<短 報>

四塩化炭素肝障害ラットにおけるエンドセリン受容体の
役割についての検討

—特に肝組織血流量において—

栗原 毅 秋本真寿美 新見 晶子 前田 淳
重本 六男 山下 克子 横山 泉* 小林 正彦
錦辺 優 矢野 光夫**

緒言：われわれは、肝組織血流量の調節にエンドセリン (ET) が重要な役割を担っていることを報告してきた^{1,2)}。今回は、四塩化炭素 (CCl₄) の十二指腸内投与で惹起される急性肝障害時の肝組織血流量の変化に内因性 ET が係っているか否か、また、ET の作用はどの受容体を介したものであるのかについて、ETA 及び ETB 受容体拮抗剤を用いて検討した。

対象および方法：7 週齢の SD 系雄性ラットをウレタン麻酔し、ETA 受容体拮抗剤の BQ-123³⁾ (6mg/kg/0.5ml/h, n=7), ETB 受容体拮抗剤の BQ-017 (6mg/kg/0.5ml/h, n=7) を右頸静脈から持続注入ポンプ (osmotic minipump) にて注入、対照群には生理食塩水 (0.5ml/h, n=7) を注入した。15 分後に CCl₄ (2 mg/kg) を幽門を結紮した十二指腸内へ直接投与した。肝組織血流量は投与後 4 時間まで経時的に非接触型レーザー血流量計 ALF21N (Advance co., Ltd., Tokyo)⁴⁾ で測定した。測定部位は肝右葉、辺縁から 1 cm とした。なお、BQ-017 の binding assay は ETA に関してはブタ大動脈平滑筋膜、ETB に関してはブタ小脳膜を使用して行った。BQ-017 は IC₅₀ (nM) が ETA : 2,000, ETB : 2.3 であり、ETB 選択性が ETA 選択性より 870 倍も高い。構造が類似する BQ-788⁵⁾ 以上に、ETB 受容体に対する選択的拮抗作用が強い薬剤である。各群間の有意差検定は Nowman-Keuls test を用いて行い、5 % 以下を有意差ありとした。

結果：図に血流量の変化を CCl₄ 投与前よりプロットした。数値は CCl₄ 投与前の測定値に対する % で表しており、前値は対照群 17.7 ± 0.8 ml/min/100g

図 Pre 値に対する各群の肝組織血流量の推移

(mean ± S.E.), BQ-123 群 16.5 ± 1.3 ml/min/100g, BQ-017 群 17.2 ± 1.0 ml/min/100g である。対照群では CCl₄ 投与後、肝組織血流量は 30 分 89.4 ± 2.5%, 60 分 88.2 ± 3.6%, 120 分 83.8 ± 4.8%, 180 分 79.2 ± 4.1%, 240 分 71.5 ± 4.0% と時間を追って著しく減少した。一方、BQ-123 群、BQ-017 群では血流量は若干減少するのみで、240 分後でもそれぞれ 87.2 ± 2.5%, 89.7 ± 2.1% 留まっており、各時点において血流低下率は対照群より有意に低率であった。

考察：近年、類洞を中心とした肝微小循環障害が肝障害の成立や進展に深く関与していることが明らかにされてきており、肝疾患を論ずる上で肝組織血流の重要性が増してきている。ところで、3 種類の ET ファミリーに対し、ETA、ETB のそれぞれに対する受容体の存在が cDNA クローニングにより確認されている。これらは体内に広く分布しているが、局在や機能分担が最も明らかなのが血管壁といわれる。すなわち、血管平滑筋細胞には ETA 受容体が多く、これは血管収縮に関与している。一方、血管内皮細胞には ETB 受

*東京女子医科大学付属青山病院消化器内科 (同成人医学センター)

**萬有製薬つくば研究所

<受付日 1995 年 5 月 9 日>

容体のみがあり、一酸化窒素 (NO) やプロスタサイクリンなどの血管拡張物質の産生を促進している。その上、ETB 受容体は血管平滑筋細胞にも存在し、そこでは血管収縮にも係っているとされている。従って、ETA 受容体拮抗剤は ET の血管収縮作用を抑制するが、ETB 受容体拮抗剤は理論的には収縮と拡張の両者を抑えることになり、その作用は複雑である。

さて、肝微小循環の調節には類洞壁細胞の一つである伊東細胞が大きな役割を担っていると考えられている。伊東細胞が他の血管の平滑筋細胞と同様、ET-1により収縮するからである^{6,7)}。一方、われわれは、ET-3も肝微小循環に係っていることを明らかにしている^{1,2)}。さらに伊東細胞に ETA 受容体、ETB 受容体の両者の存在が明らかになった現在⁸⁾、実験的肝障害において ETA、ETB 受容体拮抗剤の効果を検討することは病態と肝血流との関係を解明する上で重要である。今回の CCl₄肝障害における検討で、血流量減少を両拮抗剤で有意に阻止できたことは、障害肝における肝微小循環に内因性 ET の関与があることを示唆している。

さらに、興味深いことは ETB 受容体拮抗剤がこの疾患モデルで有効であったことである。現在、種々の

モデルで ETA 受容体拮抗剤が使われ、高血圧症⁹⁾などで奏効したとする報告は多い。しかし、ETB 受容体拮抗剤を用いた実験例は見当たらない。以上、CCl₄による急性肝障害での肝組織血流量低下に、ETA 受容体のみならず、ETB 受容体も深く関与していたことが示唆された。

索引用語：肝組織血流量、エンドセリン A 受容体拮抗剤、エンドセリン B 受容体拮抗剤

文 献：1) Kurihara T, Akimoto M, Yokoyama I, et al: Life Sci 51: PL101—106, 1992 2) Kurihara T, Akimoto M, Yokoyama I, et al: Life Sci 51: PL281—285, 1992 3) Ihara M, Noguchi K, Seike T, et al: Life Sci 50: 247—255, 1992 4) Ishikawa K, Ihara M, Noguchi K, et al: Proc Natl Acad Sci USA 91: 4892—4896, 1994 5) Kashima S: Optics & Laser Technol 26: 169—175, 1994 6) Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, et al: Eur J Biochem 213: 815—826, 1993 7) Sakamoto M, Ueno T, Kin M, et al: Hepatology 18: 978—983, 1993 8) Housset C, Rocky DC, Bissell DM: Proc Natl Acad Sci USA 90: 9266—9270, 1993 9) Nishikibe M, Tsuchida S, Okada M, et al: Life Sci 52: 717—777, 1993