

B-8 バルプロ酸代謝と脂質代謝 (バルプロ酸の肝障害と脂質代謝 及びReye症候群との関係)

研究協力者 等 泰 三 久留米大学 薬学部
共同研究者 開 作 淳・王 克 敏・早 田 聡
高 山 悟・森 健 次 久留米大学 薬学部

目的: 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から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、他)の症状や、短鎖脂肪酸である 4-pentenoic acidにより起る症状がReye症候群と類似することから、Reye症候群と脂質代謝異常との関係や、発症関連因子としての短鎖脂肪酸が注目されている。

最近、抗てんかん薬として広く使用されているバルプロ酸(VPA)の肝障害を含めた副作用が報告され、昏迷、昏睡、高アンモニア血症などの症状を示すことなどから、Reye症候群の発症関連因子の一に数えられている。さらに、動物実験により肝の脂肪酸合成、ミトコンドリアの脂肪酸酸化をVPAが抑制し、逆にペルオキシゾームの脂肪酸酸化を促進させるなど、VPAが脂質代謝にたいして影響を与えることが示唆され、また、VPA自身も脂肪酸と同様の代謝をうける。そこで、VPAの肝毒性の成因を検討するために次の仮説をたてた。

1) VPAがミトコンドリアの β -酸化を抑制し、ペルオキシゾームの β -酸化を促進することから、ペルオキシゾーム 中鎖、短鎖まで酸化された脂肪酸がミトコンドリアで完全に酸化されずに、有毒な脂肪酸のCoA、カルニチン誘導体が肝細胞内で蓄積し肝障害を起こすのではないか

2) VPAの代謝物の中にReye症候群様の症状を起す4-Pentenoic acidと化学構造の類似する2-propyl-4-pentenoic acid(4-en)が存在する。そして、もし薬理活性も類似するならば、VPA代謝変化による4-enの増加は肝障害やReye症候群様の症状を起すのではないか。

以上の仮説に基づき実験を進めているが、今回はその予備実験の結果について報告する。

方法：動物はWister Rat (100~200g)の雄を使用した。

〔急性毒性試験〕脂質代謝を変化させた各種状態での、VPAの毒性について検討した。

処置条件は、フタル酸ジエチルエキシル (DEHP) を2000mg/Kg、p.o、7日間、クロフィブレート (CPIB) を500mg/Kg、p.o、3日間、絶食は3日間おこなった。また、VPAのクリアランスを高めるフェノバルビタール (PB) を40mg/Kg、2回/日、i.pの条件で前処置しLD50を測定した。VPAの投与は経口により行い、LD50の測定は、up and down法を用いた。

〔形態変化の検討〕対照群、VPA (1000mg/Kg、p.o) 投与群、絶食 (3日間) + VPA投与群、DEHP (2000mg/kg、p.o) 投与群、DEHP+VPA投与群の各群における肝細胞の形態変化を電子顕微鏡により検討した。薬物の投与期間は7日間である。

結果：表1に急性毒性試験の結果を示す。PBとDEHPの前処置でLD50が増加し、絶食とCPIB前処置でLD50が減少する傾向がみられた。DEHPとCPIBはペルオキシゾームを増殖させ脂質を低下させる類似的作用をもつが、VPAの急性毒性に対しては相反する結果を示した。形態的には、VPA単独投与群、DEHP単独投与群でペルオキシゾームの増加傾向を示し、VPA+DEHP併用群では明かなペルオキシゾームの増加がみられた。また、VPA単独投与群でミトコンドリアの膨満がみられた。脂肪の蓄積は全群に認められなかった。

考察：VPAは主にグルクロン酸抱合を受け代謝されるが、一部は脂肪酸と同様に β -酸化及び ω -酸化も受ける。従って、脂質代謝に変化が生じれば、VPA代謝も影響を受ると考えられる。絶食では、脂質の異化が促進され、この状態でVPAを投与するとジカルボン酸の排泄が上昇することが動物実験で報告されている(1)。これはVPAによる β -酸化抑制と ω -酸化誘導によると説明しており、VPA自体も ω -酸化を受けやすくなっていると考えられる。その結果Reye症候群様の症状を起す4-pentenoic acidと化学構造の類似した4-enが増加する可能性がある。VPAの急性毒性実験では、絶食により毒性が高まる結果が得ており、これを4-enとの関係で説明するには各VPA代謝物の毒性を調べるとともに、絶食によるVPA代謝変化を代謝物の量的変化としてとらえることが必要である。

1976年、Lazarow (2) によりペルオキシゾームに脂肪酸酸化系の存在が報告されたから、またCPIBに代表される各種抗脂血剤が、ラット肝ペルオキシゾームを増殖し、脂肪

酸化酵素の活性を上昇させることが明らかとなり、ペルオキシゾームの脂質代謝における役割について注目されている。ところで、VPAにもペルオキシゾームを増殖させ脂肪酸酸化を上昇させる作用があり、逆にミトコンドリアの脂肪酸酸化を抑制することが知られている。ここでペルオキシゾームは脂肪酸を完全酸化できないことから、ペルオキシゾームが中鎖及び、短鎖脂肪酸を生成し、且つミトコンドリアの脂肪酸酸化が障害している状態では肝細胞内に有毒なアシル誘導体が蓄積し肝障害を起こすのではないかと予測される。従って、絶食によりペルオキシゾームの脂肪酸酸化活性が上昇することから、VPAを絶食時に投与した場合、正常の時に比べアシル誘導体の蓄積が起りやすくなり、絶食時のVPA急性毒性の上昇の一因となっていると考えられる。今後は、この仮説を証明するため肝細胞内の各種アシル誘導体の定量を行う。

CPIB、DEHPは、共にペルオキシゾームを増殖し、ミトコンドリアの脂肪酸酸化活性を上昇させる。しかし、VPAの急性毒性試験では、CPIB処置で毒性上昇、DEHP処置で毒性低下という相反する傾向を示した。両者ともに種々の薬理作用を持っているために、説明は困難であるが、CPIBがラット肝ミクロソーム酵素を誘導し、 ω -酸化活性を上昇させる点が毒性の上昇に意味があるようだ。この両薬剤についても、先に述べた研究方針に従って検討を進めていく。PBはVPAのクリアランスを高めることが示めされており、動物実験ではVPAの酸化的代謝過程の誘導によるものと考えられている。従って、PB処置によりVPAの急性毒性が低下すると考えられたが、結果はそれをうらわずけるものであった。

結論：脂質代謝を変化させた条件下でVPAの急性毒性試験を行った。

脂質代謝の変化にともないVPAの急性毒性も変化し、特に絶食時においてVPA毒性の上昇がみとめられた。これはVPAの脂肪酸酸化系に対する作用によるアシル誘導体の蓄積、またVPAの代謝変化による有毒な代謝物の蓄積の可能性が考えられる。

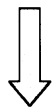
形態的には、ペルオキシゾームの増加が、VPA、DEHP、VPA+DEHP投与群で確認され、VPA投与群でミトコンドリアの膨潤を示す例もあった。しかし、脂肪の蓄積を示す兆候は見られなかった。

(文献)

- 1) MORTENSEN, P. B., BIOCHEMICAL MEDICINE, 24, 153-161, (1980)
- 2) LAZAROW, P. & DE DUVE, C. PROC. NAT. ACAD. SCI. USA. 73 2043 (1976)

VPAの急性毒性

	対照	前 処 置			
		P B	D E H P	C P I B	絶食
LD50 (mg/kg)	1904	2446	2325	1666	1710



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



結論:脂質代謝を変化させた条件下でVPAの急性毒性試験を行った。脂質代謝の変化にともないVPAの急性毒性も変化し、特に絶食時においてVPA毒性の上昇がみとめられた。これはVPAの脂肪酸酸化系に対する作用によるアシル誘導体の蓄積、またVPAの代謝変化による有毒な代謝物の蓄積の可能性が考えられる。形態的には、ペルオキシゾームの増加が、VPA、DEHP・VPA+DEHP投与群で確認され、VPA投与群でミトコンドリアの膨潤を示す例もあった。しかし、脂肪の蓄積を示す兆候は見られなかった。