

ω3系脂肪酸製剤の作用機序とは

今回の症例検討会のテーマが脂質異常症なのですが、治療薬の作用機序で私にとって今一つ理解できないのがω3系脂肪酸製剤(イコサペント酸エチル「EPA」やドコサヘキサエン酸エチル「DHA」)です。今回はそのEPAの話題になります。

1) ロトリガ®(イコサペント酸エチルとドコサヘキサエン酸エチル配合剤)での作用機序の説明紹介

最近の添付文書には珍しく(?)薬効のみで作用機序が記載されていません。そこでインタビューフォームをみると作用機序の図が書いてあり、説明文では以下のようになっています。

①トリグリセライド(TG)合成の抑制

- (1)脂肪酸合成酵素やTG合成酵素の活性化を抑制し、TG合成を抑制
- (2)β酸化を亢進し、脂肪酸の代謝を促進することで、TG合成を抑制

②VLDL代謝の亢進

- (3)リポ蛋白リパーゼ(LPL)の活性を亢進することでTGの代謝を促進してVLDLの異化亢進

③質の改善

- (4) CETP(コレステロールエステル転送蛋白)の発現を抑制してsdLDLを低下し、HDLを増加する。

以上のように中性脂肪関連酵素を抑制もしくは亢進すると記載はありますが、他の脂肪酸と同じような構造を持つEPAやDHAが各酵素に何故、選択的に作用するのかの説明はありません。

2) EPAと他の脂肪酸との構造上の違い・・・

体内で多く存在している脂肪酸はステアリン酸(18:0)、オレイン酸(18:1)、パルチミン酸(16:0)です(ガイトン生理学第13版)。EPAは必須脂肪酸αリノレン酸(18:3)から体内合成される炭素数20個、二重結合数は5個のω3系(cis構造の二重結合開始がメチル基末端から3番目)の不飽和脂肪酸(二重結合がある脂肪酸)です。ω6系不飽和脂肪酸(二重結合開始が6番目)は必須脂肪酸リノール酸(18:2)から合成される一連の脂肪酸でアラキドン酸が生理上重要と思われるので下に構造を示します。

パルチミン酸(16:0) $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-COOH}$ ←(16:0)は炭素16個、二重結合0個の意味です。

EPA(20:5) $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{-CH=CH)}_5\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-COOH}$

アラキドン酸(20:4) $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{-CH=CH)}_4\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-COOH}$

それぞれ構造は若干違いますが体内動態は同じなので一般的な脂肪酸の体内動態を再確認します。

3) 脂肪酸の体内動態

①吸収過程

脂肪酸は食事では脂肪分として中性脂肪(トリグリセリド: TG)の形で摂取されます。消化管で胆汁酸とレシチンにより乳化され微細化されたものが膵臓リパーゼにより脂肪酸とグリセオール(正確には2-モノグリセオールの形)に分解されて小腸細胞内に取り込まれます。

②小腸細胞内での出来事

小腸細胞内にあるTG酵素系により脂肪酸は再びグリセオールと結合して中性脂肪に戻り、コレステロール、リン脂質、アポ蛋白Bなどと集合体(カイロミクロン)を形成してリンパ管内に移行してやがて

静脈と合流し全身を巡ります。EPAはエチルエステル製剤なので小腸で脱エステル化を受け、脂肪酸の形となり中性脂肪に姿を変えます。以降は一般の脂肪酸と同じ行動をとることになります。

③循環系での出来事

血流に乗っていたカイロミクロンは各組織の血管壁に発現しているLPL(リポ蛋白リパーゼ)の働きにより内部のTGが再び分解され脂肪酸とグリセオールに分離し各組織に吸収されます。TG poorのカイロミクロンはカイロミクロンレムナントとなり肝臓の専用受容体から肝臓内に取り込まれます。

④肝臓や筋肉での脂肪酸の動態

肝臓や筋肉ではブドウ糖や脂肪酸の代謝でアセチルCoAができています。これはTCA回路に進みATP合成に役立ちますが、脂肪酸合成酵素系を利用して脂肪酸を合成することもできます。さらに脂肪酸からTG合成酵素系を利用してTGを合成し、コレステロール、リポ蛋白質と一緒にVLDLとなって血中へと放出される流れもあります。さらに筋肉では脂肪酸をβ酸化して大量のATP合成をすることも可能です。β酸化は脂肪酸の長鎖を2個の炭素ごとに切り取りアセチルCoAを作り出す反応でした。ちなみに途中に二重結合(不飽和)があろうと奇数の炭素鎖であらうとβ酸化は可能です。

⑤HDLの話(一見、TGとは関係なさそうですが)

HDLは主に肝臓、一部小腸からコレステロール含有量の少ない前駆体の形で血中に放出されて末梢組織を回る間に組織からコレステロールを引き抜きながらHDL3⇒HDL2と次第にコレステロールRichな状態に変化して肝臓の専用受容体に結合して肝臓内に取り込まれます。また一部のHDL2はコレステロールエステル転送蛋白(CEPT)を介してVLDLやLDLにコレステロールを送り込み、代わりにTGを受け取ります。そしてTG rich HDLは肝臓の専用の受容体を介して肝臓内に取り込まれます。

4) EPAは自己犠牲型薬剤?

EPAも数多くある脂肪酸の1つなので、3)項の赤色で示した酵素系の働きを受けて代謝され、やがてリン脂質の構成要員となり細胞膜に取り込まれたり、β酸化で代謝されて消えて無くなります。

一方でEPAは赤色の酵素系を抑制または亢進する作用があるわけですから、EPAは自らの代謝にも影響を与えながら薬効を果たすという自己犠牲型のお薬と言えるかもしれません。

5) EPAの作用機序をもう少し調べてみると

生理学や薬理学の教科書を見ても機序が分からないので文献検索をかけてみると、いくつか機序からむ記事が出てきました(今回参考にした文献はPubMed 検索 PMID:25255786。培養細胞系実験)。

細胞核内にはmRNA転写に影響する受容体がいくつか存在しています(ステロイドの核内受容体等)。その中にペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)があります。α、β、γの3種類があり脂質代謝に関わる酵素の遺伝子制御をします。ベザフィブラート系薬がPPARαに結合して脂質代謝を制御する蛋白質を発現して中性脂肪値を下げる機序は有名です。刺激物質(リガンド)はベザフィブラートだけではなく脂肪酸もその一つです。EPAの機序もベザフィブラートと同様にPPARαに結合して関連する遺伝子部分のmRNA転写を促進し発現した蛋白質が3)項で示した酵素系に作用(もしくはそのもの)しているようなのです。ちなみにピオグリタゾンにはPPARγに作用しインスリン抵抗性を発揮します。

参考にした文献によると、すべての脂肪酸が何らかの影響をPPARαに与え、その種類によっては反応を促進するし、抑制もする、または影響しない脂肪酸もあります。EPAは低濃度では活性化、高濃度で抑制となる分類と紹介されており、脂肪酸は核内(遺伝子発現レベル)で実はトンデモナイことをしているのだと知り正直びっくりしました。これ以上の深入りはしない方が無難なようです。数ある脂肪酸の中でたまたま中性脂肪を下げる効果があったのがEPAやDHAだったのでしょ。 (終わり)