

短 報

肝動脈結紮ラットにおける運動後の肝糖・脂質代謝

矢野博己 宮地元彦 中村由美子

川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科

(平成4年10月31日受理)

Changes in Glucose and Lipid Metabolism of Liver after Exercise in Hepatic Artery Ligated Rats

Hiromi YANO, Motohiko MIYACHI and Yumiko NAKAMURA

*Department of Health and Sports Sciences, Faculty of Medical professions
Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-01, Japan
(Accepted Oct. 31, 1992)*

Key words : hepatic artery ligation, exercise, glucose, ketone body.

Abstract

We investigated the effect of hepatic artery ligation on glucose and lipid metabolism in liver after endurance exercise. Hepatic artery ligation did not affect exercise performance, and plasma [total-bilirubin], [NEFA] and [TG] after exercise. However, plasma [glucose] in ligation group was 160 % of nonligation rat after exercise. In ligation group, liver succinate dehydrogenase (SDH) activity and plasma [total-ketone body] were lower than those in nonligation rats. These results suggest that the hepatic artery ligation may accelerate glucose secretion and inhibit ketone body synthesis in liver during exercise.

要 約

運動時の肝の血流量の低下が代謝に対してどのような影響をおよぼすのか否かを明らかにするため、肝動脈結紮ラットを用いて肝の糖および脂質代謝に関して検討した。20m/分の速度で60分間の endurance running に対して performance, 運動後の血清 [total-bilirubin], [NEFA], [TG]には非肝動脈結紮ラットとの差は見られなかった。しかしながら肝動脈結紮により運動直後の血中[glucose]は、非肝動脈結紮ラットの160%になった。さらに肝コハク酸脱水素酵素 (SDH) 活性および血清 [total-ketone body] の低下が観察された。これらの結果から肝動脈結紮は運動時において肝の glucose 放出を促進し, ketone body 生成を抑制させる可能性が示唆された。

緒 言

運動時の肝血流量の変化に関しては、Rowellら(1964)¹⁾が indocyanine green clearance (ICG)法を用いて詳細に報告している。その中で運動時の肝血流量の低下は、 $\% \dot{V}O_2 \max$ に非常に高い相関を有しており、最大下運動時には安静時の20%以下に達する場合もあるとしている。近年 Microspheres 法、Doppler 法、あるいは Electromagnetic 法が開発され、必ずしも ICG 法と一致を見ないとの報告がなされてきた(Daemanら1989)²⁾。Wassermanら(1991)³⁾はイヌを用いて Doppler 法による血流量測定を行い、運動時の肝血流量の低下は肝動脈血の有意な低下にあるとの結果を示している。総肝血流量は、肝門脈血流量+肝動脈血流量=肝静脈血流量となるが、芝山ら(1984)⁴⁾は、肝の機能を維持するにあたって、肝門脈の重要性を支持し、肝動脈の重要性について疑問を呈している。また肝動脈結紮は肝細胞癌の進行を抑制する方法として古くから用いられてきており、門脈のみからの血液供給により肝機能の維持は可能であるとされている。

運動時の肝の血流量の変化が肝動脈血流量の低下に由来しているとする、それが代謝に対してどのような影響をおよぼしているのか、あるいはおよぼしていないのかについて明らかにする必要があると思われる。しかしながら運動負荷時の肝血流量と肝の代謝機能についての検討はほとんど見られない。

そこで本研究は運動時の肝血流量の変化が肝動脈血流量の低下に由来しているとの仮定のもとで、糖および脂質代謝におよぼす影響について探るため、肝動脈結紮ラットを用いて実験を行なった。

方 法

SD系雄ラット(250~350g)6匹を用いた。実験動物は2群に分けた。すなわち肝動脈結紮群(ligation)と偽術群(nonligation)であった。ligation群はpentobarbital(60mg/kg)麻酔下で開腹後、肝動脈を結紮した。血流の停止を確認後閉腹し、35℃下のchamber内で覚醒させ、

その後飼育用cageに戻した。nonligation群には肝動脈結紮以外の全ての処置をligation群と同様に行なった。術後約2週間経過した後、体重の増加を確認後、動物用トレッドミル(夏目社製)を用いて15~25分/日の走行訓練を3日間程度行なった。最終訓練終了3日後、20m/分、2%の傾斜で60分間のendurance runningを負荷した。なお実験当日は12時間以上の絶食状態であった(水は自由摂取とした)。運動終了後ただちにpentobarbital(60mg/kg)麻酔下で開腹し、腹大静脈より採血を行なった。肝は生理的食塩水で軽く脱血した後、摘出し肝湿重量を測定後-40℃下で保存し、assayに供した。なお肝摘出後ligationラットは肝動脈結紮部分を摘出し顕微鏡下で結紮の再確認を行なった。

測定項目は血中[glucose]、[lactate]、血清[total-bilirubin]、[NEFA]、[TG]、[total-ketone body]、および肝[glycogen]、コハク酸脱水素酵素(SDH)活性であった。

結 果

血清[total-bilirubin]は全く両群間で差がなく、肝のbilirubin代謝に対する肝動脈結紮後の運動の影響は観察されなかった。血中[lactate]に一定の傾向が見られなかったのに対して、血中[glucose]に関しては運動後ligationラットの方が高くなる傾向にあった。また肝[glycogen]はligationラットの方がやや低くなる傾向であった。血清[NEFA]、[TG]には両群間の差は観察されなかった。血清[total-ketone body]はligation群の方がやや低くなる傾向にあった。肝SDH活性はligation群で低下する傾向であった(Fig. 1)。

考 察

肝動脈の結紮は外科的な手術方法の中で、肝細胞癌の亢進抑制法として古くから用いられてきた方法で、現在も活用されている(古河ら1990)⁵⁾。Mays(1967)⁶⁾は肝に疾患を伴わないヒトに関する肝動脈結紮の症例研究結果から、生存に対する肝動脈の重要性を強調してはいない。さらに肝動脈の機能として、Lautt(1985)⁷⁾は代謝には関係なく肝門脈血流量の増減を20%

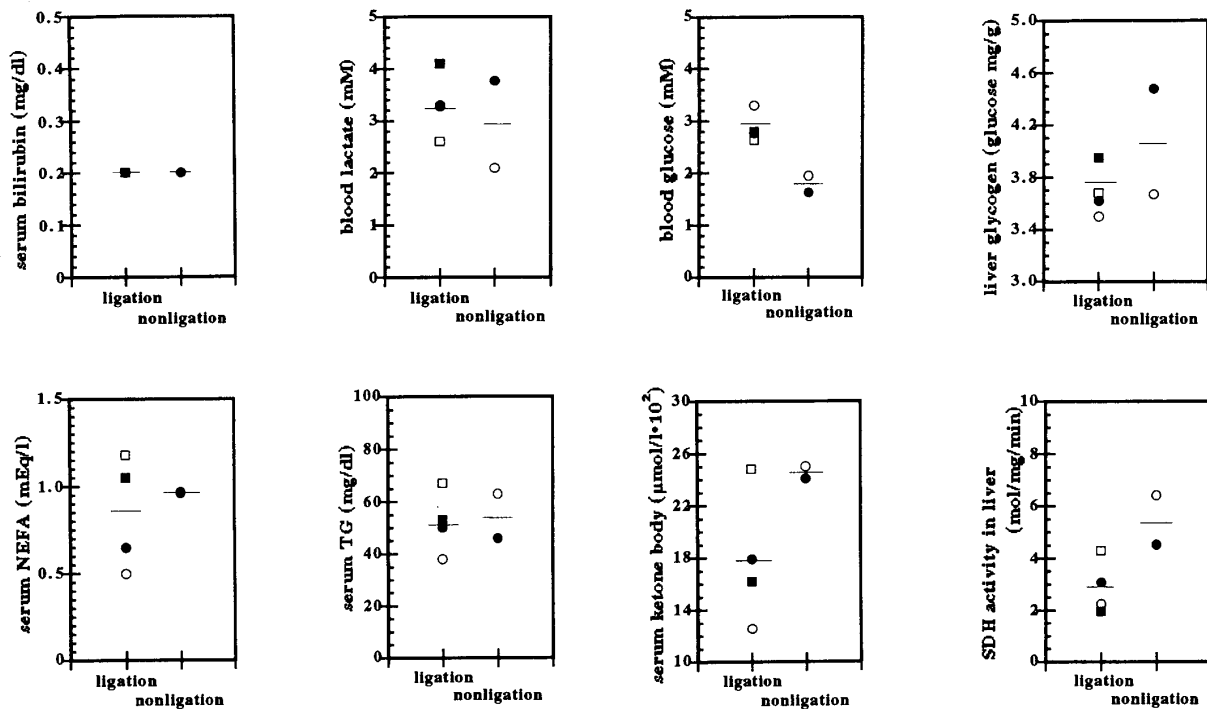


Fig. 1 The comparisons between hepatic artery ligation and nonligation rats on blood [lactate] and [glucose], plasma [bilirubin], [NEFA], [TG] and [ketone body], liver [glycogen] and SDH activity immediately after endurance running exercise. Prots show values of all animals, and bers are means.

程度代償するものとしている。すなわち肝動脈の存在意義は非常に二次的なものであると考えられる。

しかしながら本実験において、運動後、ligation ラットでは nonligation 群と比較して血糖値が高く、肝 glycogen 含量は低くなる傾向であった。これは肝一門脈系に peripheral glucoreceptors が存在する (Novin ら1973)⁸⁾ことを示す結果であるのかもしれない。すなわち肝動脈結紮に伴う動脈血の流入阻害は、肝に対して動脈血 glucose 濃度を反映せず、静脈血の glucose 濃度のみが肝一門脈系の peripheral glucoreceptors を刺激し、その刺激が迷走神経の求心性インパルスとして視床下部を刺激した結果、膵臓の内分泌機能を高め、運動中の肝 glycogenolysis 亢進と、それに伴う血中 glucose 濃度の上昇傾向が観察されたものであると考えられる。運動時には肝への遠心性の神経刺激は代謝に影響を及ぼさない (Wasserman ら1990)⁹⁾ことが最近明らかにされ、運動強度が低く、nor-epinephrine 分泌が大きく上昇しなくとも、膵臓

から glucagon が分泌され、門脈を通過後、肝を刺激することによって glycogenolysis 亢進が生じると考えられる。この結果は運動時において肝動脈血流が総肝血流量に対する割合は若干であっても血糖値の調節に関与している可能性を示唆するものであると思われる。

一方、血清 [total-ketone body] は nonligation 群で高く、ligation 群の肝 SDH 活性低下から考えると、肝における β -酸化の段階ですでに肝動脈結紮の影響が生じていることが推察される。肝動脈結紮によって慢性的な肝への酸素供給不足が生じた結果、肝に供給された NEFA の β -酸化系への取り込みが低下していると考えられる。したがって ketone body 生成の低下が観察され、血清中の NEFA や TG に関しては、運動後顕著な傾向が両群間に見られなかったものと思われる。しかしながら Lutt (1985)⁷⁾は、肝組織は肝動脈血からの動脈血流量の変化に対して鈍感な構造をしていると指摘している。つまり彼らは肝動脈血流は肝実質細胞の metabolic な反応に対して敏速に影響を与えないとし

ている。もしそうであるならば, ligation 群に観察された肝 SDH 活性の結果は一過性の運動による変化とは考えにくく, ligation 術後約 2 週間での変化であると考えられる。

本実験において肝動脈結紮はラットの 60 分間低強度ランニングパフォーマンスに影響を与えなかった。しかしながら血糖値の調節や ketone

body 生成の抑制に関して肝動脈結紮の影響が観察された。運動時の肝血流量の低下が肝動脈血流量の低下に由来しているとの仮定のもとで肝動脈結紮ラットを用いて実験を行ったが、運動時の肝への動脈血の不足は、血糖値, ketone body の調節に関与する可能性が示唆された。

文 献

- 1) Rowell LB, Blackmon JR and Bruce RA (1964) Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild maximal exercise in upright man. *Journal of Clinical Investigation*, **43** (8), 1674—1690.
- 2) Daemen MJAP, Thijssen HHW, VAN Essen H, Vervoort-Peters HTM, Prinzen FW, Struyker Boudier HAJ and Smits JFM (1989) Liver blood flow measurement in the rat. The electromagnetic versus the microsphere and the clearance methods. *Journal of pharmacological Methods*, **21**, 287—297.
- 3) Wasserman DH, Geer RJ, Williams PE, Becker T, Lacy DB and Abumrad N (1991) Interaction of gut and liver in nitrogen metabolism during exercise. *Metabolism*, **40** (3), 307—314.
- 4) 芝山雄老, 齊藤雅文, 橋本和明, 坂口嘉一, 大井 玄, 中田勝次(1984) 門脈枝栓塞と血行路再建に関する実験的研究. 肝臓, **25** (9), 1121—1130.
- 5) 古河一男, 菅野茂男, 住田泰清, 水吉秀男, 石井耕司, 岡島存男(1990) 肝細胞癌の肝動脈血流動態に関する研究: 肝動脈径と肝動脈耳色素循環時間による検討. 肝臓, **31** (2), 172—177.
- 6) Mays ET (1967) Observations and management after hepatic artery ligation. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, **124**, 801—807.
- 7) Lutt WW (1985) Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *American Journal of Physiology*, **249** (Gastrointest. Liver Physiol. 123), G549—G556.
- 8) Novin D, Vander Weele DA and Rezek M (1973) Infusion of 2-deoxy-d-glucose into the hepatic-portal system causes eating: Evidence for peripheral glucoreceptors. *Science*, **181** (31), 858—860.
- 9) Wasserman DH, Williams PE, Lacy DB, Bracy D and Cherrington AD (1990) Hepatic nerves are not essential to the increase in hepatic glucose production during muscular work. *American Journal of Physiology*, **259** (Endocrinol. Metab. 22), E195—E203.