

Title	L-スレオ-3,4-ジヒドロキシフェニルセリン(L-DOPS)の哺乳動物における比較代謝研究 : ラット特異的毒性発現作用の解明
Author(s)	庄野, 文章
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39384
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	しょうの ぶみあき 庄 野 文 章
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 6 0 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 1 2 月 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	L-スレオ-3, 4-ジヒドロキシフェニルセリン (L-DOPS) の哺乳動物における比較代謝研究 -ラット特異的毒性発現作用の解明-
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西 原 力 (副査) 教 授 眞弓 忠範 教 授 馬場 明道 教 授 田中 慶一

論 文 内 容 の 要 旨

L-スレオ-3, 4-ジヒドロキシフェニルセリン [(-) - (2S, 3R) - 2-amino-3-hydroxy-3-(3, 4-dihydroxy-phenyl) propionic acid: L-DOPS] は、光学活性アミノ酸であり、生体内に存在する aromatic-L-amino acid decarboxylase (AADC) により最も基本的な神経伝達物質のひとつである (-)-norepinephrine (NE) に変換される。したがって L-DOPS は、NE 欠乏状態にあると考えられる従来有効な治療法がなかった進行性神経難病の治療剤として、また基本神経伝達物質 NE の補充療法剤として本格的な臨床適用が図られることになったが、本剤の臨床適用に先立ち実施された主要な実験動物 (マウス, ラット, イヌ, サル) を用いた各種の毒性実験において、ラットに種特異的に腎毒性が発生することが明らかとなった。そこで各種実験動物を用いた L-DOPS の体内動態の解析を行い、この原因の解明を行うことにした。

まず、 ^{14}C -L-DOPS を各種実験動物に経口投与し、吸収、排泄、代謝および分布について、総合的な体内動態の解析を行った。この結果、腎臓が標的臓器である可能性は示唆されたが、明確なラットの種差は示されずラットの特異性の説明には至らなかった。さらに代謝では血清および尿中代謝体の詳細な分析からいずれの実験動物においても、L-DOPS の主要な代謝経路は AADC による NE への変換ではなく、ベンゼンの3位水酸基のメチル化および側鎖 α , β 炭素結合の開裂が主要な代謝経路であることも明らかとなった。分布では、マウスを除いていずれの実験動物も血清中 ^{14}C 濃度の最高時点における組織中 ^{14}C 濃度は腎臓に最も高く、イヌ, ラット, アカゲザル, マウスの順となった。 ^{14}C 濃度および AUC_{0-24} は腎臓に最も高く、ラットの主要臓器/血清中 ^{14}C 濃度比も他の動物に比べて高いことが示され、腎臓が標的臓器である可能性が示唆されたが、明確なラットの種差は示されず、ラットの特異性の説明には至らなかった。

NE は、ラットで見られたものと同様の腎障害を惹起することから、微視的に AADC 経由代謝体、特に腎障害の原因物質と考えられる NE 動態を追跡することとした。すなわち L-DOPS を経口投与した各種実験動物での血清中、尿中および腎臓における NE, HMPG およびこれらの抱合体の微量分析を行った。この結果、L-DOPS 投与後のラットの血清中 NE, 4-hydroxy-3-methoxyphenylethylene glycol (HMPG) およびこれらの抱合体の濃度はい

ずれも投与前とくらべて明らかに上昇し、アカゲザルに比べラットでの上昇率が大きいことが判明した。

また、腎臓中の NE 濃度および AUC_{0-24} はアカゲザルに比べて6倍および8倍高く、さらに尿中NE排泄量は投与前に比べラットで5倍、アカゲザルで1.4 倍、イヌで1.8 倍となりラットの腎臓は平常時に比べて高い濃度の NE に曝露されることが明らかとなった。これらの結果および腎摘出ラットにおける L-DOPS の動態検討結果から以下のことが明らかとなった。すなわち①ラットでは AADC 活性が他の動物種より高く腎臓に局在するため L-DOPS 投与により、腎自体でNEが大量に高濃度に生成された。②腎摘出ラットにおけるNEの動態から、L-DOPS 投与で肝臓および血清中で生成されたNEも腎臓に移送されるが、このNEはラットが他種を抜いて大きく、腎臓における NE の生成量が全生成量の約2/3 と計算された。③このためラットの腎臓におけるNE濃度、AUC が他の動物種に比較して著しく高くなり、腎臓への曝露量・時間は、ラットが特異的に増大した。つまり高活性の AADC の腎臓における局在と毒性発現の関係が一段と明確となった。一方、大量の NE は腎臓に虚血性障害をおこすことが知られており、ラットにおける腎毒性も曝露NEのこの挙動に起因していることが示された。AADCの阻害剤である benserazide を同時投与すると腎毒性が解消する事実もこれを支持するものであった。

このようにラット腎臓へのNEの高濃度、長時間の曝露と他の動物に比較して、平常時低いラットの腎臓における NE レベルが、L-DOPS 投与によって著しく増加し、腎臓へのNEの高濃度、長時間の曝露が起こることが、ラットにNE特有の虚血性障害を種特異的に起こすものと結論づけられた。なお、本研究の結論はヒトでは腎臓での AADC 活性はきわめて弱く、上記メカニズムに沿った腎障害が起こる可能性は非常に小さいことの説明に応用できた。

論文審査の結果の要旨

神経伝達物質ノルエピネフィリン (NE) の補充療法剤、レスレオ-3, 4-ジヒドロキシフェニルセリン (L-DOPS) の開発過程において、L-DOPS がラットに種特異的に腎障害をひきおこすことが見い出された。そこで、庄野君はL-DOPSの体内動態を各種実験動物を用いて詳細に解析した。その結果、主要動態には有意な種差が認められないが、腎臓が標的臓器であり、芳香族アミノ酸デカルボキシラーゼ (AADC) が関与するNEへの代謝動態においてラットでは腎臓への暴露量・濃度とも他の動物に比べて著しく高く、ヒトではAADC活性がラットの約1/100であることを明らかにし、このNEへの代謝動態がラット特異的腎毒性発現の原因であり、ヒトでは腎障害が極めて起こりにくいことを示した。

これらの成果は毒性発現における種差の原因解明を行ったものであり、学術的に高く評価され、博士(薬学)の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。