

主 論 文

[D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin (DADLE) Protects Liver against
Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat

<[D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin (DADLE)のラット肝虚血再灌流障害
に対する保護効果>

山之内孝彰、矢永勝彦、奥平定之、江口晋、古井純一郎、兼松隆之

Journal of Surgical Research 114 巻1号 72-77 2003 年

長崎大学大学院 医学研究科 外科系専攻
(指導教授：兼松 隆之 教授)

〔緒言〕

肝虚血再灌流障害は臨床の場において、肝切除、肝移植、出血性ショックによる循環不全の際に見られ重篤な肝不全をきたす一因となる。その機序は十分に解明されてはいないが、サイトカイン、活性酸素種、好中球といったケミカルメディエーターのネットワークが重要な役割を果たしている。これまで肝虚血再灌流障害を軽減する目的で様々な試みがなされてきたが、臨床の場で有用性が証明されているものはわずかに過ぎない。

冬眠は低体温で著明に臓器の代謝を抑制し、その後何ら障害無く回復する興味深い生理現象である。この点に着目し、新しい臓器保護を模索した。冬眠中の哺乳類の血液中に存在する冬眠誘導物質はオピオイド類であり、そのアナログである[D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin (DADLE)はデルタオピオイド受容体を介して冬眠を誘導するとともに、心臓、肺、空腸等で虚血再灌流障害に対する臓器および組織保護効果を有することが報告されている。今回我々は、DADLEの肝虚血再灌流障害に対する保護効果を検討した。

〔対象と方法〕

動物：雄性Wistarラット。

実験モデル：92%肝部分温虚血を45分間加えた後、再灌流させるとともに非虚血肝葉を切除し、120分後に犠牲死させた。

実験群：

DADLE群 (n=8-10) 肝部分虚血の15分前にDADLE 5mg/kgを静注。

Control群 (n=8-10) 肝部分虚血の15分前に生理食塩水を静注。

評価項目：

- (1) 肝細胞障害の指標である血清glutamic-pyruvic transaminase (GPT)値。
- (2) 類洞血管内皮細胞障害の指標である血清hyaluronic acid (HA)値。
- (3) 細胞膜過酸化障害の指標である肝組織中malondialdehyde (MDA)値。
- (4) 肝組織hematoxylin and eosin (H-E)染色所見。
- (5) 虚血後の肝組織中ATP量を反映する、再灌流直後から2時間後までの虚血肝葉からの胆汁産生量。

〔結果〕

- (1) 血清 GPT 値は DADLE 群で有意に低値であった ($p < 0.05$)。
- (2) 血清 HA 値は両群間で差を認めなかった。
- (3) MDA 値は DADLE 群で有意に低値であった ($p < 0.01$)。
- (4) H-E 染色において、DADLE 群では虚血再灌流による中心静脈周囲の類洞の拡張や肝実質構造不整が抑えられていた。虚血肝葉に浸潤する好中球数には差を認めなかった。
- (5) 再灌流後の虚血肝葉からの胆汁産生量には差を認めなかった。

〔考察〕

本研究では、合成デルタオピオイドである DADLE が虚血再灌流に対して肝細胞保護効果を持つことが示唆された。その機序としては肝内過酸化物質の抑制がなされたことから、好中球を介する過酸化の経路あるいは肝細胞に対する直接作用の両方が考えられた。本研究ではラットの心筋虚血モデルで報告されたような好中球集積の抑制は見られなかったことから、肝細胞に対する直接の保護効果によるものと思われる。また、心筋に対してはエネルギーとしての ATP 量を保存する効果が報告されているが、肝組織中の ATP 量を反映する胆汁量には有為な差を認めなかったことから、肝臓に対する保護効果は虚血時の ATP 保存とは異なる機序であると考えられた。

今後、DADLE の作用機序を解明することにより、オピオイドを用いた臓器保護という新しい治療戦略の樹立が期待される。