

中枢性ニコチンによる肝循環制御

Central injection of nicotine regulates hepatic microcirculations

米田 政志・島田 忠人・寺野 彰・平石 秀幸

(Masashi Yoneda) (Tadahito Shimada) (Akira Terano) (Hideyuki Hiraishi)

獨協医科大学消化器内科



はじめに

喫煙が健康に及ぼす影響に関する研究は、呼吸器疾患を中心として種々行われている。肝臓に関しては、最近になって喫煙者が非喫煙者に比べて慢性肝炎の肝線維化が早いことや、肝癌発生率のオッズ比が高いという疫学的な調査がされるようになったが、基礎的かつ客観的データに乏しい現状にある¹⁾。われわれは喫煙の主産物であるニコチンが直接肝血流に及ぼす効果を検討し、ラットモデルにおいてニコチンの門脈内直接投与が内因性のエンドセリンを介して肝血流量に影響を及ぼすことを明らかにした²⁾。一方、喫煙によって体内に吸収されたニコチンは、中枢神経系に作用して摂食行動、精神行動などに対して効果を発揮することが知られている³⁾。さらに種々の神経伝達物質が脳内の特定の部位に作用して、肝をはじめとする消化器臓器の生理機能や病態に影響を及ぼしていることが明らかにされている⁴⁾⁻⁶⁾。そこでニコチンの脳内投与が肝血流および門脈圧に及ぼす効果とその作用機序を明らかにした。



方法

実験はウィスター系雄性ラット(300~340g)を用い、ウレタン麻酔下(1.5g/kg, ip)で行った。麻酔後、気管にカニューレを挿入し、気道を確保した。肝を露出し、肝表面に圧が加わらないよう

にマニピュレーターを用いて肝血流測定用のレーザー・ドップラ血流計(ALF21, アドバンス社, 日本)のプロープ(タイプC, アドバンス社, 日本)を固定した。さらに頸動脈と肝門脈本幹にカニューレを挿入し、圧トランスデューサーに接続して持続的に血圧と門脈圧をモニターした。60分間の安定状態の後、ラットを定位脳手術装置に固定のうへ、マイクロインジェクターを使用して脳槽内にニコチン(1 μ g)を投与し、門脈圧および肝血流の変化を60分間観察した。中枢性ニコチンの肝血流および門脈圧に対する効果の機序を明らかにするために、迷走神経肝臓枝切断術(2時間前)、アトロピン前投与(atropine methyl nitrate 0.15mg/kg, ip, 15分前)を行った。得られたデータは平均 \pm SEで表した。ニコチン投与前と投与後の比較はANOVA-repeated measurementを用い、2群間の比較をStudent's *t*-test, 3群以上の比較をone-way ANOVAで検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。



結果

1. ニコチンの脳内投与が肝血流に及ぼす効果

生理食塩水を脳槽内に投与しても肝血流に対して何ら影響を与えなかったが、ニコチン1 μ gを脳槽内に投与すると、投与後15分をピークとした門脈圧の上昇と肝血流量の減少が観察された。

2. 中枢性ニコチンの肝血流に対する作用における迷走神経肝臓枝切断術, 肝交感神経除神経, 6-OHDAおよびアトロピン前投与の影響

ニコチンの脳内投与による門脈圧上昇作用および肝血流減少作用は, 迷走神経肝臓枝切断術, アトロピン前投与では影響を受けなかったが, フェノールによる肝交感神経除神経および6-OHDAによるノルアドレナリン作動性神経除神経によって消失した。



考 察

今回の研究により次のことが明らかになった。
①ニコチンを中枢神経系(脳槽内)に投与すると門脈圧を上昇させるとともに肝血流量を減少させる。
②ニコチンの脳内投与による肝血流減少作用と門脈圧上昇作用は化学的肝交感神経切除および6-OHDA前投与によって消失する。
③ニコチンの脳内投与による肝血流減少作用と門脈圧上昇作用に迷走神経切断術およびアトロピンは影響を及ぼさない。以上のことより, ニコチンは中枢神経系に作用して, 交感神経およびノルアドレナリン作動性神経を介して門脈圧を上昇させるとともに肝血流を減少させることが確認された。

われわれはこれまでに肝生理機能や病態に対する脳内の神経ペプチドの役割を検討してきたが, それによって延髄の甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin-releasing hormone; TRH)が迷走神経を刺激して肝血流を増加させるとともに肝増殖能を刺激し, 実験的肝障害に対して防御的に作用することを明らかにした。さらに別の神経ペプチドである副腎皮質刺激ホルモン放出因子(corticotropin-releasing factor; CRF)は中枢神経系において交感神経を刺激して肝血流量を減少させるとともに実験的肝障害を増悪させることが確認されている。今回の実験では中枢性ニコチンの

肝血流および門脈圧に対する作用におけるコリン作動性神経および迷走神経の関わりをアトロピン前投与と迷走神経肝臓枝切断で検討したが, どちらの前処置ともニコチンの作用に影響を与えることなく, コリン作動性神経と迷走神経は関与しないことが確認された。肝交感神経の刺激により類洞が収縮して血管抵抗を増大させ, 肝血流量を減少させることは*in vitro*および*in vivo*実験において明らかにされている。今回のわれわれの研究成果はこれまでの*in vitro*および*in vivo*における交感神経の肝微小循環に対する作用とよく一致するものである。今後は, ①ニコチンの脳における作用部位, ②中枢性ニコチンの肝障害に対する影響, などを検討することが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Kew MC, Dibisceglie AM, Paterson AC : Smoking as a risk factor in hepatocellular carcinoma ; A case-control study in southern African blacks. *Cancer* **56** : 2315-2317, 1985
- 2) Hashimoto T, Yoneda M, Shimada T, et al : Intraportal nicotine infusion in rats decreases hepatic blood flow through endothelin-1 and both endothelin A and endothelin B receptors. *Toxicol Appl Pharmacol* **196** : 1-10, 2004
- 3) Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJ : Nicotine ; From molecular mechanisms to behaviour. *Curr Opin Pharmacol* **5** : 53-59, 2005
- 4) Tamori K, Yoneda M, Nakamura K, et al : Effect of intracisternal throtropin-releasing hormone on hepatic blood flow in rats. *Am J Physiol* **274** : G277-G282, 1988
- 5) Yoneda M, Hashimoto T, Nakamura K, et al : Thyrotropin-releasing hormone in the dorsal vagal complex stimulates hepatic blood flow in rats. *Hepatology* **38** : 1500-1507, 2003
- 6) Yoneda M, Nakamura K, Nakade Y, et al : Effect of central corticotropin-releasing factor on hepatic circulation in rats ; A role of CRF₂ receptor in the brain. *Gut* **54** : 282-288, 2005