

論 文 要 旨

Alpha-lipoic acid exerts a liver-protective effect in acute liver injury rats

(α -リポ酸は急性肝障害ラットにおいて肝保護効果を示す)

関西医科大学 外科学講座
(指導：権 雅憲 教授)

田中 義人

【はじめに】

肝術後に生じる肝不全の原因として、肝臓のクッパー細胞などより産生される種々のサイトカイン、ケモカイン、一酸化窒素 (NO) などの関与が報告されている。 α -リポ酸 (1,2-dithiolane-3-pentanoic acid, α -LA) は抗酸化剤として広く知られており、臨床では糖尿病性神経障害の治療薬として多大な効果を挙げている。

【研究目的】

α -LA 投与は、様々な肝障害モデル実験においても肝障害の軽減効果が報告されているが、肝障害時における α -LA のメカニズムに関しては不明な点が多い。われわれは、これまでにインターロイキン(IL)-1 β で刺激したラット初代培養肝細胞を用いて、 α -LA が NO 産生や誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 誘導を抑制することを報告してきた (Yamada *et al. Dig Dis Sci* 2012)。本研究では、ラット急性肝障害モデルを作製し α -LA の肝保護効果を検討した。

【研究方法】

Sprague-Dawley 系雄性ラットに D-galactosamine (GalN, 500 mg/kg) / リポ多糖 (LPS, 50 μ g/kg) を陰茎静脈より投与した。その 60 分前に生食 (GalN/LPS 群) あるいは α -LA (100 mg/kg) (α -LA 群) を腹腔内に投与し、ラットの生存率や肝逸脱酵素、血清及び肝臓のサイトカイン、肝病理組織などを評価した。肝臓内の炎症性サイトカインは定量 RT-PCR 法で検討した。転写因子 NF- κ B は gel shift assay で検討した。

【結果】

GalN/LPS 群では 90%以上のラットが 48 時間以内に死亡したが、 α -LA の 1 時間前投与により生存率は有意に改善 (86%) した。同様の実験を α -LA の 1 時間後投与でも行ったが、生存率はやや改善する傾向を示したが、有意差は認めなかった。GalN/LPS 群では血清の AST/ALT や NO 濃度の上昇を認めたが、 α -LA 投与群では両者とも有意に抑制した。

GalN/LPS 群では血清の炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6、CINC-1) の上昇を認めたが、 α -LA 群は TNF- α の有意な減少を認めた。IL-6 でも減少傾向を示したが有意ではなかった。 α -LA は CINC-1 には影響を示さなかった。一方、 α -LA 群では、抗炎症性サイトカイン (IL-10) の増加を認めた。GalN/LPS 群では投与 12 時間後の肝病理組織において、出血・壊死・好中球浸潤やアポトーシス等の所見を認めたが、 α -LA 群はそれらが抑制されていた。

GalN/LPS 群では肝臓内の TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及び CINC-1 mRNA の発現亢進を認めたが、 α -LA 投与群では TNF- α と IL-6 mRNA の発現は低下していた。 α -LA は IL-1 β と CINC-1 mRNA の発現には影響を示さなかった。一方、 α -LA は IL-10 mRNA の発現を亢進した。 α -LA 投与群では肝臓内の iNOS mRNA 及びそのアンチセンス転写物発現、iNOS 蛋白発現の抑制を認めた。GalN/LPS 群で活性化した NF- κ B は α -LA 群ではその活性の抑制が認められた。

【考察】

α -LA は NF- κ B 活性化を阻害し、TNF- α や iNOS 誘導を抑制するとともに IL-10

誘導を促進し、肝病理所見を改善することで肝保護効果を示したと考えられる。今回の結果より肝切除予定患者の術前に α -LA を投与する事で、術後の肝保護効果が期待できる可能性が示唆された。