

論 文 要 旨

Glutamic Acid Has a Liver-Protective Effect through the Suppression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Primary Cultured Rat Hepatocytes

(グルタミン酸はラット初代培養肝細胞 (*in vitro* 肝障害モデル) において、誘導型一酸化窒素合成酵素の発現を抑制し肝保護効果を示す)

関西医科大学外科学講座
(指導：権 雅憲 教授)

中竹 利知

【背景・目的】

近年、種々のアミノ酸成分（混合物）の術前・術後投与の有用性についての報告が散見される。また、生体内の主な抗酸化反応を担う3個のアミノ酸（グルタミン酸、システイン、グリシン）からなるグルタチオンの合成によって、酸化ストレスやサイトカインの発現が抑制されることが明らかにされている。

肝臓では炎症時に、様々な炎症性サイトカイン（腫瘍壊死因子(TNF- α)やインターロイキン(IL)-1 β など)の産生とともに、誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)遺伝子の発現誘導を介して一酸化窒素(NO)の合成が促進される。過剰産生されたNOは肝障害因子の一つと考えられ、iNOS誘導を抑制することが肝障害の軽減に重要である。本研究では、炎症性サイトカイン刺激の肝細胞を“*in vitro* 肝障害モデル”として用い、iNOS誘導/NO産生の阻害を肝保護の指標として、グルタミン酸の効果を検討した。

【方法】

Wistar雄性ラット(200g)からコラゲナーゼ灌流法と低速遠心により肝細胞を分離・培養した。初代培養した肝細胞をグルタミン酸存在・非存在下にIL-1 β で刺激し、NO産生、iNOS誘導やそのシグナル経路について検討した。

【結果】

肝細胞はIL-1 β の刺激により、iNOSのみならずTNF- α やサイトカイン誘導性好中球遊走因子(CINC-1, ヒトIL-8アナログ)のmRNA発現を促進した。グルタミン酸はiNOS、TNF- α 、CINC-1の各mRNA発現を抑制した。iNOS誘導に対する効果を検討すると、グルタミン酸は濃度依存性にNO産生ならびにiNOSタンパク質とそのmRNAの発現を阻害した。また、そのシグナル経路であるI κ B/NF- κ BではI κ B分解に影響を与えなかったが、NF- κ B活性化(核移行とDNA結合)を阻害した。さらに、もう一つのシグナル経路であるphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Aktを介したIL-1 receptor I (IL-1RI)の増幅では、上流のAkt活性化(リン酸化)を抑制することにより、IL-1RI mRNAとタンパク質の両レベルを阻害した。

【考察】

グルタミン酸はiNOS誘導に対する阻害効果から、肝細胞に対する保護効果を有する可能性が推察された。胃部分切除を受けた患者を対象とした臨床研究では、シスチンとテアニン(グルタミン酸の誘導體)を術前・術後に摂取することで、手術に伴う過剰な炎症反応と免疫機能低下を抑制し、早期体調回復に有効であったとの報告がある。さらに、胃がん大腸がんの補助化学療法として、TS-1を服用する症例を対象とした臨床試験において、化学療法開始1週間前から化学療法終了までシスチンとテアニンを摂取することにより、食欲不振や下痢を有意に抑制し、規定用量の完遂率を有意に上昇させたとの報告がある。これらの臨床研究はグルタミン酸がiNOS誘導などの抑制に寄与した結果、抗炎症効果や肝保護効果を示した可能性が考えられる。今後、肝障害が生じる抗がん剤(ソラフェニブなど)を使用した動物モデルに対するアミノ酸製剤の肝保護効果の確認を行い、臨床への応用を目指す考えである。