

論文概要 (Thesis Abstract)

○論文題目 食餌によるメトトレキサート毒性の増強
(Theme)

○指導教員
(Supervisor)

人間総合科学研究科 生命システム医学専攻 土屋 尚之 教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 生命システム医学専攻

(氏名) 樋口 貴士

目的

葉酸拮抗薬メトトレキサート (methotrexate: MTX) は関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 治療のアンカードラッグとして最も高頻度に用いられている。一方、MTX には骨髄抑制、肝機能障害、間質性肺炎、消化管障害などの副作用が多く、内服中止が余儀なくされることが多い。高脂肪食や肥満が MTX の副作用に関与している可能性が古くから指摘されているが、一貫した結論は得られていない。そこで、本研究では高脂肪高シヨ糖食 (high fat high sucrose diet: HFHSD) などの食餌が MTX 毒性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

7~15 週齢 C57BL/6 雄マウスに通常食または HFHSD を 2 週間与えた後、3mg/kg MTX を経口投与した。また、コントロール食、高シヨ糖食、高脂肪食、HFHSD のカゼインを大豆由来蛋白質に置き換えた大豆蛋白質含有高脂肪高シヨ糖食 (high fat high sucrose diet modified: HFHSD-M) も給餌した。絶食実験では MTX 投与開始より 3 日間絶食にした。MTX 投与 14 日前より 1500 mg/kg または 6700mg/kg の ω -3 脂肪酸、EPA、コーン油を投与した。これらの影響を、生存率、体重変化率、摂取カロリー、病理所見等で評価した。

結果

MTX を投与すると、通常食 (NC) 群と比べて HFHSD 群は生存率が著しく低下し

た。HFHSD 群では空腸に上皮傷害が認められ、便中 MTX 排泄量は減少していた。MTX 投与後に folinic acid を投与すると HFHSD 群の生存率が改善したことから MTX 毒性は葉酸拮抗作用によると考えられた。HFHSD を 13 日間与えた後、MTX 投与開始 24 時間後に通常食に変更した群では、肥満が起きるにもかかわらず、生存率は改善した。HFHSD から脂肪を減らした高シヨ糖食を給餌すると、HFHSD 群と比べて生存率が改善したが、HFHSD からシヨ糖を減らした高脂肪食を給餌しても、生存率に変化はなかった。HFHSD のカゼインを大豆由来蛋白質に置き換えた大豆蛋白質含有高脂肪高シヨ糖食 (HFHSD-M) を給餌すると、生存率が改善した。また、HFHSD 群に ω -3 脂肪酸を投与したところ、生存率は改善した。

考察

HFHSD 給餌により MTX の毒性が増強した。その機序は、HFHSD が MTX の腸管からの吸収亢進または排泄抑制を引き起こし、MTX の葉酸拮抗作用によって空腸上皮が傷害されたためと考えられる。HFHSD 給餌による肥満ではなく、HFHSD 中の脂質・蛋白質が MTX による消化管傷害の発症に関与していることが示された。また、MTX 投与直前に食餌を変更することにより、MTX による消化管障害を予防しうる可能性が確認された。

結論

食餌中の脂質、蛋白質成分が MTX の消化管毒性を変えることが示された。