

## B-11 バルプロ酸の代謝と脂質代謝

研究協力者 等 泰 三 久留米大 薬剤部

共同研究者 開 作 淳・王 克 彦 久留米大 薬剤部

Reye症候群では広範な代謝異常が確認されている。中でも、Reye症候群患者の血清や尿より異常脂肪酸である長鎖・中鎖のジカルボン酸が検出され、また、有機酸の先天性代謝異常症（イソ吉草酸血症）の症状や、短鎖脂肪酸である4-pentenoic acidにより起る病態がReye症候群のものと類似していることから、脂質代謝との関係や発症関連因子としての短鎖脂肪酸が注目されている。

バルプロン酸（VPA）は、現在抗てんかん剤として広く使われているが、肝障害を含め重篤な副作用が報告され、昏迷、昏睡、高アンモニア血症などの病態を起こすことから、Reye症候群の発症関連因子の1つに数えられている。VPAは、肝の脂肪酸合成、脂肪酸酸化を抑制し、ペルオキシソームを増殖させることから、脂質代謝に影響を与えられとされる。また、VPA自体分枝脂肪酸であり脂質代謝系により代謝されるが、代謝物の中にはReye症候群の発症関連因子である4-pentenoic acidと構造の類似した2-propyl-4-pentenoic acid（4-en）が含まれている。

そこで、Reye症候群のモデル薬物として、VPAを用い、その病態の発症機構について脂質代謝、VPA代謝に注目し以下の実験を行う。

### 〈実験1〉 VPAのペルオキシソーム増殖作用と脂質代謝

最近、ペルオキシソームに $\beta$ 酸化系の存在が確認され、また抗脂血症剤のクロフィブレートがペルオキシソームを著しく増殖、 $\beta$ 酸化活性を上昇させることから脂質代謝における役割が注目されている。ペルオキシソームを増殖させる薬物には、Reye症候群の発症関連因子であるアスピリンが含まれており、VPAにもこの作用があると言われている。

ペルオキシソームの $\beta$ 酸化系は、ミトコンドリアのそれに比べ、短鎖基質に対する活性が低く、長鎖基質に対する親和性が高いと考えられ、脂肪酸はペルオキシソームで炭素鎖が短縮された後、ミトコンドリアに運ばれてそこで完全酸化されるのではないかとの説が生まれている。従って、VPAによるペルオキシソームの $\beta$ 酸化活性の上昇とミトコンドリアの $\beta$ 酸化の抑制は、有害な、短鎖脂肪酸、CoA、カルニチンのアシルエステルの細胞内分布に影響を与えるものと予測される。

そこで、VPAのペルオキシソームに対する作用を確認した後に、脂質代謝におよぼす影響を、各種脂肪酸代謝中間体の定性・定量を行なうことにより検討する。

#### 〈実験2〉 肝機能障害時におけるVPA代謝とその代謝物

VPAの代謝に関して最近多くの報告が行なわれており、グルクロン酸抱合、 $\beta$ 酸化、 $\omega$  ( $\omega_1$ ,  $\omega_2$ )酸化の4経路と、分枝アミノ酸酸化経路による代謝も示唆されている。

人の場合の主な代謝物は、グルクロン酸抱合体、2-propyl-2-pentenoic acid (2-en), 3-oxo-2-propylpentenoic acid (3-ket) などであるが、他の脂肪酸酸化経路による代謝産物も微量であるが検出されている。この中で、 $\omega_2$ 酸化により生成する4-enは、Reye症候群の発症関連因子の4-pentenoic acidと構造が類似しており、化学的にみて、4-enの2位のプロピル基は、4-pentenoic acidの薬理活性部位と考えられている、カルボキシル基と炭素2個隔てて存在するビニル基との関係に影響を与えないと考えられることから、4-enの薬理活性も4-pentenoic acidと類似することが示唆される。従って、VPA代謝、脂肪酸代謝の変化により、この4-enが蓄積されるならば、Reye症候群に類似した病態の発症に関係するのではないかと考えられる。

そこで、4-enを合成し、それを用いて薬理作用を検討すると共に、VPAや他の肝障害モデルを用いて、肝障害に伴うVPAの代謝変化を、VPAの代謝物を経時的に定性・定量することにより検討する。

以上述べた方針に基づき、現在VPAのペルオキシソームに対する作用の確認、4-enの合成を進めている。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



Reye 症候群では広範な代謝異常が確認されている。中でも,Reye 症候群患者の血清や尿より異常脂肪酸である長鎖・中鎖のジカルボン酸が検出され,また,有機酸の先天性代謝異常症(イソ吉草酸血症)の症状や,短鎖脂肪酸である 4-pentenoic-acid により起る病態が Reye 症候群のものと類似していることから,脂質代謝との関係や発症関連因子としての短鎖脂肪酸が注目されている。

バルプロン酸(VPA)は,現在抗てんかん剤として広く使われているが,肝障害を含め重篤な副作用が報告され,昏迷,昏睡,高アンモニア血症などの病態を起こすことから,Reye 症候群の発症関連因子の 1 つに数えられている。VPA は,肝の脂肪酸合成,脂肪酸酸化を抑制し,ペルオキシソ - ムを増殖させることから,脂質代謝に影響を与えられ考えられる。また,VPA 自体分枝脂肪酸であり脂質代謝系により代謝されるが,代謝物の中には Reye 症候群の発症関連因子である 4-pentenoic acid と構造の類似した 2-propyl-4-pentenoic acid(4-en)が含まれている。

そこで,Reye 症候群のモデル薬物として,VPA を用い,その病態の発症機構について脂質代謝,VPA 代謝に注目し以下の実験を行う。