

機関番号：14101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790607

研究課題名（和文）脂肪肝ラットでのハロペリドールのトキシコキネティクス／トキシコダイナミクス研究

研究課題名（英文）Elucidation of Toxicokinetics/Toxicodynamics(TK/TD) of haloperidol in severe fatty liver rats.

研究代表者

池村 真弓（IKEMURA MAYUMI）

三重大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30515490

研究成果の概要（和文）：脂肪肝におけるハロペリドールの血中濃度と臓器への毒性相関を解明するために、モデルラット（FL）を用いてハロペリドールの臓器内薬物蓄積性について検討を行った。その結果、治療量投与では血中および臓器内薬物濃度は FL で有意に増加するが、中毒量投与では有意差は認められなかった。その原因として FL での薬物タンパク結合率の低下と、薬物投与前より門脈血流量が増加し薬物投与により変動しないことから、薬物代謝能低下が示唆された。本研究成果は臨床だけでなく法医学実務における薬物関連死の死因判断においても有用な基礎的知見である。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the difference in the pharmacokinetics of haloperidol between rats with fatty livers(FL) and those with normal livers(NL). The therapeutic dosage and an overdose of haloperidol were administered to rats with normal and severe fatty liver. The concentrations in both blood and organs of haloperidol in FL were significantly higher than in NL at the therapeutic dosage, while there was no significant difference between FL and NL in the blood and organ concentrations of haloperidol at the overdose dosage. Additionally, the volume of portal vein blood flow significantly increased after the overdose administration compared with pre-administration and therapeutic dosage in NL, whereas it did not change after the overdose or the therapeutic dosage administration compared with pre-administration in FL, although it was significantly higher than in NL. The metabolism might have been already saturated before the administration of haloperidol in FL, so it is possible that the blood concentration of haloperidol tends to be much higher in the individuals with FL than in those with NL in inverse proportion to the dosage amount of haloperidol.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：法中毒

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：薬物中毒、脂肪肝、ハロペリドール、トキシコロジー、薬物代謝、臓器分布

1. 研究開始当初の背景
精神疾患患者の薬物関連死が疑われる症例

は法医学実務上たびたび見受けられている。しかし、詳細な解剖や薬物検査を行っても死因

判断に苦慮する場合は少なくない。薬物の体内分布および蓄積性は臓器により異なり、さらに病態によって大きく変動するため、必ずしも血中薬物濃度が全身状態を表していない。それにもかかわらず、多くは血中薬物濃度を指標として死因判断が行われ、臓器分布および蓄積性の違い、それに起因する薬物の臓器傷害度、病態時における中毒濃度変動および死因との関連については重要視されてきていない。これまで、薬物の脳および心臓への直接的な作用により突然死が引き起こされることは報告されているが、明確な血中濃度と臓器における毒性および傷害性相関を示す、Toxicokinetics/Toxicodynamics (TK/TD) 観点からの研究は十分になされていない。

2. 研究の目的

法医学実務において薬物関連死の判断は血中薬物濃度を指標とし、病態、薬物動態特性、脳や心臓以外の臓器の傷害性について考慮される場合は少ない。法医学では全臓器での詳細な検査が可能であり、臓器状態を指標にした死因判断が有用である可能性がある。本研究は脂肪肝病態時における薬物のToxicokinetics/Toxicodynamics 相関を解明するために、脂肪肝モデルラットにおける抗精神病薬 Haloperidol (HAL) 大量投与時の血中濃度、薬物臓器分布、臓器傷害度を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 脂肪肝モデルラットの作製

脂肪肝モデルラットは既報に従って、3週齢 Wistar 系雄性ラットに高脂肪、低たんぱく、低コリン食にて6週間飼育することにより作製した。なおコントロールには9週齢 Wistar 系雄性ラットを用いた。モデルラットは血清生化学検査および病理組織学検査にて重篤な脂肪肝であることを確認した。

(2) 薬物投与および血中、臓器内 HAL 濃度測定

ジエチルエーテル麻酔下にて投薬および採血用に右頸静脈にカニューレを留置し、麻酔から2時間後に自由行動にて HAL0.1 または 15mg/kg 投与を行った。投薬15分後より経時的採血を行い、血清 HAL 濃度を測定した。さらに投薬3時間後にペントバルビタール (50mg/kg) 麻酔下にて開腹し、腹部大動脈より脱血および PBS にて全身還流を行ったのち、脳、心、肺、肝、腎各臓器を摘出し、臓器内薬物濃度を測定した。

(3) 血清タンパク質測定

腹部大動脈血より得た血清について、BCA 法にて血清タンパク質濃度を測定した。

(4) 門脈血流量測定

(2)と同様に投薬を行い、ペントバルビタール (50mg/kg) 麻酔下にて開腹し、門脈カニューレから自由滴下にて採血を行い、その時間滴下重量を測定した。測定値は体重補正を行ったのち、門脈血流量とした。

(5) 統計学的解析

データは、平均値±標準偏差で示し、統計学的解析では、2群間比較は、unpaired Student's t-test 検定を用い、P<0.05 を有意差ありとした。

4. 研究成果

(1) 血中および臓器中 HAL 濃度

血中 HAL 濃度は脂肪肝モデルラットで HAL0.1mg/kg 投与時にコントロールと比較して有意に増加したが、HAL15mg/kg 投与時では有意差はみとめられなかった。(図 1-A,B) また、脂肪肝モデルラットの臓器内 HAL 濃度は 0.1mg/kg 投与時では心臓以外の臓器で有意に増加を認めた。(図 2-A) 一方で、15mg/kg 投与時では心臓のみに有意差が認められた。(図 2-B)

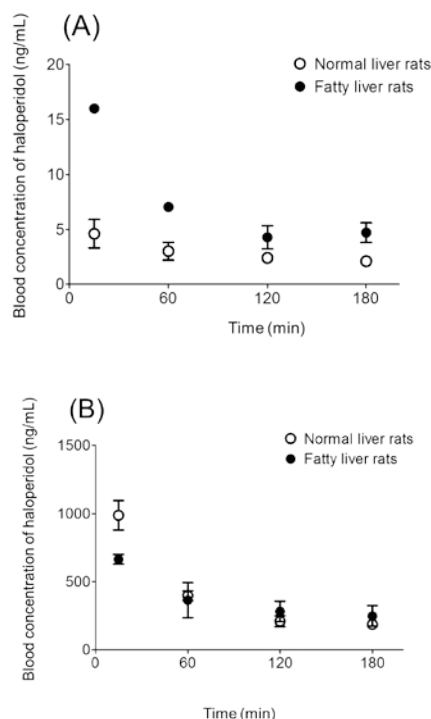


図 1. 血中 HAL 濃度の推移比較

ハロペリドール 0.1mg/kg(A), 15mg/kg(B) 投薬における血中ハロペリドール濃度推移

平均値 ± 標準偏差 (n=3-4), *:p<0.05, **:p<0.01, n.s. 有意差なし vs Normal liver rat

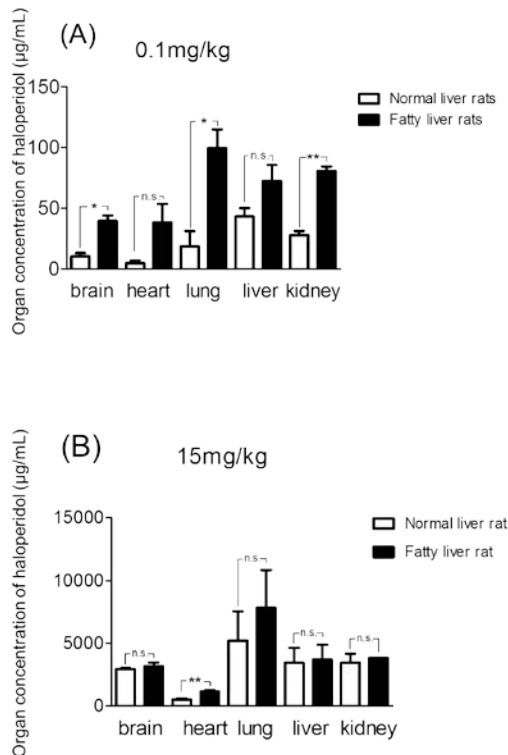


図2. 臓器内 HAL 濃度の比較

ハロペリドール 0.1mg/kg(A), 15mg/kg(B)投薬 3 時間後における各臓器内ハロペリドール濃度

平均値±標準偏差 (n=3-4), *:p<0.05, **:p<0.01, n.s. 有意差なし vs Normal liver rat

(2)血清タンパク質濃度

血清タンパク質濃度はコントロール (30.83±1.846 mg/dL)と比較して脂肪肝モデルラット(24.35±1.083 mg/dL)で有意に低下していた。{平均値±標準偏差 (n=15) p<0.01}

(3)門脈血流量測定

投薬前の脂肪肝モデルラットにおける門脈血流量はコントロールに比較して約3倍増加していた。(p<0.001) コントロールの肝血流量は 15mg/kg 投薬時にのみ増加したが(p<0.05)、脂肪肝モデルラットでは投薬によって変化は認められなかった。(図3)

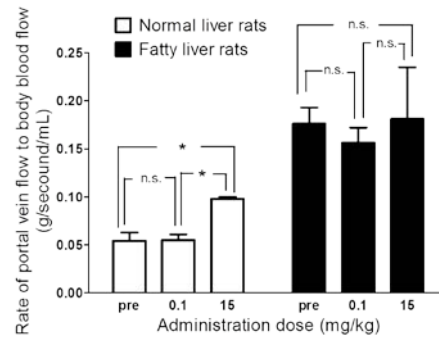


図3. 投薬による門脈血流量の変動

HAL 投薬前、0.1mg/kg、15mg/kg 投薬 3 時間後における門脈血流量の比較

平均値±標準偏差 (n=3-4), *:p<0.05, n.s. 有意差なし vs Normal liver rat

本研究結果より、脂肪肝病態時には薬物動態の規定因子の一つである、血中タンパク質濃度および、門脈血流量が変動しているにも関わらず、ハロペリドールの中毒量投与時では、脂肪肝の影響が認められない可能性が示唆された。本研究結果は法医学実務での薬物関連死における死因判断をする際の有用な基礎的知見であるといえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

①Inoue H, Nakagawa Y, Ikemura M, Shinone K, Nata M. Cerebral infarction due to aortic dissection which developed immediately after traffic accident. J Forensic Leg Med. 2010; 17(4): 224-5. 査読有

②Shinone K, Tomita M, Inoue H, Nakagawa Y, Ikemura M, Nata M. Molecular-biological analysis of the effect of methamphetamine on the heart in restrained mice. Leg Med. 2010; 12(2): 79-83. 査読有

③篠根光太郎, 西垣戸麻美, 岡田華奈, 中川泰久, 池村真弓, 井上裕匡, 那谷雅之. 三重沿岸における珪藻類の分布および変動の解析. 法医学の実際と研究. 2010; 53: 57-62. 査読無

④井上裕匡, 中川泰久, 篠根光太郎, 伊藤真弓, 那谷雅之. スキューバダイビング中に急死した男性の一部検例. 法医学の実際と研

究. 2009; 52: 133-138. 査読無

〔学会発表〕(計 10 件)

①池村真弓、脂肪肝モデルラットにおける抗精神病薬ハロペリドール投与時の代謝酵素発現および活性、日本法中毒学会第 29 年会、2010 年 7 月 22 日～23 日、日本医科大学（東京都）

②池村真弓、脂肪肝モデルラットにおける抗精神病薬ハロペリドールの体内動態および臓器蓄積性の検討（第 2 報）、第 94 回日本法医学会総会、2010 年 6 月 23 日～25 日、タワーホール船堀（東京都）

③池村真弓、脂肪肝業態時における代謝酵素 cyp3a 活性変動、第 56 回日本法医学会近畿学術地方集会、2009 年、11 月 14 日、大阪医大（大阪府）

④池村真弓、脂肪肝モデルラットにおける抗精神病薬ハロペリドールの体内動態と遺伝子発現変動、日本法中毒学会第 28 年会、2009 年 6 月 12 日～13 日、北陸大学薬学部（石川県）

⑤池村真弓、脂肪肝モデルラットにおける抗精神病薬ハロペリドールの体内動態および臓器蓄積性の検討、第 93 次日本法医学会学術全国集会、2009 年 5 月 13 日～15 日、千里ライフサイエンスセンター（大阪府）

6. 研究組織

(1)研究代表者

池村 真弓 (IKEMURA MAYUMI)
三重大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：30515490

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし