

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1999.12) 27巻Suppl.7:S1491～1493.

【肝病態生理研究のあゆみ】

LPS微量前投与による実験的急性肝傷害防御作用の検討

河野 透, 小谷裕美, 小原 啓, 安藤修敏, 間宮規章, 浅間
俊之, 千里直之, 葛西眞一, 米田政志, 岩元 純

3. LPS 微量前投与による 実験的急性肝傷害防御作用の検討

旭川医科大学 第二外科

河野 透 小谷 裕美 小原 啓
安藤 修敏 間宮 規章 浅間 俊之
千里 直之 葛西 眞一

獨協医科大学 消化器内科

米田 政志

旭川医科大学 看護学科

岩元 純

Protective Effect of Very Low Dose - LPS Pre-treatment on Experimental Acute Hepatic Injury

Toru Kono¹⁾, Hiromi Kotani¹⁾, Kei Ohara¹⁾,
Nobutoshi Ando¹⁾, Noriaki Mamiya¹⁾, Toshiyuki Asama¹⁾,
Naoyuki Chisato¹⁾, Masashi Yoneda²⁾, Jun Iwamoto²⁾
and Shinichi Kasai¹⁾

¹⁾ Second Department of Surgery, Asahikawa Medical University

²⁾ Asahikawa Medical University

³⁾ Department of Gastroenterology, Dokkyo Medical University

KEY WORDS

Lipopolysaccharide (LPS),
Acute hepatic injury

はじめに

グラム陰性桿菌の菌体成分である lipopolysaccharide (LPS) の投与によって引き起こされる敗血症時に、尿中、血中に一酸化窒素 (NO) の代謝産物が増

加することは数多くの報告がなされているが^{1,4)}、NO の役割に関しては、細胞保護または細胞傷害の二面性が報告されている。産生された NO の役割を論ずるためには、NO の気体としての性質を理解し、その動態を経時的に観察することが必要条件である

と考えられるが、われわれは、最近、エンドトキシン血症時にNO産生臓器から経時的にNO自体を測定するための方法を開発した^{5,6)}。LPS大量投与10時間までに産生されるNOが細胞保護を目的に産生されている可能性と、肝障害をまったく誘発しない微量LPSによっても投与10時間までに、大量LPS投与後ときわめて似た時間経過と量のNOが産生されることを観察した⁷⁾。そこで、この微量LPSによって産生されるNOが細胞保護を目的として産生されているか否かを劇症肝炎類似の病態を示すことで知られているガラクトサミン(D-gal)大量投与モデルを作成して検討した。

I 方法

動物はFisher系ラット(F344)で、急性肝障害誘発剤としてD-gal(1.4 g/kg, ip)を用いた。D-gal投与6時間前にLPS微量(0.001 mg/kg, ip)前投与して24時間後に犠牲死させる群と生存率を観察した群を作製。対照群としてLPSの溶媒である生食を前投与した群を作製。さらに、NO合成抑制剤であるL-NAMEを使用して機序を検討した。

II 結果・考察

今回の実験結果から微量LPS 6時間前投与することで、後投与された大量D-galによる肝障害が有意に抑制されたが、生食前投与した群においては肝障

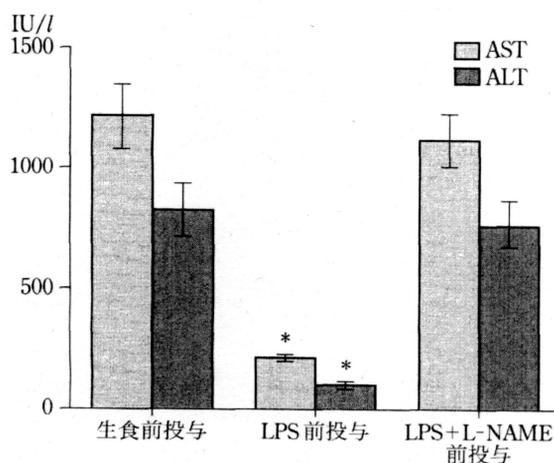


図1 LPS前投与によるガラクトサミン肝障害の抑制効果
* $p < 0.01$ vs 生食前投与群, L-NAME投与群

害がまったく抑制されなかった(図1)。LPS微量投与群の腹腔内NO濃度はLPS投与2時間後に有意に増加し始めた。その後、時間経過とともに増加し、投与8~10時間後には最高値約1 ppmに達した。その後、減少に転じ、48時間後まで持続したが、生食投与群においては腹腔内NO濃度の有意な上昇は認められなかった(図2)。NO合成阻害剤であるL-NAMEを使った実験結果では、前投与時間10時間までのNO産生をL-NAMEによって抑制した群においてLPS微量前投与による細胞保護効果がリバーサされたことは、NOの関与が強く示唆された(図1)。その機序としてはLPSが肝細胞を刺激してNOを誘導産生させ、LPS前投与によって肝臓内にNOが大量に存在する時間にD-gal大量投与がなされたことになる。NOによる血小板凝集抑制や白血球接着阻止など、末梢血流の維持改善が細胞保護の機序の主体であることが報告されている⁸⁻¹³⁾。したがって、D-gal大量投与前にNOが大量に肝臓内に存在することで、末梢血流傷害が防御され、肝細胞傷害発生在抑制された機序が今回のLPS微量前投与による肝細胞障害抑制効果の機序として推定できる。

おわりに

本稿ではLPS微量前投与によって肝臓内で産生されるNOが、細胞保護作用を有している可能性を示唆し、臨床応用としてLPS微量前投与にかわり、

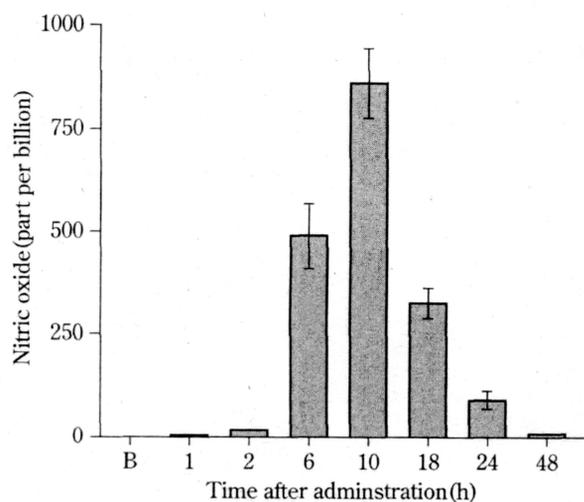


図2 LPS微量(0.001 mg/kg)投与後のNO産生量

NOドナーなどNOを外来性に投与することで肝細胞障害の増悪を防御できる可能性が示唆できたものと考えられる。

文 献

- 1) Wagner DA *et al* : Mammalian nitrate biosynthesis; Incorporation of $^{15}\text{NH}_3$ into nitrate is enhanced by endotoxin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* **80**(14): 4518-4521,1983
- 2) Stuehr DJ, Marletta MA : Mammalian nitrate biosynthesis; Mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**(22): 7738-7742,1985
- 3) Hibbs J Jr *et al* : Nitric oxide; A cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun* **157**(1): 87-94,1988
- 4) Stuehr DJ *et al* : Activated murine macrophages secrete a metabolite of arginine with the bioactivity of endothelium derived relaxing factor and the chemical reactivity of nitric oxide. *J Exp Med* **169**(3): 1011-1020,1989
- 5) Kono T *et al* : Intraabdominal Nitric Oxide production in rats; Measurements in expelled air. *Gastroenterology* **110**(4): A1239,1996
- 6) Ando N *et al* : Nitric oxide release from the liver surface to the intra-abdominal cavity during acute endotoxemia in rats. *Nitric Oxide* **2**(6): 481-488,1998
- 7) Kono T *et al* : Faint irritant prevent lipopolysaccharide-induced liver damage through "homocytprotection" mediated by nitric oxide. *FASEB J* **11**(3): A285,1998
- 8) Radomski MW *et al* : Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* **2**(8567): 1057-1058,1987
- 9) Mellion BT *et al* : Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-monophosphate in ADP induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* **57**(5): 946-955,1981
- 10) Furchgott RF, Vanhoutte PM : Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* **3**(9): 2007-2018,1989
- 11) Ignarro LJ : Endothelium-derived nitric oxide: Actions and properties. *FASEB J* **3**(1): 31-36,1989
- 12) Kubes P *et al* : Nitric oxide; An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* **88**(11): 4651-4655,1991
- 13) Nishida J *et al* : Protective role of NO in hepatic microcirculatory dysfunction during endotoxemia. *Am J Physiol* **267**(6 Pt 1): G1135-1141,1994

* * *