<短 報>

脂質胆汁分泌に対する塩酸パパペリンの影響

早川 富博 片桐 健二
中井 富夫 大西 勇人
塚田勝比古 宮治 真

隈井 知之 大岩 孝幸
岡山 安孝 星野 信
武内 俊彦*

はじめに：私たちは vesicle transport を介する Horseradish peroxidase の胆汁中分泌が非特異的血管拡張剤である塩酸パパペリン (Pa) で抑制されることを報告した¹⁾。一方、胆汁酸依存性である脂質の胆汁中分泌には vesicle transport が関与すると考えられている。そこで胆汁酸で誘導される脂質胆汁中分泌に対する Pa の影響を検討した。

方法：8週齢のSD系雄性ラットを用い、5.5mM の glucose を含む KRB (pH7.4, 流速40ml/min) で非再還流方式の摘出肝灌流を行った。灌流開始直後より Pa ($1.6\mu\text{mole/min}$) を持続注入し、その20分後よりタウロコール酸 (TCA) を $1\mu\text{mole/min}$ で30分間持続注入した。胆汁を5分間隔で採取し、胆汁流量 (BF)、胆汁中の胆汁酸分泌量 (BSO)、リン脂質分泌量 (PLO)、総コレステロール分泌量 (ChO) を測定し、Pa の代わりに蒸留水を用いた対照群と比較した。胆汁酸は酵素法 (エンザバイルキット II：第一化学薬品 KK, JAPAN)、総コレステロール、リン脂質はそれぞれ市販のキット (和光純薬製) で測定した。なお胆汁中に排泄された Pa およびその代謝産物は各測定系に影響を与えなかった。

成績：TCA 投与により対照群では BF, BSO, PLO, ChO とともに投与前値より上昇し、投与後15分から恒常状態となった。Pa 注入群では TCA 投与前および投与後の BF ($\mu\text{l/min/g.liver}$) がそれぞれ 2.03 ± 0.09 , 2.77 ± 0.10 と対照群の 1.30 ± 0.06 , 1.88 ± 0.10 に比し有意に増加した ($p<0.01$)。Pa 投与群の BSO (nmole/min/g.liver) は TCA 投与後10分間は対照群に比べ有意に低かったが、TCA 投与15分以後の恒常状態時は 102 ± 6 であり、対照群の 110 ± 11 と差はみられなかった。しかし、Pa 群の PLO, ChO (nmole/min/g.liver) の TCA 投与後15分値はそれぞれ 1.75 ± 0.18 , 0.39 ± 0.06 と、対照群の 7.45 ± 0.83 , 1.42 ± 0.15 に比べ有意

($p<0.01$) な低値を示した (Fig. 1)。その結果、PLO, ChO, Cho の BSO に対するモル比 (PLO/BSO, ChO/BSO) は 0.018 ± 0.002 , 0.004 ± 0.001 と対照群の 0.068 ± 0.003 , 0.014 ± 0.002 より有意 ($p<0.01$) に低下した (Fig. 2)。

考案：今回の検討から、非特異的血管拡張剤である Pa は胆汁酸の胆汁中分泌には影響を与えずに、胆汁酸による脂質の胆汁中分泌を抑制することが明らかとなった。今までに Ampicillin, Cefoperazon, valproic acid, cyclobutylol など²⁻⁴⁾ の organic anion が Pa と

Fig. 1 Effect of papaverine on bile flow and biliary excretion of bile salts, phospholipids and cholesterol.

● : controls (n=5), ○ : papaverine infused livers (n=5). mean $\pm$ S.E. * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

* 名古屋市立大学医学部第1内科

<受付日1990年6月10日>

Fig. 2 Biliary phospholipids/bile salts and cholesterol/bile salts molar ratios after TCA infusion in control livers (n=5) and papaverine-infused livers (n=5). mean±S.E. *p<0.01.

同様に胆汁酸に影響を与えずに脂質の胆汁中分泌を抑制することが報告されている。その機序については、1) 肝細胞内での脂質合成、2) 脂質の細胞内の輸送機構、3) 毛細胆管膜上での脂質の排泄機構、4) 毛細胆管内での胆汁酸と脂質のミセル形成などに対する抑制的な影響が考えられているが、未だ不明な点が多い。しかしながら、今回検討した Pa は vesicle transport を介して輸送される Horseradish peroxidase (HRP) の胆汁中分泌を抑制すること¹⁾、また脂質の肝細胞内

から毛細胆管膜上への移送は microtubule dependent な vesicle transport によるものと考えられていること⁵⁾を考慮すれば、Pa による胆汁酸依存性の脂質胆汁中分泌の抑制はこの vesicle transport を阻害している結果と考えるのが妥当であろう。

一方、Pa が胆汁中の脂質/胆汁酸の比率を著明に低下させることは、胆石予防としての効果を期待させるものであり、今後は in vivo における Pa の短期および長期投与による全身の代謝に対する影響を、血中および胆汁中の脂質と胆汁酸の変化を中心に研究していく必要があろう。

索引用語：タウロコール酸、塩酸パパペリン、脂質胆汁分泌

文 献：1) Hayakawa T: Hepatology 10: 598, 1989 2) Apstein MD: Gastroenterology 83: 1120-1126, 1982 3) Monte MJ: Biochem J 263: 513-518, 1989 4) Monte MJ: Biochem J 266: 165-171, 1990 5) Coleman R: Biochem J 244: 249-261, 1987

Papaverine inhibits biliary excretion of lipids independently of effects on bile salts secretion in isolated perfused rat liver

T HAYAKAWA, K KATAGIRI, T KUMAI, T OHIWA, T NAKAI,
H OHNISHI, Y. OKAYAMA, M HOSHINO, K. TSUKADA,
M. MIYAJI and T TAKEUCHI*

* First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine (Nagoya)