しているようだ。AA含量は、未吸血マダニで唾液腺中の全脂肪酸の約1~2%であったものが、吸血の最も急激な最終段階のマダニの唾液腺中では8~10%まで増加した⁴³⁾。

吸血中のマダニの唾液腺のAAはホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンと結合していると考えられてきた(前述)。しかし、少量のAAは未吸血雌と、吸血を止められた状態で14日間宿主に付着している未交尾雌の唾液腺中のトリアシルグリセロール画分から確認された。この段階における雌でトリアシルグリセロール中にAAが存在した事実は、マダニの吸血後AAがトリアシルグリセロールで貯蔵される可能性を示すものと考えられた。おそらく、代謝活性の低い期間(宿主から離れた状態の未寄生期かまたは吸血できない状態にある寄生期)のエネルギー源として貯えられているのかもしれない。

4. マダニ唾液腺でのAAの生合成

マダニの吸血中における、AAの役割、エイコサノイドの合成、分泌を考えるうえで直面する問題は、マダニの唾液腺に比較的高濃度含まれるAAがどこからくるのかということである。体内で生合成されるのか、吸血で得られた前駆体(オレイン酸やLA)を使って生合成するのか、それとも、宿主からAAのかたちで取り込むのであろうか。これまで研究されたほとんど全ての動物(節足動物を含む)では、LA(18:2, n-6)の伸長(elongation)(炭素鎖を延ばす作用)や不飽和化(desaturation)(不飽和度を増やす作用)によりAA(20:4, n-6)が合成されるものと考えられている。節足動物におけるこれらPUFAの生合成についての情報はごく新しい。昆虫はLAを合成するものとしいないものの2群に分けることができる⁴⁶⁾。ほとんどの種の昆虫でそうであるが、LAの伸長や不飽和化によりAAを合成することができ、ほとんどのものは酢酸から体内で生合成するか、餌由来のLAから合成する⁴⁷⁾。明らかな例外は、血液を吸う力*Culex pipiens*であるが、LAの炭素鎖を延ばしたり不飽和度を増やしたりできないので⁴⁸⁾、餌から直接AAを取り込まなければならない。

ほとんどの動物が $\Delta 12$ デサチュラーゼ(脂肪酸のカルボキシル基から12番目の炭素の位置を不飽和化する酵素)活性を持たないので、オレイン酸からLAへの変換ができない⁴⁶⁾。それゆえ、LAは、必須脂肪酸であり、ほとんどの動物で餌から取り込む脂肪酸であると考えられている。しかし、Blomquist研究室の研究によると、さまざまな目に属する多くの昆虫で酢酸からLAの合成が可能であるという⁴⁹⁾⁵⁰⁾。これらの知見は、昆虫の適応性、多才さという点で興味深い。すなわち、物質を餌に頼らなくても、PUFAの生理的な要求がかなえられるわけである。脊椎動物やおそらく節足動物でもそうであろうが、LAの生物学的意義の一つは、(たとえ炭素数20(C₂₀)のPUFAの総脂肪酸に対する割合が小さくても)LAがAAをはじめとするC₂₀PUFAの前駆体であるということである⁴⁶⁾。

マダニがAAを合成できるかどうかを調べるため、アイソトープでラベルされた前駆物質が*A. americanum*の血腔内に投与された²²⁾。未交尾個体やある程度吸血させた既交尾個体に食べさせたり、局所的に与えることで実験が行われた。 [¹⁴C]-酢酸が投与された場合、唾液腺のリン脂質中の脂肪酸へのアイソトープの

取り込みは、飽和脂肪酸と一価の不飽和脂肪酸に等量ずつであった。 [³H]-オレイン酸を投与した場合、アイソトープはリン脂質の1価の不飽和脂肪酸のみに移行し、それ以上の不飽和度をもつ不飽和脂肪酸には移行しないことが示された。 [¹⁴C]-LAを含んだ餌を食べた後の唾液腺ではほとんどのアイソトープがリン脂質に取り込まれ、一部は飽和脂肪酸と1価の不飽和脂肪酸にも認められたが、主としてリン脂質の2価の不飽和脂肪酸に取り込まれていた。

[³H]-AAを含んだ餌を与えられた未交尾雌のマダニから得られた唾液腺では、98%以上のRIA活性がリン脂質画分に認められた²⁰⁾。リン脂質の中でもホスファチジルコリンやホスファチジルエタノールアミンに移行したが、少量はホスファチジルイノシトールにも移行した。

以上、マダニで、酢酸やオレイン酸から2価の不飽和脂肪酸であるLAへの合成ができないこと、LAからAAへの合成も不可能であるという結果は、*A. americanum*がカと同様に2つの必須脂肪酸を要求するであろうことを示している。おそらく血液を餌とする節足動物はLAからAAへの合成能を欠いており、AAを餌である宿主の血液のみに頼っているものと思われる。少なくともヒツジの血液からは非常に多くのAAが*A. americanum*に供給されていることが明らかである²²⁾。さらに、マダニのAAが宿主の血液由来であることは、マダニがAAを取り込む能力を持つという証拠やラベルされたAAが唾液腺のリン脂質にとりこまれるという事実からも裏づけられる。

5. ホスホリパーゼ

5.1 ホスホリパーゼの種類

多彩な生理作用をもつPG類の合成はそれらの前駆体であるAAが利用可能な遊離型として組織中にどのくらい含まれているにかかっている⁵¹⁾。AAが豊富に含まれるリン脂質からAAを遊離させる系として4通りが考えられている(図3)。主要な系は、リン脂質のグリセロールのC-2の位置から脂肪酸を直接遊離するホスホリパーゼA₂(PLA₂)の作用である⁵²⁾。第二の系はホスホリパーゼA₁(PLA₁)により生じたリゾリン脂質にリゾホスホリパーゼが作用する系である⁴²⁾。第三の系はホスホリパーゼC(PLC)の作用によりリン脂質からジアシルグリセロールが生じ、さらにジアシルグリセロールリパーゼが作用しAAを遊離させる、間接的なAA生成系である⁵³⁾。四番目の系はホスホリパーゼD(PLD)によってリン脂質の加水分解から生じたホスファチジン酸に、ジアシルグリセロールリパーゼが作用して生成される系である。このほかに、PLDによって生じたホスファチジン酸にPLA₂が作用する系も報告されている⁵³⁾。ここでは最も研究されているPLA₂の一般的な特性について述べる。

PLA₂の活性は至るところにあり、これまでに細菌、植物、原生動物、昆虫、多くの脊椎動物で見つかっている⁵⁴⁾。最も精力的に行われたPLA₂の研究は、分泌型のPLA₂(膵臓の分泌物中、ヘビやハチの毒にみられる)である。細胞内PLA₂はそれほど安定ではなく、量的に少ないので、その活性値についての報告は分泌型のものに比べて少ない⁵⁵⁾。すでに人間のU937細胞内PLA₂はクローン化され、アミノ酸配列が決定されている⁵⁶⁾。そ

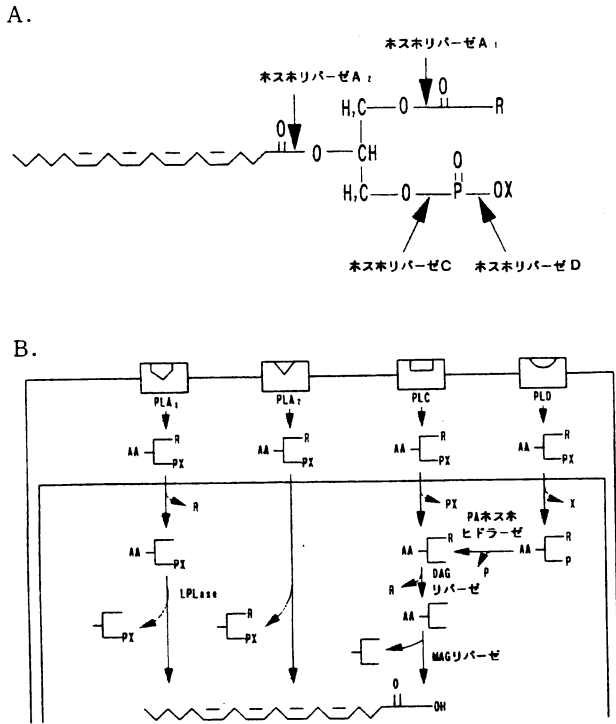


図3. ホスホリパーゼの特性。加水分解される結合部分 (A) とリン脂質からアラキドン酸 (AA) が遊離されると予測される経路 (B)。PLA₁=ホスホリパーゼA₁, PLA₂=ホスホリパーゼA₂, PLC=ホスホリパーゼC, PLD=ホスホリパーゼD, R=脂肪酸, PX=リン酸化アルコールの部位 (例, コリン, イノシトール, エタノールアミン), LPLase=リゾホスホリパーゼ, DAGリパーゼ=ジアシルグリセロールリパーゼ, MAGリパーゼ=モノアシルグリセロールリパーゼ, PAホスホヒドラーゼ=ホスファチジン酸ホスホヒドラーゼ。Sauerら¹⁾より改写。

れは、分子量の小さい、分泌型のPLA₂とは異なった配列であり、分子量110,000である。

これまで節足動物の中で最も関心を集めたPLA₂の研究は針を持つ昆虫、すなわちハチの毒で、分泌型PLA₂である。これらの酵素は互いに非常によく似ており、哺乳類の消化管のPLA₂と蛇毒のPLA₂も同様に似ている。それらはおよそ14,000の分子量と約123のアミノ酸のペプチド鎖をもち、高温安定性で、mMレベルのカルシウム (Ca) の存在下で活性化される⁵⁷⁾。ハチ由来の2種類のPLA₂のアミノ酸配列が最近決定された。ミツバチ*Apis mellifera*由来のPLA₂の構造はウシの膵臓のPLA₂のような哺乳類の分泌型酵素にきわめて類似している⁵⁸⁾。これはスズメバチ*Vespa orientalis*の毒のPLA₂のアミノ酸配列とは対照的である。この極めて有毒な、分泌型PLA₂はこれまで知られている酵素とは異なったアミノ酸配列を持っている⁵⁹⁾。

昆虫では、分泌型でないPLA₂が存在するという証拠も発見されている。PLA₁とPLA₂の存在はイバエ*Musca domestica*、クロキンバエ*Phormia regina*、ツエツエバエの1種*Glossina morsitans*、ネッタイエカ*Culex pipiens fatigans*のような双翅目と、マダラシミ*Thermobia domestica*で報告されている⁶⁰⁾⁶¹⁾⁶²⁾。ネッタイエカ*Culex pipiens*の幼虫のPLA活性は最も広く調べられている。その活性の至適pHは9であり、至適

温度は45°Cである⁶¹⁾。一般に、多くのPLA₂はCaにより活性化されるが、このPLA₂活性はCaによって抑制されるという点に特徴がある。

多くのPLA₂は、リン脂質のC-2位に結合している特定の脂肪酸に作用する。AAに特異的なPLA₂は、ヒトの胎盤の血管⁶³⁾、ヒトの血小板の細胞質⁶⁴⁾、ヒトの血小板の膜⁶⁵⁾、ハムスターの心臓⁶⁶⁾、マダラシミの生殖組織⁶²⁾において見つけられている。特に、ハムスターの心臓はPLA₂はC-2位のAAに特異的であるばかりでなく、C-1位に結合している脂肪酸の種類によっても影響を受けた⁶⁷⁾。ラット血小板とヒトの多型核細胞でみられるPLA₂はAAとオレイン酸に同じように作用する⁶⁸⁾。ヒトの骨関節炎の滑液中のPLA₂は脂肪酸に対する特異性を欠いていることが示されている⁶⁹⁾。

PLA₂はまたリン脂質の種類に対しても特異性を示す。例えば、ヒトの血小板は2つの型のPLA₂を含む。1つはホスファチジルコリンに対して特異的であり、もう1つはホスファチジルエタノールアミンに対して特異的である⁷⁰⁾。その他関節炎の滑液から精製されたPLA₂⁷¹⁾、caseinateを注射されたラットの腹膜滲出物由来のPLA₂⁷²⁾、ハムスターの心臓由来のPLA₂についても同様にリン脂質の基質特異性が認められている⁶⁷⁾。逆に、リン脂質に対する基質特異性を欠くPLA₂活性の存在はウマの血小板のPLA₂⁵⁴⁾、ヒトの単核細胞の白血病U937細胞由来のPLA₂⁷³⁾で報告されている。

PLA₂のもう一つの基質特異性は、C-1位に結合している脂肪酸の結合型についてである。ほとんどのリン脂質はグリセロール骨格に脂肪酸がエステル化したものであるが、エーテル結合により脂肪酸が結合したものもある。イヌの心筋症の細胞質中のPLA₂は、エーテルが結合したリン脂質と高い特異性を持つ。ヒツジの血小板PLA₂もそうであり、エステル型リン脂質よりエーテル型リン脂質の方が100倍以上活性がある。反対に、ラット血小板のPLA₂は、エステル型リン脂質と高い特異性があり⁷⁴⁾、ヒトの血小板とヒト単球性白血病のPLA₂は、エステル型やエーテル型を区別しない⁷⁵⁾。

酵素の至適pHはその特性を表す重要なパラメーターである。PLA₂の至適pHは動物の種と組織によって大きく変化する。ほとんどはpH 7~9.5に活性がある⁵⁴⁾⁷⁵⁾⁷⁶⁾。しかし、酸性側に至適pHを持つPLA₂活性もある。ウサギの多形核の白血球は2つのPLA₂を含み、そのひとつの至適pHは5.5である⁷⁷⁾。至適pH6.4のPLA₂はイヌの心筋症の細胞質中に見つかった⁷⁸⁾。

多くのPLA₂活性はCaに依存している⁵⁴⁾⁵⁵⁾。ヒトの骨関節炎の滑液中のPLA₂は特にCaを必要とする。滑液中のPLA₂はCaがないと活性化せず、Mg, Cu, Ba, Muのような他の金属イオンでは代用できない⁶⁹⁾。同様の酵素特性はラットの血小板でも観察される⁷⁹⁾。マダラシミの生殖組織中のPLA₂はCaのキレート剤であるEGTAによって抑制され、Caイオノホア (A23187) によって活性化される⁶²⁾。Caに依存するPLA₂の活性化に必要なCa濃度は、酵素の種類により異なっている。細胞内酵素はμM以下のCa濃度で活性化される⁷³⁾⁸⁰⁾。一方、分泌型PLA₂は活性化にmMレベルのCaを要求する⁶⁹⁾⁷⁵⁾⁸¹⁾。これまで報告されているCa非依存型PLA₂としては、ハムスターの心臓細胞質由来のもの⁶⁷⁾、イヌの心筋症細胞質由来のものがある⁷⁸⁾。カ

ホモジネートしたものはCaを要求しないだけでなく、逆にCaによって抑制されるらしい⁶¹⁾。

5. 2 マダニの唾液腺中のホスホリパーゼ

5. 2. 1 ホスホリパーゼC (PLC)

マダニの唾液腺中にPLCが存在するという状況証拠がある⁸²⁾。ほとんどの細胞でそうであるように、マダニの唾液腺中のホスファチジルイノシトールはリン脂質の中でも含量が低い。しかし、ホスファチジルイノシトールやその誘導体(ホスファチジルイノシトール-4-リン酸、ホスファチジルイノシトール-4, 5-ビスリン酸)はマダニの唾液腺中での信号変換回路の構成成分である⁸²⁾。唾液腺をmyo-[2-³H]イノシトールでアイソトープラベルすると、ラベルされたイノシトール1リン酸(I P₁)・イノシトール2リン酸(I P₂)・イノシトール3リン酸(I P₃)・イノシトール4リン酸(I P₄)が蓄積してくる。マダニの神経節をすりつぶしたものを加えると、唾液腺が刺激され、細胞質内にこれら4タイプのイノシトールリン酸が蓄積してくる。イノシトールリン酸の蓄積を促す、神経節に存在するこの物質は熱やトリプシンで破壊されることから、多分ニューロペプチドであろうと言われている。Sterbら⁸³⁾、Berridge⁸⁴⁾、Berridgeら⁸⁵⁾は、ラットの睪腺の小葉細胞や*Calliphora*の唾液腺でI P₃が細胞内に貯えられているCaを遊離させることを報告している。

また、PLCが関与する反応で生成される他の物質にジグリセロールがある⁸⁶⁾⁸⁷⁾。この物質は、Caの存在下でプロテインキナーゼCを活性化させる。マダニの唾液腺では、ホスファチジルイノシトールが関与する回路(PLC活性であると思われる)が確認されている。それは、I P₃が細胞内からのCa²⁺遊離作用を示した⁸⁸⁾、唾液腺からプロテインキナーゼCが部分生成された⁸⁹⁾という証拠にもとづいている。

交尾し、飽血した雌マダニでは、AAは、主としてホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミンと関連が深く³⁶⁾、ホスファチジルイノシトールは哺乳類でよく知られているようなAA供給源としての意味を持たないとされている⁴²⁾。しかし、遊離型のAAの量は、加水分解による脂肪酸の遊離とアシル-CoAシンターゼやリゾホスファチドアシルトランスフェラーゼ(LAT)による膜脂質の再合成のバランスにより決定される。プロテインキナーゼの活性化はLATを抑制し、PLA₂を活性化すると報告されている⁹⁰⁾⁹¹⁾。おそらくホスファチジルイノシトール及びPLCの存在が間接的にPLA₂を介したAAの遊離に影響を与えているはずである。

5. 2. 2 PLA₂

PLA₂活性は、グリセロールのC-2位に[¹⁴C]-AAを含むリン脂質を基質として用い、遊離したAA量により測定された。その結果、マダニの唾液腺ホモジネート中にPLA₂が存在することが明らかになった⁹²⁾。アイソトープラベルされたジアシルグリセロールは、短い(30分)培養期間中には生成されなかった。また、PLCに特異的な阻害剤であるネオマイシンはAAの放出に影響を与えなかった。これらの事実は、遊離AAの供給源としてPLCがあまり重要でないことを示している。さらに、ラベルしたホスファチジン酸やリゾリン脂質も培養液中に生成されなかった。PLDやPLA₁もAA供給の重要な酵素ではないらしい。

唾液腺中のPLA₂活性は低温貯蔵(-20°C)で保持されたが、

酵素濃度が低いと不安定であった。しかしながら、酵素製剤にウシの血清アルブミンを加えることでPLA₂活性は安定した。その酵素の至適温度は37~47°C、pH値は9であった。

PLA₂活性はμMレベルのCaによって有意に活性化され、最高値の半分活性を示す濃度は0.5 μMであった。多量(mM)のCaの添加は酵素活性に変化を与えなかった。試験した一連の2価のイオンのうち、CaがPLA₂活性を刺激するのに最も有効であった。カルモジュリン拮抗薬である、calmidazoliumはPLA₂活性に影響を与えなかった。このことは、CaによるPLA₂の活性化がカルモジュリンとは無関係に生ずることを示している。

さまざまなリン脂質を基質として用いた解析から、PLA₂はホスファチジルコリン>ホスファチジルエタノールアミン>ホスファチジルイノシトールの順序で酵素選好性があることが示されている。リン脂質のC-2位の脂肪酸の中で、AAは、LA、オレイン酸、またはパルミチン酸よりも簡単にはずれた。Bowmanら⁹³⁾は、マダニ唾液腺でのエイコサノイド生成のためのAAの放出は、唾液腺が刺激されている間、μMレベルでCaに敏感なPLA₂が活性化されることにより生ずると仮定した。μM Caで活性化されたことはマダニ唾液腺のPLA₂が細胞内酵素であることを示しており、基質選好性の研究からホスファチジルコリンがPLA₂の選好基質であることも示唆された。

吸血中のマダニ雌のPLA₂活性は唾液腺に集中しているように見える。唾液腺での活性は、生殖管やマルピーギ管よりもそれぞれ65倍、85倍高い⁹⁴⁾。これは、唾液腺中のPLA₂がエイコサノイドの前駆体であるAAの生成にとって重要な酵素であることを示している。

PLA₂活性はまたドーバミンで刺激した*A. americanum*雌から採集した唾液にも検出された(Gengler *et al.*, unpublished)。未処理唾液中の酵素活性は凍結に対して不安定である。しかしながら、0.5mg/mlのウシ血清のアルブミンを加えることで安定になる。その活性は45°Cに至適温度を持ち、より高い温度になると急激に減少する。極端な温度に対するこの活性の感受性は、上昇した温度で安定化する傾向のあるほとんどの分泌型PLA₂とは異なる⁹⁷⁾。その唾液はpH5.5と9.5に2つの活性ピークを持った広いpH域に及ぶPLA₂活性を示した。2個の活性ピークは唾液中に2つの型のPLA₂が存在することを示唆しているかも知れない。PLA₂活性はEGTAの存在で消失するが、それはCaを要求することを示している。*in vitro*の実験では、1 μM Caの添加によって、活性が完全に復活した。最近、唾液中には高濃度(2~3 mM)のCaが含まれることが明らかになった。このCa濃度は、従来の生物検定で活性化に必要な量をはるかに上回るものである。現時点ではマダニの吸血で作用する、唾液腺中のPLA₂の役割は未知である。しかしながら、たぶん唾液中のPLA₂は吸血部位でのエイコサノイドの生産に機能しているであろう。

6. AA代謝とエイコサノイド

6. 1 一般的概念

エイコサノイドはC₂₀のPUFA由来の生物活性を示す分子の総称である⁹⁵⁾⁹⁶⁾。エイコサノイド分子は3つのグループを含⁹⁶⁾(図4)。すなわち、“シクロオキシゲナーゼ”の介在によって合

成されたプロスタノイド (PGとトロンボキサン), “リボキシゲナーゼ” の介在によって作られるロイコトリエンとモノー, ジー, トリー水酸基をもつエイコサエン酸, チトクローム P-450 “エポキシゲナーゼ” の介在によって作られるエポキシドである。プロスタノイドとリボキシゲナーゼ生成物は, 脊椎動物, 無脊椎動物共に合成される。しかし, 植物やバクテリアではPUFAの

欠乏のため合成されない⁹⁷⁾⁹⁸⁾。

これまで, マダニで発見されたAA代謝生産物はプロスタノイドのみである。このことはマダニでのAA代謝系としては, シクロオキシゲナーゼが優位な系であることを示している。しかしながら, これらマダニのAA代謝に関する研究はまだ始まったばかりである。

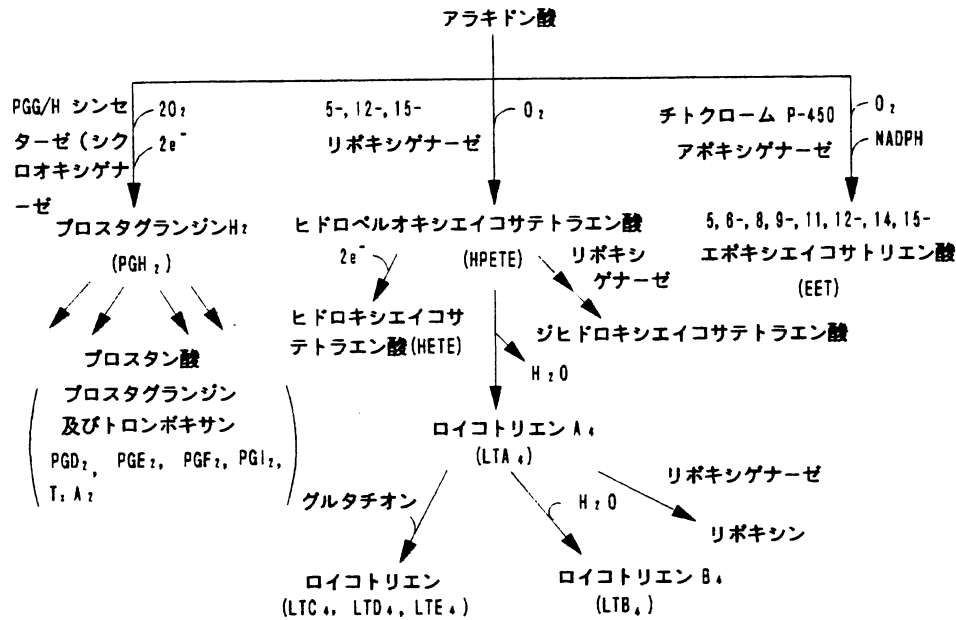


図4. アラキドン酸の酸化からエイコサノイドの生産までの経路。Smith⁹⁶⁾より改写。

6. 2 マダニのPG合成

吸血していないか, 部分的に吸血をしたマダニを分泌促進剤で処理すると誘導した唾液からPGが検出されるが, これらエイコサノイドの合成機構についてはほとんどわかっていない。合成されると見られる証拠はShemeshら¹⁰⁾により得られている。*H. a. excavatum*由来の卵, 精子, 唾液腺を培養すると, PGF, PGE₂が蓄積することがRIAを用いた実験により観察されている。生殖細胞を24時間から72時間, 37°Cで加温すると, 量は3~6倍に増加した。未吸血雄の唾液腺中のPGFとPGE₂は低かったが, 同様の雌では少し高かった (PGE₂=0.12ng/唾液腺, PGF=0.65ng/唾液腺)。6日間宿主につけた雌雄の唾液腺中のPGF, PGE₂のレベルはもっと高かった。この場合, 雄のPGE₂は0.05ng/唾液腺, PGFは0.39ng/唾液腺, 雌のPGE₂は1.7ng/唾液腺, PGFは3.42ng/唾液腺であった。72時間培養した後は, 未吸血雌雄でも, 6日間吸血させた雌雄でも, 唾液中のPGF, PGE₂は共に増加した。6日間吸血させた雌から得た唾液腺を72時間培養した後のPGE₂は6.2ng/唾液腺, PGFは26.1ng/唾液腺であった。一方, 6日間吸血させた雄の唾液腺中のPGE₂は2.6ng/唾液腺, PGFは1.77ng/唾液腺であった。未吸血雌雄のマダニの唾液腺を72時間培養した場合でも, 唾液腺中のPGF, PGE₂のレベルは増加した。これらの事実は, 吸血していない状態でも6時間吸血させた状態でも*H. a. excavatum*の生殖組織や唾液腺でPGが合成されることを示すものであった¹⁰⁾。

アイソトープラベルしたAAがマダニの唾液中でPGへ変換されることは, ある実験により確かめられている。この実験により,

いくつかの昆虫のPG合成経路の存在が証明されてきた⁹⁹⁾¹⁰¹⁾。*A. americanum*の凍結唾液腺から得られたマイクロゾーム (105,000gペレット) や細胞質 (上澄み液105,000g) の画分でPG合成は観察されず, ウシの貯精囊のPG合成活性にも阻害作用は示さなかった。新鮮な*A. americanum*の唾液腺を用いた研究では, そのままでも, ホモジネートでも, PGは合成されなかった (Pedibhotla and Stanley-Samuelson, 未発表)。最近, *A. americanum*のホモジネートを用いた研究から, ラベルされたAAから2シリーズのPGが合成される可能性が示唆されている (Pedibhotla and Stanley-Samuelson, 未発表)。

部分吸血させた*A. americanum*雌の血腔に, ある量のラベルされたAAを注射した研究がある¹⁰²⁾。注射後, 8~10時間後にはAAがリン脂質に取り込まれ, さらにマダニの血腔にドーパミンを緩衝液と一緒に注射すると, 唾液分泌が刺激された。唾液が口器から細管で集められ, 唾液中の成分が酸性にした酢酸エチルで抽出され, TLCで調べられた。各成分はラジオスキャナで決定され, 液体シンチレーションカウンターにて測定された。各画分は, さらにPGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGA₂/PGB₂の標準物質と共に2つの異なる溶媒系で展開された。最大の活性を持つピークはPGE₂とPGA₂/PGB₂と同定された。PGA₂/PGB₂はおそらく非酵素的にPGE₂から加水分解されたものと考えられる。マダニの唾液はアルカリであり (pH=9.5), PGE₂の加水分解の過程を手助けするものと考えられる¹⁰²⁾。

以上の結果は次の2点で重要である。第一に, PGE₂, PGF₂の相対値はこれまで生物検定で測定された*A. americanum*の唾液中の値と同じであった。第二に, マダニが, ラベルされたA

AからPGを合成し、それが唾液腺で行われるらしいということである。AAを血管に注射した場合でも、唾液腺のリン脂質に即座に取り込まれることが証明されている²²⁾。興味深いことに、未交尾雌の唾液腺中のPG合成はこの方法で証明することはできなかった。

7. マダニにおけるAA代謝の機能

マダニ科のダニは数日間宿主に付着し、吸血する。このように連続的にマダニにさらされているにもかかわらず、いくつかの宿主はマダニに対する拒絶反応を開始するのに失敗する。これは、ほとんどの場合、マダニの唾液成分が宿主の免疫反応を避けるようにするためであるらしい²⁰⁾。従って、PGが少なくとも4種類のマダニ科のダニの唾液または唾液腺ホモジェネートで同定されたことの意味は大きい¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾。PGE₂プロスタサイクリン(PGI₂)は肥満細胞の脱顆粒反応¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾のような細胞伝達過程を抑制することで知られる¹²⁾。PGE₂はまた、充血を促し、その結果マダニが吸血する場所の血液量を増やすこと吸血の成功に貢献する²⁰⁾。PGE₂は血管拡張剤としても知られ、止血を妨げるのを手助けするであろう¹²⁾¹³⁾¹⁰⁴⁾。

Ribeiroら¹⁷⁾は*I. dammini*の唾液腺が抗止血作用、抗炎症作用、免疫抑制作用の特性を持つことを証明した。部分的に吸血した雌から、薬剤で誘導された唾液は、クエン酸の入った、ヒト血小板の豊富な血漿に加えると、ADP、コラーゲン、または血小板凝集因子(PAF)によって誘導される血小板凝集を抑制した¹⁷⁾。彼らはマダニ唾液のアピラーゼ活性(ATPとADPを加水分解するが、AMPは分解しない)とPGE₂は抗血小板凝集活性と深く関係があることを示唆した。

さらに、PGE₂は免疫機能を抑制すると考えられているので¹⁰⁶⁾、Rebeiroら¹⁷⁾はマダニの唾液がTリンパ球の活性化を抑制できるかどうかの試験を試みた。クローン化されたT細胞ハイブリドーマ(E8.A1)は、抗Thy-1モノクローナル抗体によってインターロイキン-2(IL-2)を分泌することにより活性化された。マダニの唾液を加えることで、T細胞ハイブリドーマによるIL-2分泌の著しい抑制が引き起こされた。さらに、IL-2分泌の抑制の程度は、唾液で測定されたPGE₂量(～97ng/mg唾液)に左右され、マダニ唾液のIL-2生産物の抑制程度はそのPGE₂容量から計算できると彼らは結論した¹⁷⁾。

生理的条件下でマダニ唾液中のPGが関与する反応は、マダニが吸血する場面における役割ばかりでなく、病原体を伝播する上でも重要である。RamachandraとWikel¹⁰⁷⁾は、宿主のサイトカイン反応の最も強い抑制作用とほとんどのマダニ媒介性病原体が伝達される時間に正の相関がみられることを発見した。Ribeiroら¹⁷⁾は、PGE₂がマクロファージの活性化と好中球の活性を妨げ、新しい宿主の皮膚への付着初期にマダニ唾液腺と一緒に分泌される病原体が保護されることを示唆した。なお、*I. dammini*の唾液が凝集、一次顆粒の分泌、スーパーオキシド(活性酸素)分泌、スピロヘータの一種*Borrelia burgdorferi*の食作用等に代表される好中球の機能を抑制することは上の仮説を支持している¹⁰⁷⁾。

マダニの吸血時、ブラジキニンによって生じる痛みに対する宿主の感受性を上げる能力も、唾液のPGE₂がもつ重要な機能で

ある¹⁰⁹⁾。痛みが始まれば、宿主はマダニを取り除くように刺激されるであろう¹⁷⁾。しかしながら、マダニの唾液中のキナーゼが、PGE₂のもつ浮腫の促進作用を抑制するのと同時に、ブラジキニンを不活性化して、痛みを弱めると推測されているために、(だいたい)宿主に痛みを感じさせずにマダニは吸血することができる¹⁷⁾。

8. 結論と今後の研究の方向性

AAはマダニの寄生期におけるPG合成に必須な脂肪酸であるらしい。しかしながら、マダニにはPUFA合成系は見あたらない。AAは宿主の血液からたくさん供給されるようである²²⁾。AAは、吸血していないマダニの唾液腺中では全脂肪酸の1～2%であるが、吸血している間に全脂肪酸の8～10%以上に増える³⁷⁾。AAはマダニの他の組織より唾液腺中に多く存在する¹⁾(図5)。ほとんどのAAは、吸血したマダニの唾液腺のリン脂質画分にみられる。吸血していないマダニの唾液腺中のトリアシルグリセロール画分にも少量のAAがみられる。これは、宿主にダニが付着した際、リン脂質に結合するための脂肪酸の供給源と考えられるであろう。

唾液腺のAAが結合しているリン脂質はホスファチジルエタノールアミンとホスファチジルコリンだけである。PUFAは主にリン脂質のC-2位に結合している。ホスファチジルコリンは、μMレベルのCaで活性化されるPLA₂にとって親和性の高い基質なので、この結果は興味深い。Sauerら¹⁾は、PLA₂は、マダニが吸血している間、エイコサノイドの生成源であるAAを遊離させる主要な酵素であると仮定している(図5)。*A. americanum*によって3種類のPG(PGE₂、PGE_{2s}、PGD₂)が合成されると報告されている¹⁰²⁾。

マダニの唾液腺で調節されている自己分泌作用においてもエイコサノイドの役割は重要である。唾液腺中のエイコサノイドは、脊椎動物の腎臓の尿生産を調節する系に似た機構で働くのかもしれない。腎臓では、PGE₂がアルギニンバソプレシン(AVP)によって刺激されたcAMP生成を調節し、cAMPはAVPの刺激によってPGE₂の生成を調節する⁹⁶⁾。雌の唾液腺の特徴は、血液中の成分の濃度を上げるため、吸血中宿主に多くの液体を戻す能力である¹¹⁰⁾。

マダニ吸血中のPGの役割は確かにあるらしい。しかし、マダニ-宿主の複雑な関係と、マダニの吸血が動的であるため、物質の変化が激しく¹³⁾、それぞれのエイコサノイドの特定の作用を説明するのは難しい。PGには、吸血場所で充血を刺激するのと同様に宿主の免疫反応と炎症作用を抑制する役割がありそうである。

餌由来のAAが唾液腺で選択的に取り込まれ、ホスファチジルコリンとホスファチジルエタノールアミンに結合するときの変換メカニズムは重大な問題である。PLA₂によってAAの放出を制御している調節機構は何であろうか。シクロオキシゲナーゼは脊椎動物では非ステロイド系抗炎症剤により抑制されるが¹¹¹⁾、マダニのシクロオキシゲナーゼは高等動物とかなり違うらしい。しかし、これらPG代謝を支配している酵素はマダニを防除するための新しい、可能性のあるターゲットとして役立つかも知れない。

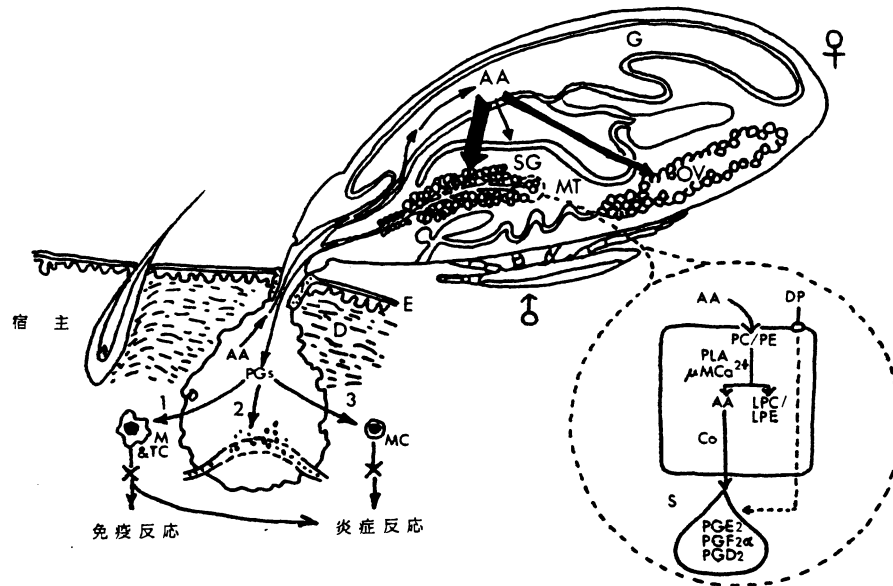


図5. マダニ科の *Amblyomma americanum* のプロスタグランジン (PGs) 前駆物質のアラキドン酸 (AA) 移行と、唾液腺中における PG の生成、ならびにその働き。 *A. americanum* の口器は宿主の表皮 (E) を通過し、真皮 (D) に貫入し、吸血領域部分をすばやく形成して吸血する。宿主血液中の AA はマダニの腸 (G) に取り込まれ、血リンパに輸送された後、さまざまな組織に選択的に分配される (唾液腺 (SG) >> 卵巣 (OV) >> マルピーギ管 (MT))。唾液腺では、AA は主としてホスファチジルコリン (PC) とホスファチジルエタノールアミン (PE) に存在している。これらのリン脂質は μ MCo の存在下で活性化されたホスホリパーゼにより加水分解され、AA と、リン脂質 (LPC, LPE) を生じる。これまでの研究によると、PC はマダニの唾液腺中の PLA₂ に対し高い親和性をもった基質であることが示されている。プロスタグランジンの PGE₂, PGF₂, PGD₂ はシクロオキシゲナーゼ (Co) 系ならびにその関連酵素によって生成される。ドーパミン (DP) は膜の受容体に相互作用し、引き続いて PG 生成のための信号を出す。その結果、PGs を含んだ唾液 (S) が分泌される。現在、ドーパミンが PGs 生成に直接関与しているかどうかは不明である。PGs は次の3つの点でマダニの吸血を補助していると考えられる：1. 免疫制御：マクロファージ (M) がインターロイキン-1 (IL-1) と腫瘍壊死因子 α (TNF α) を分泌する系と、T-リンパ球 (TC) がインターロイキン-2 (IL-2) と γ -インターフェロン (INF- γ) を分泌する系は PGE₂ により抑制される。
2. 充血：PGE₂ が血小板の凝集を妨げ、血管を拡張させることで、吸血中の傷口に宿主の血液を安定して供給する。
3. 抗炎症：PGE₂ が肥満細胞 (MC) の脱顆粒反応 (炎症の媒介物を放出する) を抑制する。Sauer ら¹⁾より改写。

9. 引用文献

- 1) Sauer, J. R., Bowman, A. S., Shipley, M. M., Gengler, C. L., Surdick, M. R., McSwain, J. L., Luo, C., Essenberg, R. C., and Dillwith, J. W. (1993): Arachidonate metabolism in tick salivary glands. In "Insect Lipids: Chemistry, Biochemistry and Biology" (Eds. Stanley-Samuelson, D. W. and Nelson, D. R.), pp. 99-138. University of Nebraska Press, Lincoln.
- 2) Sonenshine, D. E. (1991): In "Biology of Ticks" Vol. 1. Oxford University Press, New York.
- 3) Kaufman, W. R. (1989): Tick-host interaction: A synthesis of current concepts. Parasitology Today 5, 47-56.
- 4) Smith, W. L. (1986): Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. Annu. Rev. Physiol. 48, 251-262.
- 5) Fawcett, D. W., Binnington, K. and Voigt, W. P. (1986): The cell biology of the ixodid tick salivary gland. In "Morphology, Physiology and Behavioral Biology of Ticks" (Eds. Sauer, J. R. and Hair, J. A.), pp. 22-45. Ellis Horwood, Chichester.
- 6) Stich, R. W., Sauer, J. R., Bantle, J. A. and Kocan, K. M. (1993): Detection of *Anaplasma marginale* (Rickettsiales: Anaplasmataceae) in secretagogue-induced oral secretions of *Dermacentor andersoni* (Acari: Ixodidae) with the polymerase chain reaction. J. Med. Entomol. 789-94.
- 7) Krolak, J. M., Ownby, C. L. and Sauer, J. R. (1982): Alveolar structure of salivary glands of the lone star tick, *Amblyomma americanum* (L.): Unfed females. J. Parasitol. 68, 61-82.
- 8) Binnington, K. C. (1978): Sequential changes in salivary gland structure during attachment and feeding of the cattle tick, *Boophilus microplus*. Int. J. Parasitol. 8, 97-115.
- 9) Kafuman, W. R. and Harris, R. A. (1983): Neural pathways mediating salivary fluid secretion in the ixodid tick *Amblyomma hebraeum*. Can. J. Zool. 61, 1976-1980.
- 10) McSwain, J. L., Essenberg, R. C. and Sauer, J. R.

- (1982) : Protein changes in the salivary glands of the female lone star tick, *Amblyomma americanum*, during feeding. *J. Parasitol.* 68, 100-106.
- 11) Shelby, K.S., Bantle, J.A. and Sauer, J.R. (1987) : Biochemical differentiation of lone star tick, *Amblyomma americanum* (L.), salivary glands : Effects of attachment, feeding and mating. *Insect Biochem.* 17, 893-900.
 - 12) Ribeiro, J.M.C. (1987) : Role of saliva in blood-feeding by arthropods. *Annu. Rev. Entomol.* 32, 463-478.
 - 13) Kemp, D.H., Stone, B.F. and Binnington, K.C. (1982) : Tick attachment and feeding: Role of mouthparts, feeding apparatus, salivary gland secretions and the host response. In "Physiology of Ticks" (Eds. Obenchain, F.D. and Galum, R.) pp.119-168. Pergamon Press, Oxford.
 - 14) Higgs, G.A., Vane, J.R., Hart, R.J., Potter, C. and Wilson, R.G. (1976) : Prostaglandins in the saliva of the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acarina, Ixodidae). *Bull. Ent. Res.* 66, 665-670.
 - 15) Dickinson, R.G., O'Hagan, J.E., Schotz, M., Binnington, K.C. and Hegarty, M.P. (1976) : Prostaglandin in the saliva of the cattle tick *Boophilus microplus*. *Aust. J. Exp. Med. Sci.* 54, 475-486.
 - 16) Shemesh, M., Hadani, A., Shklar, A., Shore, L.S. and Meleguir, F. (1979) : Prostaglandins in the salivary glands and reproductive organs of *Hyalomma anatolicum excavatum* Koch (Acari : Ixodidae). *Bull. Ent. Res.* 69, 381-385.
 - 17) Ribeiro, J.M.C., Makoul, G.T., Levine, J., Robinson, D.R. and Spielman, A. (1985) : Antihemostatic, antiinflammatory, and immunosuppressive properties of the saliva of a tick, *Ixodes dammini*. *J. Exp. Med.* 161, 332-344.
 - 18) Ribeiro, J.M.C., Evans, P.M., McSwain, J.L. and Sauer, J. (1992) : *Amblyomma americanum* : Characterization of salivary prostaglandins E₂ and F₂ by RP-HPLC/bioassay and gas chromatography-mass spectrometry. *Exp. Parasitol.* 74, 112-116.
 - 19) Tatchell, R.J. and Binnington, K.C. (1973) : An active constituent of the saliva of the cattle tick, *Boophilus microplus*. *Proc. 3rd Int. Congr. Acarol.* 1971. pp. 745-748.
 - 20) Ribeiro, J.M.C., Makoul, G.T. and Robinson, D.R. (1988) : *Ixodes dammini* : Evidence for salivary prostacyclin secretion. *J. Parasitol.* 74, 1068-1069.
 - 21) Maroun, N.A. and Kamal, K.A. (1976) : Biochemical and physiological studies of certain ticks (Ixodoidea). Absence of sterol biosynthesis in *Dermacentor andersoni* Stiles (Acarina : Ixodidae). *J. Med. Entomol.* 13, 219-220.
 - 22) Bowman, A.S., Sauer, J.R., Neese P.A. and Dillwith J.W. (1995) : Origin of arachidonic acid in the salivary glands of the lone star tick, *Amblyomma americanum*. *Insect Biochem. Molec. Biol.* 25, 225-233.
 - 23) Munderloh, U. G. and Kurtti, T. J. (1989) : Formulation of medium for tick cell culture. *Exp. Appl. Acarol.* 7, 219-229.
 - 24) Cherry, L.M. (1969) : The production of cuticle wax by engorged females of the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini). *J. Exp. Biol.* 50, 705-709.
 - 25) Cherry, L.M. (1969) : Cholesterol in the cuticular wax of *Boophilus microplus*. *Nature, (Lond.)* 222, 777.
 - 26) Delbecque, J.P., Diehl, P.A. and O'Connor, J.D. (1978) : Presence of ecdysone and ecdysterone in the tick *Amblyomma hebraeum* Koch. *Experientia* 34, 1379-1381.
 - 27) Khalil, G.M., Shaarawy, A.A.A., Sonenshine, D.E. and Gad, S.M. (1984) : β -ecdysone effects on the camel tick, *Hyalomma dromedarii* (Acari : Ixodidae). *J. Med. Entomol.* 21, 188-193.
 - 28) Diehl, P.A., Connat, J.L. and Dotson, E. (1986) : Chemistry, function and metabolism of tick ecdysteroids. In "Morphology, Physiology and Behavioral Biology of Ticks" (Eds. Sauer, J.R. and Hair, J.A.), pp.165-193. Ellis Horwood, Chichester.
 - 29) Kaufman, W.R. (1986) : Salivary gland degeneration in the female tick, *Amblyomma hebraeum* Koch (Acari: Ixodidae). In "Morphology, Physiology and Behavioral Biology of Ticks" (Eds. Sauer, J.R. and Hair, J.A.), pp.46-54. Ellis Horwood, Chichester.
 - 30) Schoni, R., Hess, E., Blum, W. and Ramstein, K. (1984) : The aggregation-attachment pheromone of the tropical bont tick *Amblyomma variegatum* Fabricius (Acari : Ixodidae). Isolation, identification, and action of its components. *J. Insect Physiol.* 30, 613-618.
 - 31) Hamilton, J.G.C., Sonenshine, D.E. and Lsudy, W.R. (1989) : Cholesteryl oleate ; mounting sex pheromone of the hard tick, *Dermacentor variabilis* (Say) (Acari : Ixodidae). *J. Insect Physiol.* 35, 873-879.
 - 32) Sonenshine, D.E., Silverstein, R.M., Brossut, R., Davis, E.E., Taylor, D., Carson, K.A., Homsher, P.J. and Wang, V.B. (1985) : Genital sex pheromones of ixodid ticks : I. Evidence of occurrence in anterior

- reproductive tract of American dog tick, *Dermacentor variabilis* (Say) (Acari: Ixodidae). J. Chem. Ecol. 11, 1669-1694.
- 33) Mauron, N.A. (1972): Biochemical and physiological studies of certain ticks (Ixodoidea). Lipids in eggs, larvae, and biological fluids of nymphal and adult *Argas (Persicargus) persicus* (Oken) and *A. (P.) arboreus* Kaiser, Hoogstraal and Kohls (Argasidae). J. Med. Entomol. 9, 161-167.
- 34) Hajjar, N.P. (1972): Biochemical and physiological studies of certain ticks (Ixodoidea). Phospholipid and sterol patterns in biological fluids of nymphal and adult *Hyalomma (H.) dromedarii* Koch and *H. (H.) anatolicum excavatum*. J. Med. Entomol. 9, 281-285.
- 35) Kamal, K.A. and Kamel, M.Y. (1977): Biochemical and physiological studies of certain ticks (Ixodoidea). Total lipids and phospholipids during oogenesis and embryogenesis of *Dermacentor andersoni* (Ixodidae) and *Argas (persicargas) arboreus* (Argasidae). J. Med. Entomol. 14, 204-207.
- 36) Shipley, M.M., Dillwith, J.W., Essenberg, R.C., Howard, R.W. and Sauer, J.R. (1993): Analysis of lipids in the salivary glands of *Amblyomma americanum* (L.): Detection of a high level of arachidonic acid. Arch. Insect Biochem. Physiol. 23, 37-52.
- 37) Bowman, A.S., Dillwith, J.W., Madden R.D., and Sauer, J.R. (1995): Uptake, incorporation and redistribution of arachidonic acid in isolated salivary glands of the lone star tick. Insect Biochem. Molec. Biol. 25, 441-447.
- 38) Stanley-Samuelson, D.W. and Dadd, R.H. (1983): Long-chain polyunsaturated fatty acids: patterns of occurrence in insects. Insect Biochem. 13, 549-558.
- 39) Edwards, R.M. (1991): Occurrence of octadecatrienoic acid isomers in aphids and other insects. MS Thesis, Oklahoma State University.
- 40) Wakayama, E.J., Dillwith, J.W. and Blomquist, G.J. (1985): Occurrence and metabolic acid in the housefly, *Musca domestica* (L.). Insect Biochem. 16, 903-909.
- 41) Jurenka, R.A., de Renobales, M., and Blomquist, G.J. (1987): *De novo* biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in the cockroach *Periplaneta americana*. Arch. Biochem. Biophys. 255, 184-193.
- 42) Holtzman, M.J. (1991): Arachidonic acid metabolism. Implications of biological chemistry for lung function and disease. Amer. Rev. Respir. Dis. 143, 188-203.
- 43) Sauer, J.R., Needham, G.R., McMullen, H.L. and Morrison, R.D. (1979): Cyclic nucleotides, calcium and salivary fluid secretion in ixodid ticks. In "Recent Adv. Acarol." (Ed. Rodriguez, J.G.), Vol. 1, pp. 365-373. Academic Press, New York.
- 44) Kaufman, W. (1976): The influence of various factors on fluid secretion by *in vitro* salivary glands of ixodid ticks. J. Exp. Biol. 64, 727-742.
- 45) Shipley, M.M., Dillwith, J.W., Bowman, A.S., Essenberg, R.C., and Sauer, J.R. (1993): Changes in lipids of the salivary glands of the lone star tick, *Amblyomma americanum*, during feeding. J. Parasitol. 79, 834-842.
- 46) Stanley-Samuelson, D.W., Jurenka, R.A., Cripps, C., Blomquist, G.J. and de Renobales, M. (1988): Fatty acids in insects: Composition, metabolism, and biological significance. Arch. Insect Biochem. Physiol. 9, 1-33.
- 47) Jurenka, R.A., Stanley-Samuelson, D.W., Loher, W. and Blomquist, G.J. (1988): *De novo* biosynthesis of arachidonic acid and 5, 11, 14-eicosatrienoic acid in the cricket *Teleogryllus commodus*. Biochim. Biophys. Acta. 963, 21-27.
- 48) Dadd, R.H. and Kleinjan, J.E. (1979): Essential fatty acid for the mosquito *Culex pipiens*: arachidonic acid. J. Insect Physiol. 25, 495-502.
- 49) Blomquist, G.J., Dwyer, L.A., Chu, A.J., Ryan, R.O. and De Renobales, M. (1982): Biosynthesis of linoleic acid in a termite, cockroach, and cricket. Insect Biochem. 12, 349-353.
- 50) Cripps, C., Blomquist, G.J. and De Renobales, M. (1986): *De novo* biosynthesis of linoleic acid in insects. Biochim. Biophys. Acta. 876, 572-580.
- 51) Irvine, R.F. (1982): How is the level of free arachidonic acid controlled in mammalian cells? Biochem. J. 204, 3-16.
- 52) Dennis, E.A., Rhee, S.G., Billah, M.M. and Hannun, Y.A. (1991): Role of phospholipases in generating lipid second messengers in signal transduction. FASEB J. 5, 2068-2077.
- 53) Exton, J.H. (1990): Signaling through phosphatidyl choline breakdown. J. Biol. Chem. 265, 1-4.
- 54) Van den Bosch, H. (1980): Intracellular phospholipases A. Biochim. Biophys. Acta. 604, 191-246.
- 55) Jain, M.K. and Berg, O.G. (1989): The kinetics of interfacial catalysis by phospholipase A₂ and regulation of interfacial activation: hopping versus scooting. Biochim. Biophys. Acta. 1002, 127-156.
- 56) Clark, J.D., Lin l-l., Kriz, R.W., Ramesha, C.S., Sultzman, L.A., Lin, A.Y., Milona, N. and Knopf, J.L. (1991): A novel arachidonic acid-selective cytosolic PLA₂ contains a Ca²⁺-dependent trans-

- location domain with homology to PKC and GAP. Cell 65, 1043-1051.
- 57) Dijkstra, B. W., Drenth, J., Kalk, K. and Vandermaelen, P. J. (1978) : Three-dimensional structure and disulfide bond connections in bovine pancreatic phospholipase A₂. J. Mol. Biol. 124, 53-60.
 - 58) Kuchler, K., Gmachl, M., Sippl, M. J. and Kreil, G. (1989) : Analysis of the cDNA for phospholipase A₂ from honeybee venom glands. The deduced amino acid sequence reveals homology to the corresponding vertebrate enzymes. Eur. J. Biochem. 184, 249-254.
 - 59) Korneev, A. S., Salikov, S. I. and Tuichibaev (1989) : Amino acid sequence of orientotoxin I and orientotoxin II from the hornet *Vespa orientalis* venom. Bioorg. Khim. 15, 127-129.
 - 60) Bridges, R. G. (1983) : Insect phospholipids. In "Metabolic Aspects of Lipid Nutrition in Insects" (Eds. Mittler, T. E. and Dadd, R. H.), pp. 159-181. Westview Press, Boulder, Colorado.
 - 61) Rao, R. H. and Subrahmanyam (1969) : Studies on the phospholipase A in larvae of *Culex pipiens fatigans*. J. Insect Physiol. 15, 149-159.
 - 62) Ragab, A., Bitsch, C., Ragab-Thomas, J. M. F., Gassama-Diagne, A. and Chap, H. (1992) : Phospholipase A₂ activity in reproductive tissues of the firebrat *Thermobia domestica* (Insecta: Thysanura). Insect Biochem. Molec. Biol. 22, 379-385.
 - 63) Karnachow, T. M. and Chan, A. C. (1985) : Characterization of human placental blood vessel phospholipase A₂, demonstration of substrate selectivity for arachidonyl-phosphatidylcholine. Int. J. Biochem. 17, 1317-1319.
 - 64) Kim, D. K., Kudo, I. and Inoue K. (1988) : Detection in human platelets of phospholipase A₂ activity which preferentially hydrolyzes an arachidonoyl residue. J. Biochem. 104, 492-494.
 - 65) Jesse, R. L. and Cohen, P. (1976) : Arachidonic acid release from diacyl phosphatidylethanolamine by human platelet membranes. Biochem. J. 158, 283-287.
 - 66) Tam, S. W., Man, R. Y. K. and Choy, P. C. (1984) : The hydrolysis of phosphatidylcholine by phospholipase A₂ in hamster heart. Can. J. Biochem. Cell Biol. 62, 1269-1274.
 - 67) Cao, Y., Tam, S., Arthur, G., Chen, H. and Choy, P. (1987) : The purification and characterization of a phospholipase A in hamster heart cytosol for the hydrolysis of phosphatidylcholine. J. Biol. Chem. 262, 16927-16935.
 - 68) Schalkwijk, C. G., Marki, F. and Van den Bosch, H. (1990) : Studies on the acyl-chain selectivity of cellular phospholipases A₂. Biochem. Biophys. Acta. 1044, 139-146.
 - 69) Parks, T. F., Lukas, S. and Hoffman, A. F. (1990) : Purification and characterization of a phospholipase A₂ from human osteoarthritic synovial fluid. In "Phospholipase A₂" (Eds. Wong, P. Y. K. and Dennis, E. A.), pp. 55-81. Plenum Press, New York.
 - 70) Cheung, W. Y. and Ballou, L. R. (1989) : Substrate-specific forms of phospholipase A₂ in human platelets. Adv. Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Res. 19, 584-589.
 - 71) Hara, S., Kudo, I., Chang, H. W., Matsuta, K., Miyamoto, T. and Inoue, K. (1989) : Purification and characterization of extracellular phospholipase A₂ from human synovial fluid in rheumatoid arthritis. J. Biochem. 105, 395-399.
 - 72) Chang, H. W., Kudo, I., Tomita, M. and Inoue, K. (1987) : Purification and characterization of extracellular phospholipase A₂ from peritoneal cavity of caseinatetreated rat. J. Biochem. 102, 147-154.
 - 73) Diez, E. and Mong, S. (1990) : Purification of a phospholipase A₂ from human monocytic leukemic U937 cells. J. Biol. Chem. 265, 14654-14661.
 - 74) Colard, O., Breton, M. and Bereziat, G. (1987) : Hydrolysis of endogenous phospholipids by rat platelet phospholipase A₂: ether or acyl bond and polar head group selectivity. Biochim. Biophys. Acta. 921, 333-340.
 - 75) Kramer, R. M., Hession, C., Johansen, B., Hayes, G., McGray, P., Chow, E. P., Tizard, R. and Pepinsky, R. B. (1989) : Structure and properties of a human non-pancreatic phospholipase A₂. J. Biol. Chem. 264, 5768-5775.
 - 76) Stefanski, E., Pruzanski, W., Sternby, B. and Vadas, P. (1986) : Purification of a soluble phospholipase A₂ from synovial fluid in rheumatoid arthritis. J. Biochem. 100, 1297-1303.
 - 77) Franson, R., Patriarca, P. and Elsbach, P. (1974) : Phospholipid metabolism by phagocytic cells. Phospholipases A₂ associated with rabbit polymorphonuclear leukocyte granules. J. Lipid Res. 15, 380-388.
 - 78) Hazen, S. L., Stuppy, R. J. and Gross, R. W. (1990) : Purification and characterization of canine myocardial cytosolic phospholipase A₂. J. Biol. Chem. 265, 10622-10630.
 - 79) Horigome, K., Hayakawa, M., Inoue, K. and Nojima, S. (1987) : Purification and characterization

- of phospholipase A₂ released from rat platelets. J. Biochem. 101, 625-631.
- 80) Loeb, L. A. and Gross, R. W. (1986) : Identification and purification of sheep platelet phospholipase A₂ isoforms. J. Biol. Chem. 261, 10467-10470.
- 81) Alonso, F., Henson, P. M. and Leslie, C. C. (1986) : A cytosolic phospholipase in human neutrophils that hydrolyzes arachidonoyl-containing phosphatidylcholine. Biochim. Biophys. Acta. 878, 273-280.
- 82) McSwain, J. L., Tucker, J. S., Essenberg, R. C. and Sauer, J. R. (1989) : Brain factor induced formation of inositol phosphates in tick salivary glands. Insect Biochem. 19, 343-349.
- 83) Streb, H., Irvine, R. F., Berridge, M. J. and Schulz, I. (1983) : Release of Ca²⁺ from a nonmitochondrial intracellular store in pancreatic acinar cells by inositol-1, 4, 5-trisphosphate. Nature 306, 67-69.
- 84) Berridge, M. J. (1983) : Rapid accumulation of inositol trisphosphate reveals that agonists hydrolyse polyphosphoinositides instead of phosphatidylinositol. Biochem. J. 212, 849-858.
- 85) Berridge, M. J., Buchan, P. B. and Heslop, J. P. (1984) : Relationship of polyphosphoinositide metabolism to the hormonal activation of the insect salivary gland by 5-hydroxytryptamine. Molec. Cell Endocrinol. 36, 37-42.
- 86) Castagna, M., Takai, Y., Kaibushi, K., Sano, K., Kikkawa, U. and Nishizuka, Y. (1982) : Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters. J. Biol. Chem. 257, 7847-7851.
- 87) Nishizuka, Y. (1984) : The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. Nature 308, 693-698.
- 88) Roddy, C. W., McSwain, J. L., Kocan, K. M., Essenberg, R. C. and Sauer, J. R. (1990) : The role of inositol 1,4,5-trisphosphate in mobilizing calcium from intracellular stores in the salivary glands of *Amblyomma americanum* (L.). Insect Biochem. 20, 83-89.
- 89) McSwain, J. L., Masaracchia, R. A., Essenberg, R. C., Tucker J. S. and Sauer, J. R. (1992) : *Amblyomma americanum* (L.) : Protein kinase C-independent fluid secretion by isolated salivary glands. Exp. Parasitol. 74, 324-331.
- 90) Pfannkuche, H. J., Kaefer, V., Gemsa, D. and Resch, K. (1989) : Regulation of prostaglandin synthesis by protein kinase C in mouse peritoneal macrophages. Biochem. J. 260, 471-478.
- 91) Touqui, L., Rothhut, B., Shaw, A. M., Fradin, A., Vargaftig, B. B. and Russo-Marie, F. (1986) : Platelet activation - a role for a 40K antiphospholipase A₂ protein indistinguishable from lipocortin. Nature 321, 177-180.
- 92) Surdick, M. R. (1991) : Phospholipase A₂ activity in the salivary glands of the lone star tick, *Amblyomma americanum* (L.) (Acarina : Ixodidae). M.S. Thesis. Oklahoma State University.
- 93) Bowman, A. S., Dillwith, J. W., Madden R. D., and Sauer, J. R. (1995) : Regulation of free arachidonic acid levels in isolated salivary glands from the lone star tick: A role for dopamine. Arch. Insect Biochem. Physiol. 29, 309-327.
- 94) Bowman, A. S., Sauer, J. R., Shipley, M. M., Gengler, C. L., Surdick, M. R. and Dillwith, J. W. (1993) : Tick salivary prostaglandins : Their precursors and biosynthesis. In "Host Regulated Developmental Mechanisms In Vector Arthropods" (Eds. Borovsky, D. and Spielman, A.), Vol. 3, pp. 169-177. EFAS Press, Vero Beach, Florida.
- 95) Needleman, P., Turk, J., Jakschik, B. A., Morrison, A. R. and Lefkowitz, J. B. (1986) : Arachidonic acid metabolism. Annu. Rev. Biochem. 55, 69-102.
- 96) Smith, W. L. (1989) : The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. Biochem. J. 259, 315-324.
- 97) Smith, D. L. (1987) : Cyclooxygenase and Lipxygenase Products : A Compendium. In "Handbook of Eicosanoids, Prostaglandins and Related Lipids" (Ed. Willis, A. D.), Vol. 1, pp. 47-83. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- 98) Smith, D. L. (1987) : Localization of Enzymes Responsible for Prostaglandin Formation. In "Handbook of Eicosanoids, Prostaglandins and Related Compounds" (Ed. Willis, A. L.), Vol. 1, pp. 175-184. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- 99) Wakayama, E. J., Dillwith, J. W. and Blomquist, G. J. (1986) : Characterization of prostaglandin synthesis in the housefly, *Musca domestica* (L.). Insect Biochem. 16, 903-909.
- 100) Destaphano, D. B. and Brady, U. E. (1977) : Prostaglandin and prostaglandin synthetase in the cricket, *Acheta domesticus*. J. Insect Physiol. 23, 905-911.
- 101) Tobe, S. S. and Loher, W. (1983) : Properties of the prostaglandin synthetase complex in the cricket *Teleogryllus commodus*. Insect Biochem. 13, 137-141.
- 102) Bowman, A. S., Sauer, J. R., Zhu, K., and Dillwith, J. W. (1995) : Biosynthesis of salivary prostaglandins in the lone star tick, *Amblyomma americanum*. Insect Biochem. Molec. Biol. 25, 735-741.
- 103) Bach, M. K. (1982) : Mediators of anaphylaxis and

- inflammation. *Annu. Rev. Microbiology* 36, 371-413.
- 104) Davies, P., Bailey, P.J., Goldenberg, M.M., Ford-Hutchinson, A.W. (1984) : The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2, 335-357.
- 105) Binnington, K.C. and Kemp, D.H. (1980) : Role of tick salivary glands in feeding and disease transmission. *Adv. Parasitol.* 18, 315-339.
- 106) Goodwin, J.S. and Ceuppens, J. (1983) : Regulation of the immune response by prostaglandins. *J. Clin. Immunol.* 3, 295-315.
- 107) Ramachandra, R.N. and Wikel, S.K. (1992) : Modulation of host-immune responses by ticks (Acari: Ixodidae): Effect of salivary gland extracts on host macrophages and lymphocyte cytokine function. *J. Med. Entomol.* 29, 818-826.
- 108) Ribeiro, J.M.C., Weis, J.J. and Telford, S.R. III (1990) : Saliva of the tick *Ixodes dammini* inhibits neutrophil function. *Exp. Parasitol.* 70, 382-388.
- 109) Ferreira, S.H. (1972) : Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. *Nature (New Biology)* 240, 200-203.
- 110) Sauer, J.R., McSwain, J.L., Tucker, J.S., Shelby, K.S., Williams, J.P. and Essenberg, R.C. (1989) : Protein phosphorylation and control of tick salivary gland function. *Exp. Appl. Acarol.* 7, 81-94.
- 111) Mizuno, K., Yamamoto, S. and Lands, W.E.M. (1982) : Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on fatty acid cyclooxygenase and prostaglandin hydroperoxidase activity. *Prostaglandins* 23, 743-757.