

27PW-am205

腎病態モデルラットで増強されるフタル酸エステル類の有害作用機序

○戸田 千登世¹, 植田 康次¹, 橋爪 清松¹, 小嶋 伸夫¹(¹名城大薬)

【目的】可塑剤フタル酸エステル類 (PE) の一つであるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) は精巣毒性を示し, それは腎あるいは肝機能低下時に増強される。

今回, 腎障害を葉酸 (FA) によって人工的に惹起したラットに, DEHP あるいはその加水分解代謝物であるフタル酸モノ-2-エチルヘキシル (MEHP) を投与して, 腎機能低下がもたらす影響を, 特に MEHP の代謝や, 精巣機能に関連ある生理活性物質レチノイド類および高度不飽和脂肪酸の消長に着目して検討した。

【実験方法】6 週齢の雄性 F344 ラットに, FA を皮下投与し腎障害を誘発させ, DEHP 2000 あるいは MEHP 700 mg/kg body weight を, 1 日 1 回 8 日間強制経口投与した。最終投与の 12 時間後にエーテル麻酔下で屠殺し, 血液・肝・腎・精巣を摘出した。肝ミクロソームの MEHP 代謝活性の測定, アラキドン酸およびレチノイド類の定量を HPLC で行った。生理活性物質の生合成・代謝および作用発現に関与するタンパク質および CYP はウエスタンブロッティングにより検出した。

【結果および考察】健常時に比べて腎障害時では体内および尿中 MEHP 濃度が高く, MEHP の酸化的代謝酵素の低下が予想されたが, 肝ミクロソームの MEHP 代謝活性, CYP4A1 発現に変化はなかった。精巣中レチノール濃度は, 腎障害時における DEHP あるいは MEHP 投与で上昇した。これは, CYP1A1 の低下によりレチノールからのレチノイン酸 (RA) 生成が抑制されたためと考えられる。さらに RA レセプターの精巣中での上昇は, リガンド RA の減少による可能性を示唆している。精巣中ではアラキドン酸濃度の顕著な低下も認められ, テストステロン生成減少による精巣萎縮の可能性が示唆された。これら生理活性物質の変動が精巣毒性増強に関わっていると考えられる。