

引用元 URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33874887/>  
学術雑誌/掲載年 : BMC Gastroenterology /2021  
研究施設/国 : 同済大学医学院/中国

## Pre-inhalation of hydrogen-rich gases protect against caerulein-induced mouse acute pancreatitis while enhance the pancreatic Hsp60 protein expression

### 急性膵炎に対する水素の保護効果

(10秒で読めるまとめ)

マウスを用いて、事前に3日間の水素吸入をさせた後に急性膵炎を誘発した結果、水素吸入により膵臓の酸化ストレス耐性が向上し、炎症反応が軽減され、急性膵炎の病態が軽減することがわかった。

(1分で読めるまとめ)

#### ◆結論

予防的な水素吸入は、急性膵炎に対し保護効果を発揮する。

#### ◆ポイント

- 急性膵炎は、暴飲暴食や飲酒などの負担により膵臓で膵液（消化酵素）が活性化し、膵臓が自分で自分を消化してしまう急性炎症で、重症化した4人に1人が死亡するという高い死亡率を伴うが、100年以上にわたり研究されているにも関わらず、予防法・治療法が不足している。
- マウスに、水素ガス（42% $H_2$  + 21% $O_2$  + 37% $N_2$ ）または空気を3日間吸入させた後、急性膵炎を誘発し、3つの観察点（1、3、5時間）において膵臓の病態や炎症反応を比較した。
- 水素群は、空気群と比較して、すべての観察点において、膵臓の病理学的スコア（浮腫、空胞化、浸潤、壊死など）が改善し、膵臓の消化酵素（アミラーゼ、リパーゼ）活性と炎症反応（IL-1、IL-6）も低かった。
- 水素群では、膵臓のグルタチオン（抗酸化物質）が大幅に増加し、MDA（酸化ストレスマーカー）が著しく減少した。

(原文と翻訳)

## Abstract

**Background:** Acute pancreatitis (AP) lacks targeted prevention and treatment measures. Some key points in the pathogenesis of AP remain unclear, such as early activation of pancreatic enzymes. Several recent reports have shown the protective effect of hydrogen on several AP animal models, and the mechanism is related to antioxidant activity. Heat shock protein 60 (Hsp60) is known to accompany pancreatic enzymes synthesis and secretion pathway of in pancreatic acinar cells, while role of hsp60 in AP remains a topic. Aim of this study was to investigate effect of hydrogen pretreatment on AP and the mechanisms, focusing on pancreatic oxidative stress and Hsp60 expression.

【背景・目的】急性膵炎(AP)には、予防手段と治療法が不足している。早期に膵臓酵素が活性化するという病因の重要な部分は未だにはっきりしておらず、最近のいくつかの報告では水素がいくつかの AP 動物モデルにおいて保護効果を示し、そのメカニズムが抗酸化活性と関連していることが示されている。ヒートショックプロテイン 60 (Hsp60) は、膵腺房細胞内の膵臓酵素の合成と分泌経路に伴うことが知られているが、AP における Hsp60 の役割はまだ解明されていない。この研究の目的は、水素の予防処置が AP に及ぼす影響とそのメカニズムを調査することであり、特に膵臓の酸化ストレスと Hsp60 の発現に焦点を当てた。

**Methods:** 80 mice were randomly assigned into four groups: HAP group, AP group, HNS group, and NS group and each group were set 3 observation time point as 1 h, 3 h and 5 h (n = 6-8). Mouse AP model was induced by intraperitoneal injection of 50  $\mu$ g/kg caerulein per hour for 6 injections both in AP and HAP groups, and mice in NS group and HNS group given normal saline (NS) injections at the same way as control respectively. Mice in HAP group and HNS group were treated with hydrogen-rich gases inhalation for 3 days before the first injection of caerulein or saline, while mice in AP group and NS group in normal air condition. Histopathology of pancreatic tissue, plasma amylase and lipase, plasma IL-1 and IL-6, pancreatic glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA), and Hsp60 mRNA and protein expression were investigated. Comparisons were made by one-way analysis of variance.

【方法】マウス 80 匹を無作為に 4 つのグループに割り当てた：HAP、AP、HNS、NS。各グループは 1 時間、3 時間、5 時間の 3 つの観察時間点を設定した (n=6-8)。AP 群と HAP 群の両方において、1 時間ごとに 50  $\mu$ g/kg のセルレインを 6 回腹腔内注射することで、マウスの AP モデルが誘発された。NS 群と HNS 群は、それぞれ同じ方法で、対照として生理食塩水の注射を受けた。HAP 群と HNS 群は、セルレインまたは生理食塩水の最初の注射の 3 日前から水素豊富なガスを吸入した。一方、AP 群と NS 群は通常の空気条件においた。膵臓組織の組織学的検査、血漿アミラーゼとリパーゼ、血漿 IL-1 と IL-6、膵臓のグルタチオン (GSH) とマロンジアルデヒド (MDA)、Hsp60 の mRNA とタンパク質発現が調査された。比較は一方向の分散分析を行なった。

**Results:** The pancreatic pathological changes, plasma amylase and lipase activity, and the increase of plasma IL-1 and IL-6 levels in AP mice were significantly improved by the hydrogen-rich gases pretreatment, Meanwhile, the pancreatic GSH content increased and the pancreatic MDA content decreased. And, the hydrogen-rich gases pretreatment improved the Hsp60 protein expression in pancreatic tissues of AP mice at 1 h and 5 h.

【結果】水素豊富なガスの予防処置により、AP マウスの膵臓の病理学的変化、血漿アミラーゼとリパーゼ活性、血漿 IL-1 と IL-6 レベルの増加が有意に改善された。同時に、膵臓の GSH 含有量が増加し、膵臓の MDA 含有量が減少した。そして、水素豊富なガスの予防処置は、AP マウスの膵臓組織における Hsp60 タンパク質発現を 1 時間と 5 時間で改善した。

**Conclusions:** Pre-inhalation of hydrogen-rich gases have a good protective effect on AP mice, and the possible mechanisms of reduced oxidative stress and the early increased pancreatic Hsp60 protein deserve attention.

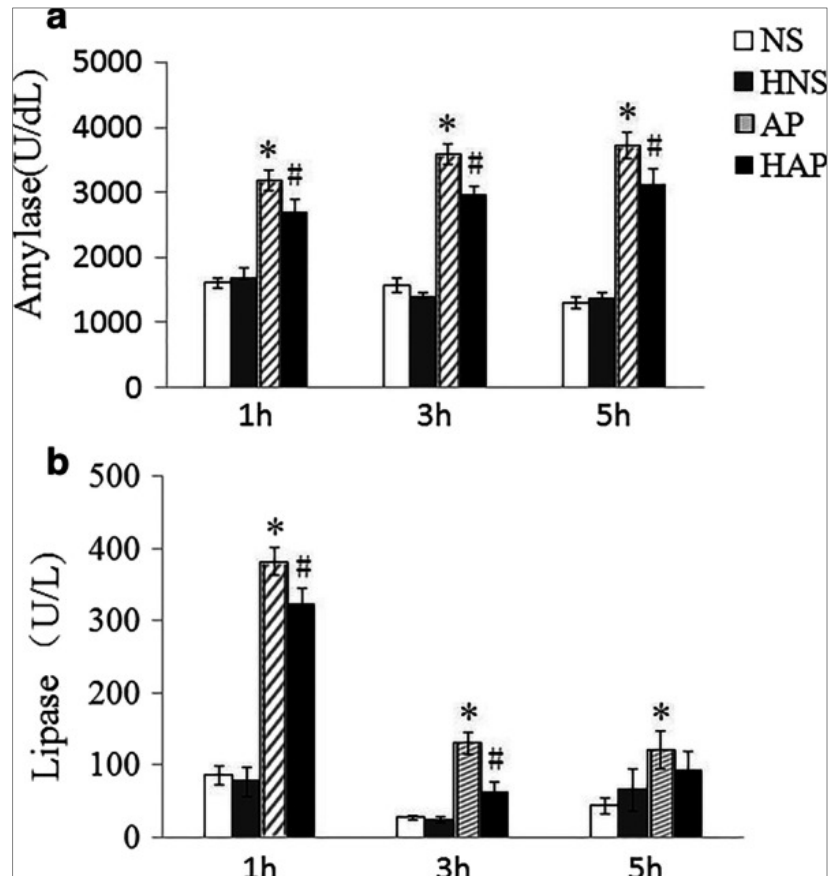
【結論】水素豊富なガスの予防的吸入は、AP マウスに対して良好な保護効果があり、酸化ストレス軽減と初期段階での膵臓 Hsp60 タンパク質の増加という可能性のあるメカニズムは注目に値する。

**Keywords:** Acute pancreatitis 急性膵炎; Hsp60 ヒートショックプロテイン 60; Hydrogen-rich gases 水素豊富なガス; Inflammation 炎症; Oxidative stress 酸化ストレス.

**Conflict of interest statement:** The authors declare that they have no conflict of interest. 【利益相反】なし

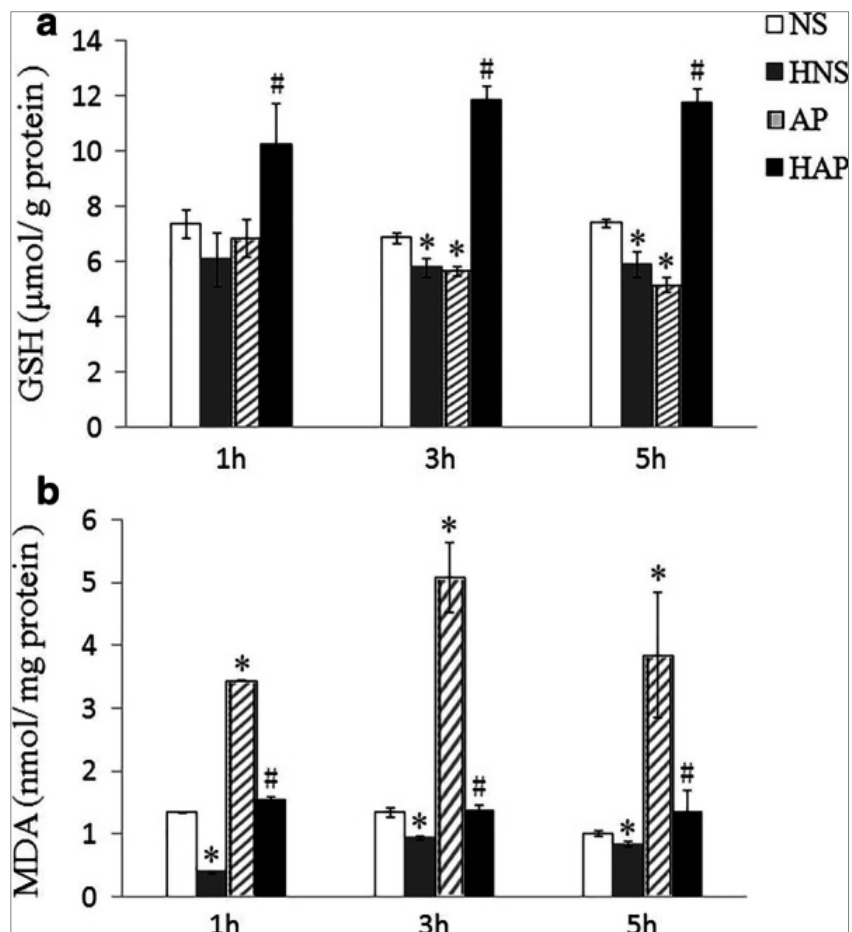
## H2 の事前吸入が血漿アミラーゼとリパーゼ活性に及ぼす影響

a 血漿中のアミラーゼ活性    b 血漿中のリパーゼ活性    結果：平均 ± SEM (n = 6)



## H2 の事前吸入が膵臓の GSH (グルタチオン) と MDA (マロンジアルデヒド) 含有量に及ぼす影響

a 膵臓組織中の GSH 含有量    b 膵臓組織中の MDA 含有量    結果：平均 ± SEM (n = 6)



英語	日本語	説明
Acute Pancreatitis	急性膵炎	膵臓（胃の後ろに位置する消化器官）の急激な炎症が起き疾患で、高い発症率と死亡率をもつ。局所的な損傷の場合もあれば、全身性の炎症反応症候群や遠隔臓器の機能不全を伴うこともあり、重症化すると多臓器に障害が起こり死にいたる。
pancreatic enzymes synthesis	膵臓酵素	膵臓が生産する消化酵素。膵臓酵素が膵臓内で過剰に活性化され、周囲の組織に対して炎症反応を引き起こす（膵臓が「自己消化」状態）状態が急性膵炎。
secretion pathway	分泌経路	膵臓で合成された酵素が細胞内で生成され、最終的に膵液中に分泌されるプロセスのこと。膵臓の主要な細胞であるアシナー細胞（acinar cells）で、アミラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼなどの主要な酵素が合成される。
pancreatic acinar cells	膵腺房細胞	膵臓の外分泌部に存在して消化酵素などを産生分泌する細胞。膵臓全体の90%以上を占める。十数個の細胞で腺房とよばれる1つの構造単位を形成し、その内側の狭い間隙に膵液を分泌する。
Hsp60	ヒートショックプロテイン 60	新しく合成されたタンパク質の正しい折りたたみを助け、タンパク質の誤った折りたたみや凝集を防ぐのに役立つ分子シャペロンタンパク質の一種。細胞のストレス応答に関与し、さまざまな細胞機能に寄与する。
caerulein	セルレイン	実験的な膵炎モデルを誘発するために使用される薬物。濃度により膵臓で炎症細胞浸潤や組織破壊といった急性膵炎の症状を引き起こす。
normal saline (NS)	生理食塩水	主に塩化ナトリウムで構成される生理的な食塩水。生体内で安全に使用される非活性の溶液。
Histopathology	組織学的検査	膵臓の細胞や組織の変化を、顕微鏡などの手段を用いて調査すること。炎症、腫瘍、壊死、線維化などの変化を評価する目的で使われる。膵臓組織の正常な構造と比較して異常を詳細に検出できる。
plasma	血漿	血液の主要な構成要素の一つ。細胞、血小板、白血球などが浮遊する液体の部分を目指す。構成は約90%が水、残り10%はタンパク質、ホルモン、栄養素、電解質、廃棄物などで構成され、体内の細胞や組織に酸素、栄養素、ホルモンなどを運搬する役割、免疫応答や凝固プロセス、代謝産物や廃棄物を体外に排出する役割を担う。
amylase	アミラーゼ	膵液中に存在する、炭水化物（デンプン）分解酵素。主に唾液と膵液に存在する。
lipase	リパーゼ	膵液中に存在する、脂肪分解酵素。リパーゼの過剰な放出が膵室の堵塞（）を引き起こし、炎症反応を促進する。
IL-1、IL-6	インターロイキン-1、6	免疫系における炎症性サイトカイン。急性膵炎では炎症反応の一環として増加するため、炎症の進行状況、膵炎の重症度を反映する指標とされている。
glutathione (GSH)	グルタチオン	細胞内での酸化ストレスの緩和に寄与する抗酸化物質。急性膵炎では膵臓組織の酸化ストレスが増加するため、グルタチオンの減少は膵炎における酸化ストレスの一因と考えられる。
malondialdehyde (MDA)	マロンジアルデヒド	細胞膜の脂質過酸化の産物で、急性膵炎では組織損傷や炎症反応が進行することにより、細胞膜の過酸化が増加し、MDAの生成が促進される。
mRNA	メッセンジャーRNA	遺伝子発現のための情報を持つ分子。炎症反応に関与する遺伝子の発現を見るために測定された。
protein expression	タンパク質発現	病態生理学的なメカニズムの調査方法。炎症反応や組織損傷の進行に関与する特定のタンパク質の異常な発現を見るために、測定された。