

Protective Effects of CoQ₁₀ on Chloroform-Induced Hepatic Injury

Kayo ADACHI, Moritake IJIMA and Takashi WAKABAYASHI

The Third Department of Anatomy, Nagoya University School of Medicine

The neutralizing effects of CoQ₁₀ on the hepatotoxicity of chloroform were studied by light microscopy and by assessment of the changes in SGPT activities. Male mice of the ddY strain were fed on a powdered diet containing 0.1% CoQ₁₀ for 4 days. Chloroform dissolved in corn oil (5%) was then administered intraperitoneally to the animals (1 ml/100 g body weight), and they were kept alive for 24 hours. Light microscopy showed that the frequency of both ballooning cells and necrotic cells appearing in the central zone of the hepatic lobule was smaller in CoQ₁₀-pretreated animals than in non-treated animals. SGPT activities of CoQ₁₀-pretreated animals were also lower than those of non-treated animals.

クロロホルムによる肝細胞傷害に対する CoQ₁₀ の保護作用

足立香代 飯島護丈 若林 隆

(名古屋大学医学部第三解剖学教室)

クロロホルムは、有機溶剤として工業用に広く用いられていること、また飲料水に微量ではあるが含まれていることから、肝毒性、発癌性が問題とされている。クロロホルムによる肝障害の形態学上的特徴は、ballooning cell (風船細胞) とよばれる、著明に腫大化し、細胞質が淡明化した肝細胞が、変性・壊死細胞とともに肝小葉中心帯に出現することである。

また、人体症例で急性肝炎をはじめとした急性肝細胞傷害時に ballooning cell が出現することが知られ、その細胞病理学的意義を解明する目的で、クロロホルムは ballooning cell 形成の実験モデルとしても用いられている。その代謝産物である phosgene が、細胞内の種々の macromolecule と共有結合することによって細胞機能を障害すること^{1,2)}、過酸化脂質の生成を抑制するグルタチオンの減少をきたすこと³⁾などが知られる。四塩化炭素による肝障害もクロロホルムと同様 ballooning cell、壊死細胞の出現が知られているが、その代謝過程で生成される過酸化脂質が障害の原因とされ、抗酸化作用をもつ CoQ₁₀⁴⁾により障害が軽減されたとの報告がある⁵⁾。

本稿では、四塩化炭素に比べ ballooning cell の出現頻度の高いクロロホルムを実験モデルとして、肝細胞傷害過程における ballooning cell と変性・壊死細胞の相互関係、ballooning cell 化が可逆的変化かどうかなど、肝細胞傷害のプロセスを追う目的で、CoQ₁₀を用いて肝障害の抑制を試みたので報告する。

材料と方法

ddY 系マウス (4 週齢, 雄) 20 匹を 0.1% CoQ₁₀ 混入粉末飼料で、また対照として 15 匹を粉末普通飼料で 4 日間飼育し、24 時間絶食後に CoQ₁₀ 投与 20 匹のうち 16 匹と対照 15 匹、合計 31 匹に対し、5% クロロホルム溶液 (corn oil に溶解) を 1 ml/100 g 体重の割合で腹腔内投与した。

クロロホルム投与 24 時間後にネブタール麻酔下で開腹し、腹部大動脈から採血後、肝を摘出した。血清につ

いて GPT 活性をトランスアミナーゼ CII-テスト (和光純薬工業株式会社) で測定した。摘出肝は重量測定後 10% ホルマリンで固定し、型のようにパラフィン包埋を行い、HE 染色標本を作製し顕微鏡観察した。

肝細胞傷害の指標として、中心静脈あるいは介在静脈周囲に出現する ballooning cell、変性・壊死細胞の出現頻度について以下の規準で判定した。

±: 1~数個; +: 全周を取り巻くがほぼ 1 層にとどまる; ++: 中心帯に限局; +++: 中心帯を越えて中間帯に及ぶ。

CoQ₁₀ はエーザイ株式会社の提供を受けた。

結果

マウス体重、肝重量に及ぼす CoQ₁₀ の影響: クロロホルム投与前、投与 24 時間後のマウス体重は、CoQ₁₀ 非投与群では 23.15 ± 0.24 g, 20.23 ± 0.22 g (mean ± SE), CoQ₁₀ 投与群では 22.07 ± 0.30 g, 19.65 ± 0.31 g と、両群ともにクロロホルム投与後に減少がみられた。クロロホルム投与後の肝重量は、CoQ₁₀ 非投与群で 1.30 ± 0.04 g, CoQ₁₀ 投与群で 1.12 ± 0.04 g であり、CoQ₁₀ 投与群で有意差をもって (0.001 < p < 0.01) 肝重量が少なかった。

クロロホルムによる肝細胞傷害に対する CoQ₁₀ の効果: Fig. 1 に CoQ₁₀ 投与群および非投与群のクロロホルム投与 24 時間後の肝細胞の傷害度を示す。両群ともに群内でのばらつきがみられるが、前群は後群と比べ ballooning cell、変性・壊死細胞ともに出現頻度が低いことが明瞭であり、とくに変性・壊死細胞の出現頻度が低くなっている。肝細胞傷害度の指標としての SGPT 活性は (Table 1), CoQ₁₀ 投与群で低値を示すものが多い傾向がみられた。

考察

クロロホルムによる肝障害の病理組織学的な特徴は、ballooning cell が肝小葉内で中心静脈周囲にきわめて明瞭に限局して出現することであり、変性・壊死細胞の出現を伴う場合にも、中心静脈周囲にみられ、その周囲を