

## B-8 実験的 Reye-like 症候群：VPA，4 ペンテン酸，ホパンテン酸の比較検討

研究協力者：杉本健郎（関西医大 小児科）

共同研究者：竹内大志、西田直樹、禹 満、小林陽之助

（関西医大 小児科）

坂根義己（谷内小児病院）

目的：Reye-like syndrome (RLS)の発症と関連のあると報告されている valproate(VPA)(1,2) とホパンテン酸カルシウム(Hopa)(3)そして、実験的にReye syndrome(RS)のモデルに用いられて来た4ペンテン酸(4-PA)(4,5)をラットに投与し、血液生化学的、および肝ミトコンドリアの変化について比較検討をした。

方法：表1にしめしたように4群にわけ、1日2回、7日間腹くう内投与を行ない、1晩絶食後、pentobarbitalで麻酔後、頸動脈より採血した。肝ミトコンドリアの観察は、1/2カルノフスキー液で灌流固定後、オスミウム酸で後固定後、spurrで包埋のうえウラニール、鉛で染色した。周囲径、断面積、単位面積あたりの数はデジタイザーで測定した。血液生化学的には、アンモニア(Amitest-meter), glucose(dextro-meter), free fatty acid(酵素法), beta-butyrate(keton-test)そして、carnitine(6)を測定した。

結果：体重増加は、VPA,4-PA投与群は対照と有意差はなかったが、HOPA群は増加がみられなかった。

血液生化学的測定結果は表2、3にしめした。アンモニアは3群とも高値をしめしたが、VPAのみ有意であった。血糖は4PA,HOPAが有意に低値であった。FFA,beta-butyrateも低値を示した。血清カルニチン(表3)は、VPA,4-PAが殆ど同じパターンで、遊離型とトータルが下がり、アシル型、及びアシル、遊離比が有意に増加した。HOPA群は遊離型、トータルの低下は軽度で、アシル型は軽度低下していた。

肝ミトコンドリアの測定結果は表4に示した。断面積は3群とも増大した。数は4PA群で減少していた。

考察：VPA投与では、高アンモニア血症、FFA, butyrateの低下、低カルニチン血症（アシル型の増加を伴う）がみられ、4PAでは、低血糖、FFAの低下、低カルニチン血症（アシル型の増加を伴う）、そしてHOPAでは、低血糖、とFFA, butyrateの低下、及び軽度の低カルニチン血症（アシル型の低下）がみられた。3群ともほぼ同様の血液生化学的結果を示し、肝ミトコンドリアの腫大化がみられた点は、Reye syndromeと類似する。但し、カルニチン値については相違があった。これは、HOPAがCoAの主要構成成分であるパントテン酸の低下による病態と考えられるのに対して、VPA（代謝物の4-en-VPAが4-PAと構造式が似ている）と4-PAは、アシルCoAが遊離カルニチンと結合してアシルカルニチンとして排泄されるため遊離が低下し、アシル型が増加すると考えられる。しかし、いずれの場合でも、結果的にCoAの低下がおこり、beta酸化の抑制がおこり、ケトン体の減少がおこることが裏付けられる。

#### 文献

1. Gerber N et al., J Pediatr, 95:142-4, 1979
2. Sugimoto T et al., Brain & Development, 5:334-7, 1983
3. 杉本健郎 他、脳と発達、15:258-9, 1983
4. Glasgow AM, Chase HP, Pediatr Res, 9:133-8, 1975
5. Yoshida I, Kurume Med J, 26:273-9, 1979
6. McGarry JD, Foster DW, J Lipid Res, 17:277-81, 1976

表 1. Methods and Materials

Treatment Group	Dosage(mg/kg/day)	No. of animals
Normal Saline(Control)	0.5ml x 2/day	5
Sodium Valproate(VPA)	250 x 2/day	5
Hopantenate(Hopa)	500 x 2/day	6
4 Pentenoic Acid(4PA)	10 x 2/day	5

\* Wistar-strain male rat (180-220g)

\* Intraperitoneal injection for 7 consecutive days with feeding ad lib. and then 1 overnight fasting.

表 2 Biochemical Data in Serum (1)

Treatment Group	Ammonia ( $\mu\text{g/dl}$ )	Glucose (mg/dl)	Free Fatty Acid(mEq/l)	$\beta$ -butyrate ( $\mu\text{M/l}$ )
Control	72.8 $\pm$ 17.1** n=5	113.4 $\pm$ 8.2 n=5	650.0 $\pm$ 67.4 n=5	1.66 $\pm$ 0.4 n=5
Valproate	92.4 $\pm$ 8.2* n=5	100.8 $\pm$ 16.8 n=5	460.0 $\pm$ 60.8* n=5	0.85 $\pm$ 0.54* n=5
Hopantenate	82.3 $\pm$ 34.8 n=6	78.0 $\pm$ 17.9* n=6	344.7 $\pm$ 104.1* n=6	1.09 $\pm$ 0.14* n=6
4 Pentenoic	85.8 $\pm$ 17.9 n=5	80.2 $\pm$ 26.0* n=5	520.4 $\pm$ 63.3* n=5	1.09 $\pm$ 0.5 n=5

\*:Statistically significant from each control values ( $p < 0.05$ ).

\*\* : mean  $\pm$  SD

表3 Serum Carnitine in 4 Treatment Groups

Treatment Group	Carnitine(μmol/l)			
	Free	Acyl	Total	Acyl/Free
Control	33.1±2.6 n=5	12.6±1.3 n=5	45.3±3.8 n=5	0.37±0.16 n=5
Valproate	20.6±1.4* n=4	16.0±1.0* n=4	36.0±2.2* n=4	0.80±0.04* n=4
Hopantenate	30.0±1.9* n=6	10.5±0.8* n=6	40.5±1.3* n=6	0.35±0.05 n=6
4 Pentenoic	19.6±0.8* n=4	15.7±2.1* n=4	35.5±2.5* n=4	0.80±0.10* n=4

\*:Statistically significant from control values(p<0.05).

表4 Results of Morphometric Analysis

Group	Liver Mitochondria		
	Sectional Area(μm <sup>2</sup> )	Circumference(μm)	Number( /500μm <sup>2</sup> )*
Control	0.40 ± 0.29** n=95***a	2.59 ± 1.36 n=94 NS	293 ± 27 n=4
Valproate	0.59 ± 0.25 n=61 a	2.96 ± 0.76 n=94 c	286 ± 22 n=2
Hopantenate	0.63 ± 0.32 n=80 a	3.00 ± 0.95 n=80 a	276 ± 63 n=8
4 Pentenoic	0.83 ± 0.30 n=50	3.51 ± 0.74 n=50	243 ± 55 n=2

\*:number of mitochondria in 500 um of liver cytoplasm.

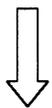
\*\* :mean ± SD \*\*\*:number of mitochondria.

p value: a;p<0.001, b;p<0.02, c;p<0.05, NS:no significance



## 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



目的 :Reye-like syndrome(RLS) の発症と関連のあると報告されている valproate(VPA) (1,2) とホパンチン酸カルシウム (Hopa) (3) そして、実験的に Reye syndrome(RS)のモデルに用いられて来た 4 ベンテン酸(4-PA) (4,5)をラットに投与し、血液生化学的、および肝ミトコンドリアの変化について比較検討をした。