

肝再生におけるブドウ糖の利用と肝のインスリン取り込みに 関する実験的研究

国立横浜病院外科

小林 衛 武藤 正樹

横浜市立大学第2外科

鬼頭 文彦 宮原 研一 新明 紘一郎 吳 宏幸

長堀 薫 横井 隆志 土屋 周二

福井医科大学第1外科

嶋 田 紘

INSULIN UPTAKE OF THE LIVER AND GLUCOSE UTILIZATION IN LIVER REGENERATION : AN EXPERIMENTAL STUDY

Mamoru KOBAYASHI and Masaki MUTO

Department of Surgery, Yokohama National Hospital

Fumihiko KITO, Kenichi MIYAHARA, Koichiro SHINMYO

Hiroyuki KURE, Kaoru NAGAHORI, Takashi YOKOI

and Shuji TSUCHIYA

The Second Department of Surgery, Yokohama City

University, School of Medicine

Hiroshi SHIMADA

The First Department of Surgery, Fukui Medical College

雑種成犬20頭に40%肝切除をおこない、2週～3月後の残存肝重量変化とブドウ糖投与による糖利用や肝におけるインスリン取り込みとの関連性を調べた。残存肝は60%から、2週後91.0%、1月後87.1%、2月後92.2%、3月後98.7%と変化した。この重量増加の著しい2週の時期において、1) 空腹時の糖新生によると思われる糖産生亢進と、肝におけるインスリン取り込みの亢進、2) ブドウ糖投与後の末梢組織における糖利用亢進と、肝あるいは末梢組織におけるインスリン取り込みの亢進が観察された。この二つの所見はともに肝 mitochondria による ATP 生成能亢進と合致する成績であり、肝再生と関連性の強い成績であるといえる。

索引用語：肝再生、ブドウ糖利用、肝インスリン取り込み、糖新生、門脈血インスリン

1. 緒 言

肝切除後の肝再生は、ひきがね因子と調節因子によるといわれている。すなわち前者には、アラキドン酸カスケードを誘導するトロンボキサン_{A2}、ライゾームカタペブシンを遊離させる N-acetyl-cystein 誘導体、肝細胞分裂を抑制する Chalcones などの存在が知られ

ている。後者については、インスリンやグルカゴンの門脈性因子と成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎ホルモンなどの非門脈性因子があるといわれている¹⁾。非門脈性因子もインスリンとの共存下で、その働きが促進されることが認められており²⁾、肝再生にはインスリンがかなりの役割を果たしていると思われる。したがって肝切除後の肝再生過程において、インスリンがどのような動態を示しているか興味ある問題である。われわれは肝切除後、経時的にブドウ糖負荷時の門脈

血インスリン動態を調べたところ、ブドウ糖利用と肝のインスリン取り込みに関して興味ある知見がえられたのでここに報告する。

2. 方法

雑種成犬(体重10kg前後)20頭に、静脈麻酔下(ネンブタール0.5ml/kg)で肝の左外側葉と左内側葉(両者合せて約40%に相当)を切除した。翌日よりオリエント固形食(約250g, 約950Cal)を摂取させた。2週, 1月, 2月, 3月後の各時期に5頭ずつ静脈麻酔下で再開腹, 経十二指腸的にブドウ糖(1g/1kg)を投与した後の門脈血, 末梢静脈血(以下末梢血)の血糖値とimmunoreactive insulin(二抗体法, 以下IRI)を測定した。この検査終了後屠殺し, 残存肝の重量を測定した。なお無処置の8頭を対照犬として, 同様の検査をおこなった。

3. 成績

1) 残存肝重量の変化

対照犬8頭およびそのほかの実験に供した8頭計16頭について, 肝の左内, 外側葉の総肝重に対する率を調べたところ40.0±3.2%(M±SD)と一定した率がえられた。そこで左内, 外側葉切除を40%と一律に想定し, この重量から切除前の総肝重量を推定した。推定総肝重量を100%として, 残存肝重量を表すと, 40%切除2週後ですでに91.0±13.9%に増加しており, 以後

はあまり増加せず, 1月後87.1±12.4%, 2月後92.2±10.8%, 3月後98.7±8.6%であった。すなわち2週間後がもっとも重量増加が著しい時期であることがわかった。

図2 1月後の血糖曲線(N=5)

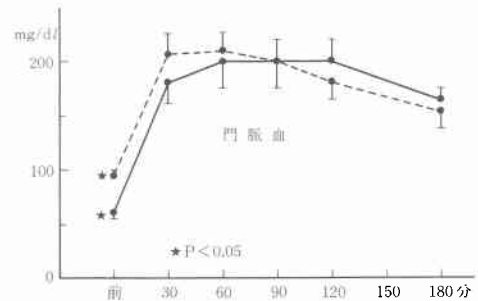
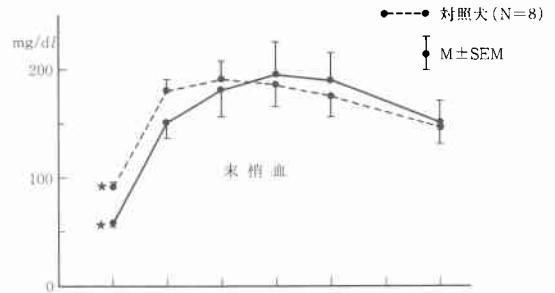


図1 2週後の血糖曲線(N=5)

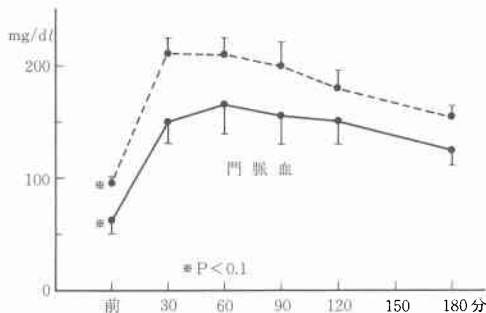
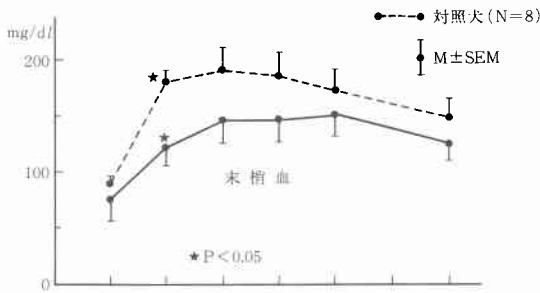
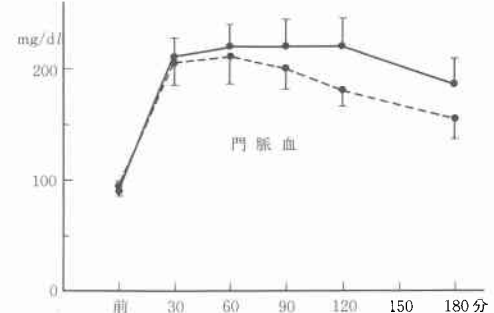
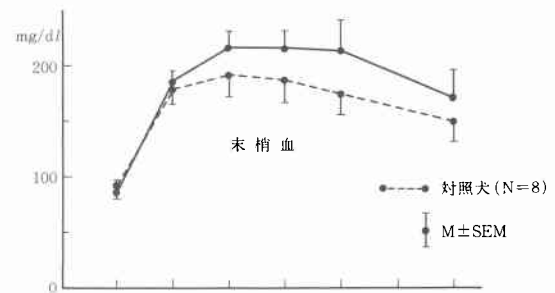


図3 2月後の血糖曲線(N=5)

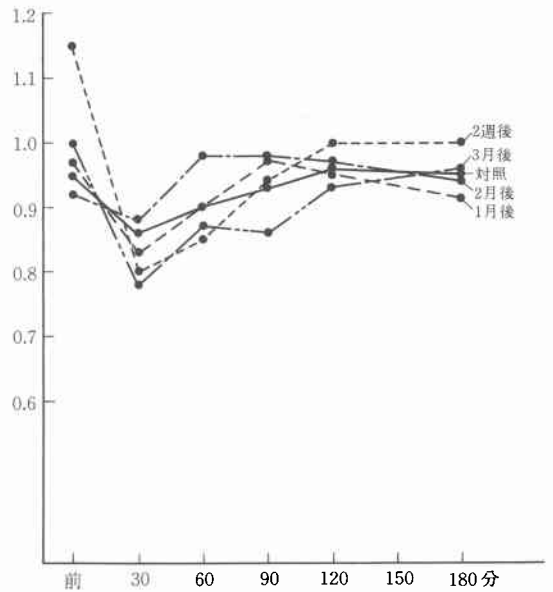


2) 血糖曲線

肝切除後、各時期のプロドウ糖投与後血糖曲線を对照犬のそれと比較したものが図1, 2, 3, 4である。図1のように、2週後の門脈血の前値（空腹時値）が对照犬よりやや低く、末梢血でも低血糖レベルにあった。同時に耐糖能がよく、糖利用が亢進していた。図2の1月後においても末梢血、門脈血ともに前値が有意に低かったが、耐糖能は对照犬と差はなかった。図3, 図4における2月, 3月後の血糖曲線は对照犬とほぼ同様であった。

肝におけるプロドウ糖産生あるいはプロドウ糖取り込みをみる一方法として、血糖値の末梢血・門脈血比をとってみると図5のようになる。すなわち1月, 2月, 3月後の曲線は对照犬とよく似た曲線であるが、2週後の曲線のみは前（空腹時）の比が高い。空腹時に末梢血糖値が門脈血糖値より高いことは肝における糖産生亢進を示している。またプロドウ糖投与から180分までの曲線が对照犬と差がないことは肝におけるプロドウ糖取り込みが亢進しているのではなくて、末梢組織におけるプロドウ糖利用が亢進していることを示している。したがって前述した糖産生亢進は肝のグリコーゲン分解によるものではなく、末梢組織から動員された糖原性アミノ酸などからの糖新生亢進によるものと推定された。

図5 血糖値の末梢血・門脈血比



3) IRI 曲線

各時期におけるIRI曲線は、図6, 7, 8, 9のとおりである。図6の2週後では門脈血IRIが全体に对照犬より高い傾向がみられ、図8の2月後でも120~180分の門脈血IRIが对照犬より高い傾向が認められた。図

図4 3月後の血糖曲線 (N=5)

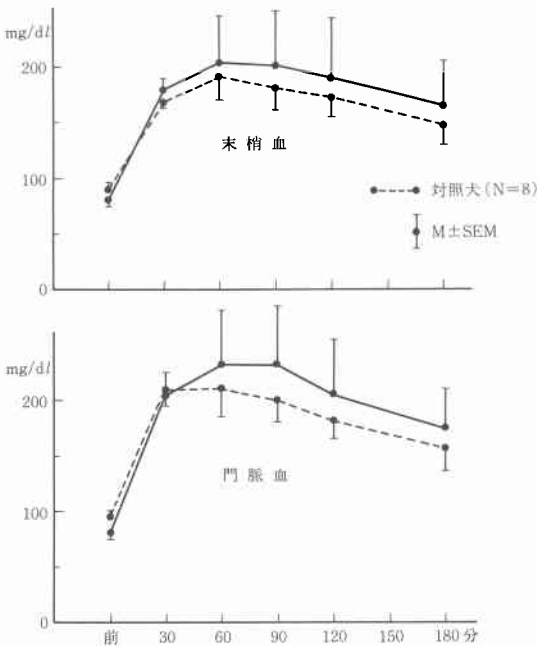


図6 2週後のIRI曲線 (N=5)

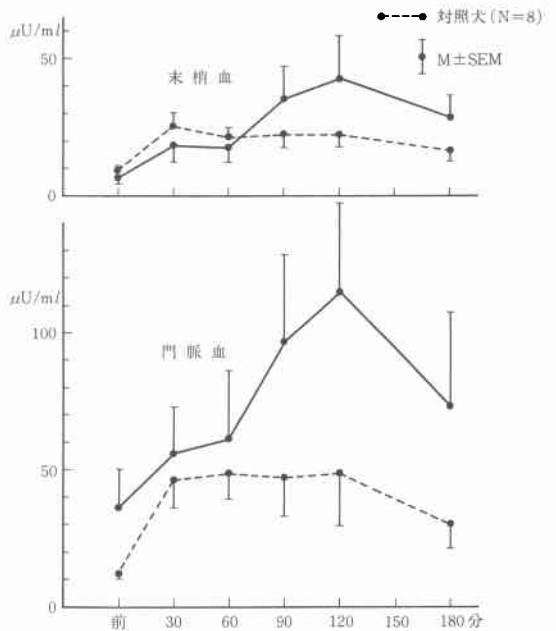


図7 1月後のIRI曲線 (N=5)

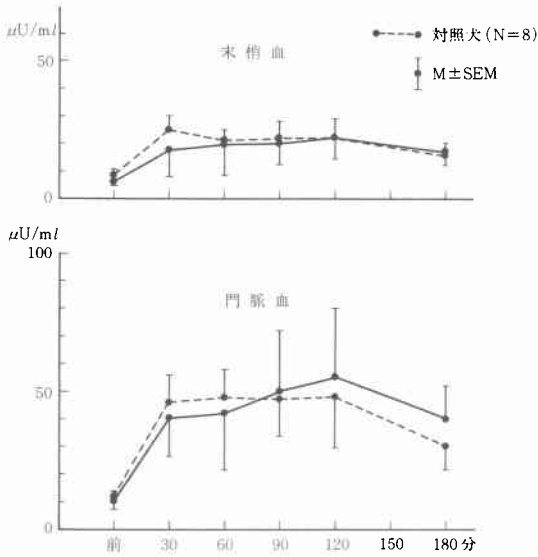


図9 3月後のIRI曲線 (N=5)

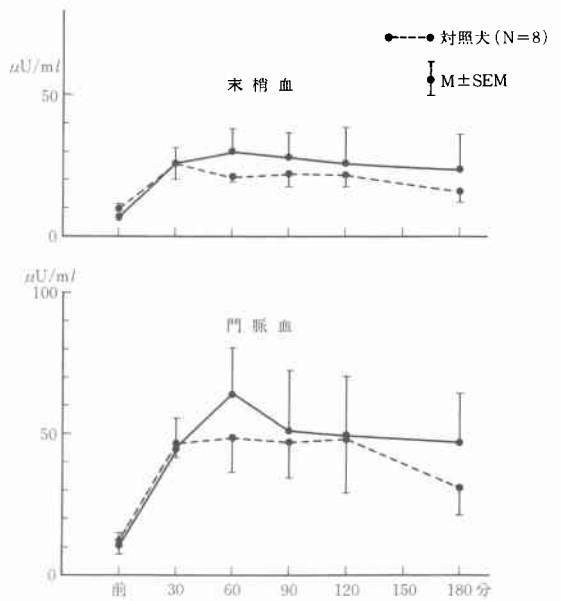


図8 2月後のIRI曲線 (N=5)

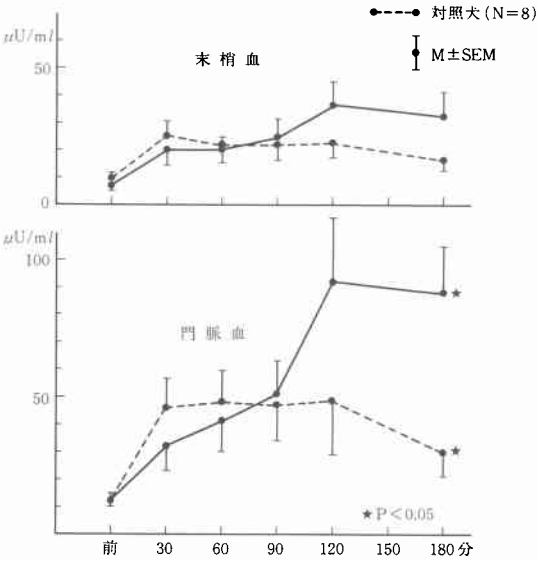
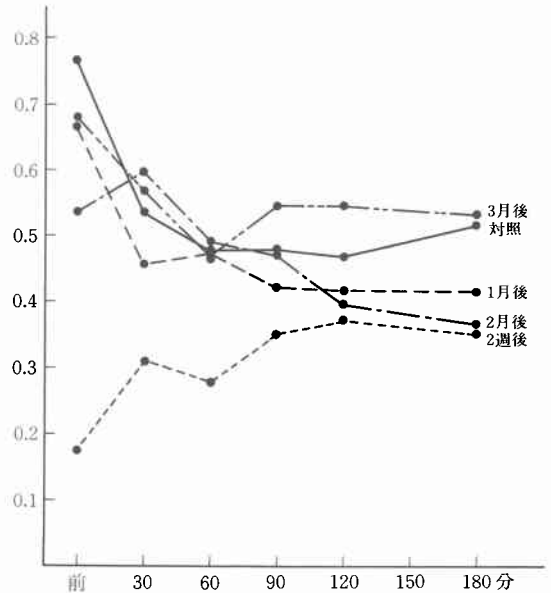


図10 IRIの末梢血・門脈血比



7, 9の1月後, 3月後の曲線は末梢血, 門脈血ともに対照犬と差はなかった。

全般に末梢血は対照犬と変りないが, 肝切除後はピークが遅れる漸次上昇型であった。

肝におけるインスリン取り込みをみるために, IRIの末梢血・門脈血比をとってみると図10のようになる。1月, 2月, 3月後の曲線は対照犬とよく似た曲線であるが, 2週後のみは空腹時から90分にかけて, 比が低く特異なパターンを示している。これは肝における

インスリン取り込み亢進を示しているといえる。ただし糖投与30~90分にかけては, 肝のインスリン取り込み亢進とともに, 前述した末梢組織の糖利用にともなうインスリン取り込み亢進も含まれていると思われる。

4. 考 察

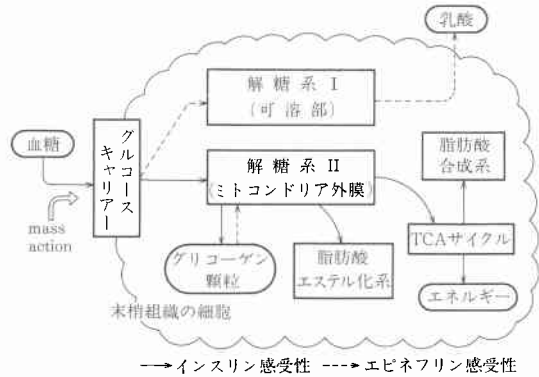
肝切除後の肝再生には、門脈性因子とりわけインスリンの働きが重要視され、またインスリンは肝細胞の維持には不可欠⁹⁾とされていることから hepatotropic factor とよばれている⁹⁾。

臨床的には、肝切除直後に血糖値の急速な低下が知られ、術後適当の濃度のブドウ糖液投与が必要とされている。この血糖低下は糖産生低下によるものと解釈されるが、これには血中インスリン低下やグルカゴン上昇をとまなうといわれている⁹⁾。したがって肝切除後の糖代謝とインスリンやグルカゴンの反応は、残存肝の代償機能や再生機能に関連した興味ある問題である。

Caruana ら⁹⁾はイヌの70%肝切除直後にわれわれと同じような検査をおこない、インスリンやグルカゴンの反応は対照犬と差はないが、血糖曲線は有意に低く、ブドウ糖利用が亢進していることを観察している。また肝8g単位当りのブドウ糖、インスリン、グルカゴンの取り込みも有意に亢進していると述べ、さらにインスリンと肝細胞 receptor との結合増加が肝再生を誘導すると推察している。

しかし小沢ら⁹⁾によれば、代償機能が十分に生じ肝に予備力が蓄積する時期(家兎では肝切除後2日以降)にならないと肝再生はおこらないとされている。したがって Caruana ら⁹⁾の肝切除後数時間内の観察所見は、肝再生の誘導というよりむしろ残存肝の代償機能に関連したものと考えられる。このような肝切除後の代償期には肝における ATP 生成能は亢進し、そのためブドウ糖、インスリン、グルカゴンの取り込みが亢進していると理解される。そうすると肝切除後に適量のブドウ糖やインスリンの投与の必要性も生れてくるわけである。一方この代償期に ATP 生成能が高まらない場合には肝不全におちいって死亡することになる。さてわれわれは40%肝切除後、2週～3月にわたって60%の残存肝からの復元率、耐糖能、インスリン動態を調べてみた。2週後の残存肝は91%までに復元し、もっとも重量増加の著しい時期であった。したがって代償期は完全に過ぎて肝再生の極期にほぼ相当すると考えられる。この2週の時期に一致して、1) 空腹時における糖新生亢進と思われる糖産生亢進と、肝におけるインスリン取り込みの亢進、2) ブドウ糖投与後の末梢組織における糖利用亢進と、肝あるいは末梢組織におけるインスリン取り込みの亢進があることがわかった。この推定は、肝切除前と肝切除後とで肝循環動態

図11 末梢組織における解糖系コンパートメント (文献9)より)



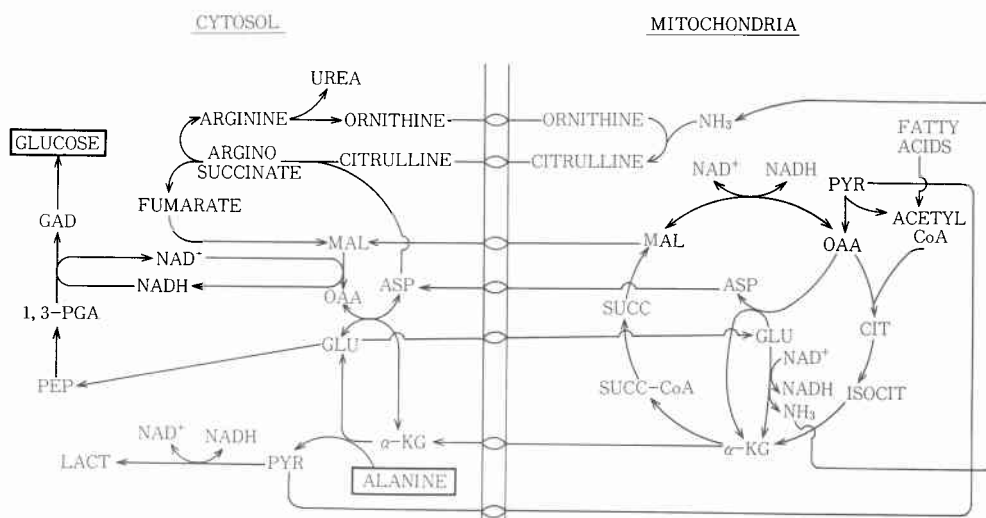
つまり門脈血流量と肝動脈血流量の比が変化しないことを前提にして、成立っている。しかし70%肝切除をしても、この二つの血流量やその比はほとんど変化しないという実験的報告⁹⁾もあり、われわれのおこなった40%肝切除では門脈血流量や肝動脈血流量の変化は無視できると思われる。

なお門脈血と末梢血とのインスリン濃度の格差は主として肝の extraction による⁷⁾とされていることから、末梢血・門脈血の IRI 比をもって、肝におけるインスリン取り込みの類推した。しかし2)の知見のように、肝のインスリン取り込みの亢進とともに末梢組織におけるインスリン取り込みの亢進も考えられる。すなわち投与されたブドウ糖の利用は図11のような経路でおこなわれるわけで、ほとんどの代謝過程がインスリン感受性であり、糖利用亢進にはインスリン取り込みの亢進をとまなうことは理屈に合った知見といえる。ただし1)の知見は一見矛盾する成績のように受けとれる。すなわち糖新生亢進の時には末梢血インスリン値は低いと一般にいわれている。しかし門脈血インスリンや肝におけるインスリン取り込みに関してはあきらかにされていない。

ここで糖新生について考えてみよう。糖原性アミノ酸の代表であるアラニンの浮遊肝細胞への transport はインスリンによって高められるといわれている⁹⁾。またアラニンからの糖新生は図12のように説明されている¹⁰⁾。すなわち cytosol でアラニンから生じた pyruvate はいったん mitochondria に入り oxaloacetate を経て TCA-cycle に入る。そして malate と aspartate になってから再び cytosol にて oxaloacetate となり、phosphoenolpyruvate (PEP) を経てブドウ糖が新生される。したがって筋肉などの末

図12 アラニンからの糖新生時の Mitochondria 膜通過模式図 (文献10)より)

ASP, aspartate; CIT, citrate; GAD, glyceraldehyde; GLU, glutamate; ISOCIT, isocitrate; α -KG, α -ketoglutarate; LACT, lactate; MAL, malate; OAA, oxaloacetate; PEP, phosphoenolpyruvate; 1,3-PGA, 1,3-diphosphoglycerate; PYR, pyruvate; SUCC, succinate; SUCC-CoA, succinyl-CoA.



梢組織から遊離された糖原性アミノ酸のアラニンなどが肝によって多く取り込まれ、また TCA-cycle が円滑に作動されるためには、われわれの成績のように門脈血インスリンが高く、肝によってインスリンが多く取り込まれている必要があると推察される。事実われわれ¹⁾もグルカゴン刺激によるグリコーゲン分解あるいは糖新生による血糖値上昇に際し、門脈血中のインスリンが高率に肝によって取り込まれていることを実験的に確認している。

なお開腹術後の単なる catabolism 亢進あるいは摂取カロリー不足によっても同じような病態がおこる可能性はあるが、肝切除後の体重減少はほとんどなく、また約950Calの食餌をとっており、2週まで開腹術の catabolism が持続しているとは考えにくい。さきにも述べたように、残存肝の重量増加の著しい2週後に一致したこの二つの知見は肝再生に関連した所見と考えられる。また肝再生 (DNA 合成) には、まず肝細胞の energy charge が上昇していることが前提であり、そのためには mitochondria の ATP 生成能力が高まっている必要がある⁶⁾といわれていることから、われわれの観察した1), 2)の知見は妥当性の高いものと言えよう。

5. 結 論

雑種成犬20頭に40%肝切除(残存肝60%)後2週～3

月の時期における残存肝重量の変化と、ブドウ糖投与による糖利用や肝におけるインスリン取り込みとの関連性を調べた。残存肝は2週後91%に増加し、もっとも重量増加が著しく、1～3月後にはわずかしこ増加しなかった。この2週の時期に一致して、空腹時における糖産生亢進(おそらく糖新生亢進)と肝におけるインスリン取り込みの亢進、またブドウ糖投与後の末梢組織における糖利用亢進と、肝あるいは末梢組織におけるインスリン取り込みの亢進の知見がえられた。これらの知見はともに肝 mitochondria による ATP 生成能亢進と合致する成績であり、肝再生と関連した成績であると考えられる。

文 献

- 1) 藤原研司, 林 茂樹, 三代俊治ほか: 血中肝再生促進因子と抑制因子の性状. 肝胆臓 3: 673-680, 1981
- 2) Richman RA, Claus TH, Pilakis SJ et al: Hormonal stimulation of DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes. Proc Natl Acad Sci 73: 3589-3592, 1979
- 3) Ozawa K, Yamada T, Honjo I: Role of insulin as a portal factor in maintaining the viability of liver. Ann Surg 180: 716-719, 1974
- 4) Starzl TE, Porter KA, Kashiwagi N et al: The effect of diabetes mellitus on portal blood hepatotropic factors in dogs. Surg Gynecol

- Obstet 140 : 549—562, 1975
- 5) Caruana JA, Goldman JK, Camara DS et al : Insulin, glucagon and glucose in the regeneration response of the liver. Surg Gynecol Obstet 153 : 726—730, 1981
 - 6) 小沢和恵 : 代償性機能からみた肝臓外科の限界とその将来への展望. 日消外会誌 13 : 910—919, 1980
 - 7) Kaden M, Harding P, Field JB : Effect of intraduodenal glucose administration on hepatic extraction of insulin in the anesthetized dog. J Clin Invest 52 : 2016—2028, 1973
 - 8) 宇井理生, 日下 多, 岡島史和ほか : 糖代謝のホルモン調節. 代謝 57 : 791—795, 1976
 - 9) Parrilla R, Jimenez MI, Ayuso-Parrilla MS : Cellular redistribution of metabolites during glucagon and insulin control of gluconeogenesis in the isolated perfused rat liver. Arch Biochem Biophys 174 : 1—12, 1976
 - 10) Kletzien RF, Pariza MW, Becker JE et al : Hormonal regulation of amino acid transport and gluconeogenesis in primary cultures of adult rat liver parenchymal cells. J Cell Physiol 89 : 641—646, 1976
 - 11) 小林 衛, 嶋田 紘, 新明紘一郎ほか : 閉塞性黄疸におけるブドウ糖およびグルカゴン刺激時のインスリン反応とその hepatic extraction. 日消病会誌 78 : 1226—1231, 1981
-