

原 著

肝除神経におけるグルタチオンの代謝について

高尾康一郎

山口大学医学部外科学第2講座 宇部市南小串1-1-1 (〒755-8505)

Key words : 肝移植, 肝除神経, グルタチオン, エンドトキシンショック, フリーラジカル

はじめに

肝移植において, 移植早期の肝機能不全, すなわちprimary non-functionの発生は脳死下で摘出された肝を用いても, 数%生じると報告されている^{1,3)}. 移植肝がprimary non-functionに陥った場合, 再移植によってのみ救命可能であるため, 移植医療にとってこの原因追究は重要な問題の一つである. 他臓器障害を併発する, このprimary non-functionは, 摘出肝の冷阻血による肝障害と共に移植肝の再灌流時に発生する様々なchemical mediatorによって発生するとされる. とくにエンドトキシンは移植肝のprimary non-functionに最も影響するとされ, その血中値が無肝期終了時に100pg/ml以上を示した症例では, primary non-functionの可能性が高いことが報告されている⁴⁾.

グルタチオンは生体にとって重要な還元剤であり, 各種の細胞内に豊富に存在し, 活性酸素のスカベンジャーとして重要である. とくに肝臓内においては二種類のグルタチオンプールが存在し, 絶食, 薬剤投与, およびストレス等によってあまり影響を受けない部分と, 速やかに代謝回転する部分があるといわれている^{5,6)}. 前者はグルタチオンがSH化合物として必須の反応であり, 後者はアミノ酸をトリペプチドであるグルタチオンとして保有し, 必要に応じて肝細胞より分泌し, 細胞外でcysteineに代謝

した後, 他臓器の細胞に取り込まれ, 再度グルタチオンを合成するために使われている^{5,7)}. すなわちグルタチオンには肝臓を中心としたhomeostasisが存在し, 肝障害によりグルタチオンの供給が減少すると, 他の臓器のグルタチオン含有量は低下するものと考えられる⁸⁾. Haussingerら⁹⁾は, 摘出灌流下ラット肝を用いた実験で, このグルタチオンの分泌はhormonal control(アドレナリン等) およびneural controlによって支配されており, in vivoにおいてもグルタチオンのneural controlは重要な意義を持つであろうと報告している. 移植肝においては肝周囲の神経はすべて切断されており, グルタチオンの代謝に何らかの影響を与えている可能性がある. しかし, 除神経状態の肝臓におけるglucose homeostasis および肝血流等に関する研究はなされているが¹⁰⁻¹²⁾, グルタチオンのhomeostasisに関する研究は未だない.

今回, 移植早期の肝機能不全および他臓器障害の機序を解明するために, ラットを用いてdenervation liverを作成し, lipopolysaccharide(LPS)を投与することによりエンドトキシン血症を発生させ, 肝臓, 腎臓, 副腎, 血中におけるグルタチオンの変動について検討した.

材料および方法

実験動物: 体重160g~230gの雌性Donryuラットを使用した.

手術: エーテル吸入麻酔下に, 正中切開にて開腹

表1：4群間の手術操作による体重変化に有意差は認められなかった。AST (IU/l) はsham群、hepatic denervation群でLPS投与で有意に上昇を認めた。また、LPS投与に対するASTの上昇はdenervationにより影響を受けなかった。sham群、hepatic denervation群共にLPS投与により上昇を示した。総ビリルビン (mg/dl) はsham群、hepatic denervation群で投与により有意に上昇した。

	SS群	SL群	DS群	DL群
体重変化 (術後体重 / 術前体重)	1.06 ± 0.21	1.10 ± 0.14	1.06 ± 0.17	1.05 ± 0.26
AST (IU/l)	77.0 ± 3.76 *	278.6 ± 62.74 *	78.8 ± 6.78 **	219.0 ± 29.49 **
ALT (IU/l)	28.6 ± 1.50 ***	220.8 ± 61.95 ***	29.4 ± 1.22	78.6 ± 20.14
総ビリルビン (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.26 ± 0.06	0.12 ± 0.02	0.32 ± 0.07

し以下のモデルを作成した。

A) hepatic denervationモデル：Holminら¹³⁾の方法に準じて、顕微鏡下に、ラットの肝鎌状間膜を切離し、肝十二指腸間膜を切開し、肝動脈、門脈、総胆管を露出同定した。それぞれを温存しながら、神経をその周囲結合織とともに切離し、さらにLautら¹⁴⁾の方法で、肝鎌状間膜、肝十二指腸靭帯結合織切離部に90%フェノールを塗布し、hepatic denervationモデルを作成した。

B) shamモデル：単開腹を施行し5分後に閉腹した。(sham operation)

それぞれに、手術操作による影響がなくなったと思われる一週間後、エンドトキシンショックモデルとしてLPS 5mg/kg (5mg/ml)、対照として生理食塩水(1ml/kg)を尾静脈より静注し、

SS群：sham operation+生理食塩水投与

SL群；sham operation+LPS投与

DS群：hepatic denervation+生理食塩水投与

DL群；hepatic denervation+LPS投与

の4群をそれぞれ実験計画法に基づいて、5匹づつ作成し、投与9時間後、下大静脈より採血、さらに肝臓、副腎、腎臓の摘出を行い、以下について測定した。なお、LPS、生理食塩水の投与は、グルタチオンに日内変動があることを考慮し、午前8時に統一した。

1) 術前と術後一週間との体重の変化。術後一週

間の体重/術前の体重で表した。

2) 肝機能の測定：血清中の aspartate amino-transferase(AST), alanine aminotransferase(ALT)は、血清分離後にクイックオート「GOT試薬 (第一化学薬品 (株), 東京) ならびにクイックオート「GPT試薬 (第一化学薬品 (株), 東京) を用い、また総ビリルビンはクリニメイトBIL-2試薬 (第一化学薬品 (株), 東京) をそれぞれ使用し日立製作所736型自動分析装置を使用し測定した。

3) グルタチオンの測定：グルタチオンの測定は、グルタチオンの自動酸化を防止するため、採取後直ちに、液体窒素中でfreeze-clampの後、凍結乾燥した。それぞれを除蛋白液とともにホモジナイズし、3000 r p m 10分間遠心。分離上清を採取し還元型グルタチオン量 (GSH), ならびに酸化型グルタチオン量 (GSSG) をReedら¹⁵⁾に準じ高速液体クロマトグラフィー法にて測定し、その和を総グルタチオンとした。それぞれの結果はすべてmean ± SEで表示した。

有意差検定は分散分析を用い、P<0.05をもって有意差ありとした。

結 果

1. 体重の変化

SS群1.06 ± 0.21, SL群1.10 ± 0.14, DS群1.06 ±

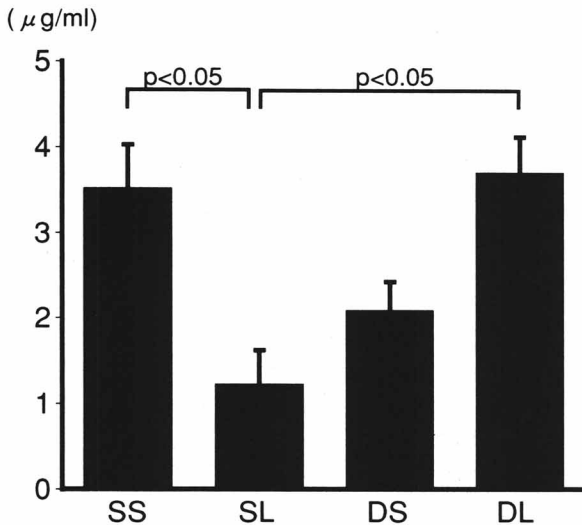


図1：血清の総グルタチオン濃度

血清総グルタチオン濃度(μg/ml)は、LPS投与により、sham群で有意な減少を示し、hepatic denervation群で増加を示したが有意差は認められなかった。

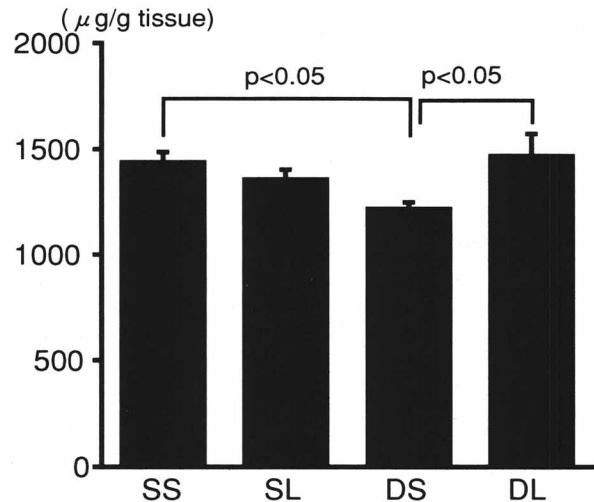


図2：肝臓の総グルタチオン濃度

総グルタチオン濃度(肝臓)はLPS投与により、sham群で低下、hepatic denervation群で増加した。またDS群とSS群を比較すると、総グルタチオン濃度はdenervated liverで有意に低値を示した。

0.17, DL群 1.05 ± 0.26 と4群間の手術操作による体重変化に有意差は認められなかった。(表1)

2. 肝機能

LPS投与後のAST (IU/l) はsham群で、SS群 77.0 ± 3.76 , SL群 278.6 ± 62.74 とLPS投与により有意に上昇を認め、hepatic denervation群でもDS群 78.8 ± 6.78 , DL群 219.0 ± 29.49 とLPS投与によりsham群と同様、有意に上昇した。(表1)

ALT (IU/l) はsham群でSS群 28.6 ± 1.50 からSL群 220.8 ± 61.95 とLPS投与により有意に上昇を示した。hepatic denervation群では、DS群 29.4 ± 1.22 からDL群 78.6 ± 20.14 と上昇を示したが有意差は認めなかった。(表1)

総ビリルビン (mg/dl) はsham群でSS群 0.10 ± 0.00 , SL群 0.26 ± 0.06 , hepatic denervation群でDS群 0.12 ± 0.02 , DL群 0.32 ± 0.07 とLPS投与により上昇はしたがいずれも正常範囲内であった。(表1)

以上、sham群、hepatic denervation群ともに、AST、ALTいずれもLPS投与により上昇を認めたが、ALTにおいてはhepatic denervation群では有意な差はなかった。総ビリルビンは正常範囲内であり変化はなかった。

3. グルタチオン濃度

血清における総グルタチオン濃度(μg/ml)は、

LPS投与により、sham群では 3.52 ± 0.51 (SS群) から 1.22 ± 0.40 (SL群) と有意な減少を示した。

hepatic denervation群では 2.08 ± 0.34 (DS群) から 3.70 ± 0.42 (DL群) と増加はしたものの有意差は認められなかった。また、LPS投与群のみを比較するとhepatic denervationにより血中の総グルタチオン濃度はむしろ上昇した。(図1)

肝臓における総グルタチオン濃度(μg/g組織)はLPS投与により、sham群では 1438.2 ± 48.53 (SS群) から 1356.2 ± 47.83 (SL群) と低下を示したが、hepatic denervation群では 1218.0 ± 30.92 (DS群) から 1468.8 ± 103.37 (DL群) と有意に増加した。またhepatic denervation + 生食群 (DS群: 1218.0 ± 30.92), sham + 生食群 (SS群: 1438.2 ± 48.53) とを比較すると、総グルタチオン濃度はdenervated liverで有意に低値を示した。(図2)

腎臓においても、総グルタチオン濃度はLPS投与により、sham群で 62.26 ± 9.17 (SS群) から 54.32 ± 7.40 (SL群), hepatic denervation群で 38.40 ± 4.69 (DS群) から 46.22 ± 7.15 (DL群) と有意差はないものの肝臓と同様の変化を示した。また、sham群に比しdenervation群で、やはり総グルタチオン濃度は有意に低下した。(図3)

副腎においても同様に、総グルタチオン濃度は

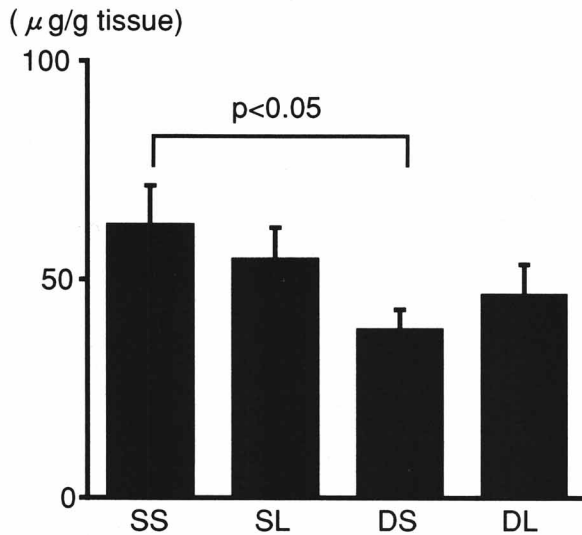


図3：腎臓の総グルタチオン濃度
総グルタチオン濃度(腎臓)はLPS投与により、sham群、hepatic denervation群で有意差はないものの肝臓と同様に变化した。また、DS群とSS群を比較すると、やはり総グルタチオン濃度は有意に低下した。

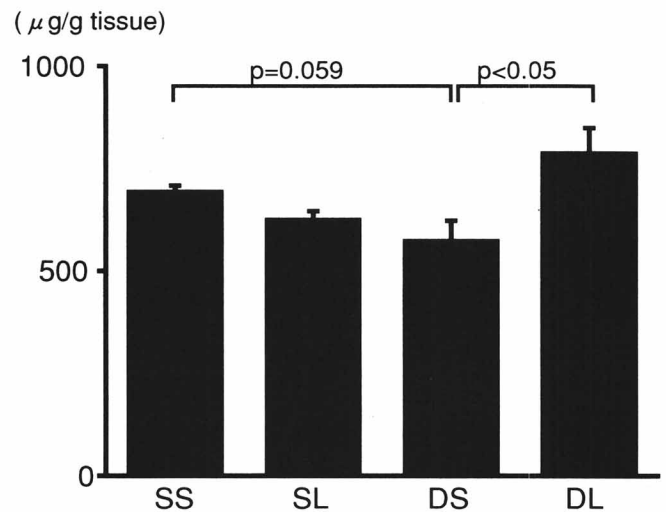


図4：副腎の総グルタチオン濃度
総グルタチオン濃度(副腎)はsham群で低下し、hepatic denervation群で有意に上昇した。denervated liverではsham群に比し低下した(P=0.059)。

LPS投与により、sham群で 691.82 ± 15.28 (SS群) から 622.72 ± 22.61 (SL群), hepatic denervation群で 571.44 ± 50.05 (DS群) から 787.42 ± 61.67 (DL群) とsham群で低下し、hepatic denervation群で有意に上昇した。denervated liverではsham群に比し、副腎でもグルタチオン濃度が有意差は得られぬものの低下した(P=0.059)。(図4)

また、肝臓、副腎、および腎臓における、GSHに対するGSSGの比をとりGSSG/GSHとし酸化型グルタチオンの上昇を評価した。肝臓では各群間に有意な差は認められなかった(SS群： 0.210 ± 0.013 , SL群： 0.223 ± 0.010 , DS群： 0.243 ± 0.020 , DL群： 0.213 ± 0.004) (図5)。副腎ではsham群(SS群： 0.368 ± 0.069)に比しhepatic denervation群(DS群： 0.546 ± 0.037)では、除神経により酸化型グルタチオンの有意な増加を認めた(図6)。しかし、LPS投与によって、sham群では変化を認めなかったが(SL群： 0.428 ± 0.048)、hepatic denervation群(DL群： 0.341 ± 0.045)では有意な減少を認めた。腎臓では各群間に有意な差は認められなかった(SS群： 0.181 ± 0.011 , SL群： 0.201 ± 0.021 , DS群： 0.217 ± 0.019 , DL群： 0.198 ± 0.015)。

考 察

肝臓の神経支配をblockすることにより、血中、肝臓、腎臓、および副腎における総グルタチオン濃度は低下した。また、肝除神経により副腎では酸化型グルタチオンの割合が増加した。さらに、LPSを投与することにより、血中、肝臓、腎臓、副腎におけるグルタチオン濃度は増加し、神経支配のある肝臓とは逆の反応を示した。興味あることに、除神経によりLPS投与によるALT上昇が抑制された。

グルタチオンは生体にとって重要な還元剤であり、各種の細胞内に豊富に存在し、活性酸素のスキャベンジャーとして重要である¹⁶⁾。グルタチオンには肝臓を中心としたhomeostasisが存在し、肝障害によりグルタチオンの供給が減少すると、他の臓器のグルタチオン含有量は低下するものと考えられる^{5,7)}。グルタチオンの分泌はhormonal control(アドレナリン等)およびneural controlによって支配されており、in vivoにおいてもグルタチオンのneural controlは重要な意義を持つと報告されている⁹⁾。移植肝においては肝周囲の神経は全て切断されており、グルタチオンの代謝に何らかの影響を与えていることが予想されるが、このような検討は未だ行われていない。本研究により、肝除神経が肝臓のみならず血中、腎臓、および副腎のグルタチオン濃度を低

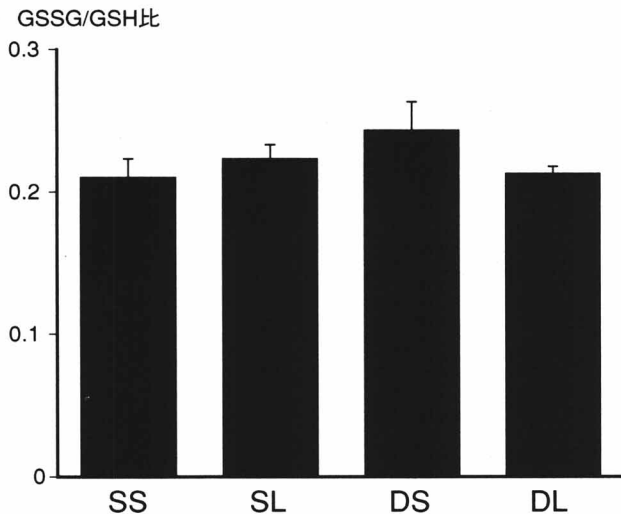


図5：肝臓のGSSG/GSH比

肝臓ではGSSG/GSHに有意な差は認められなかった。

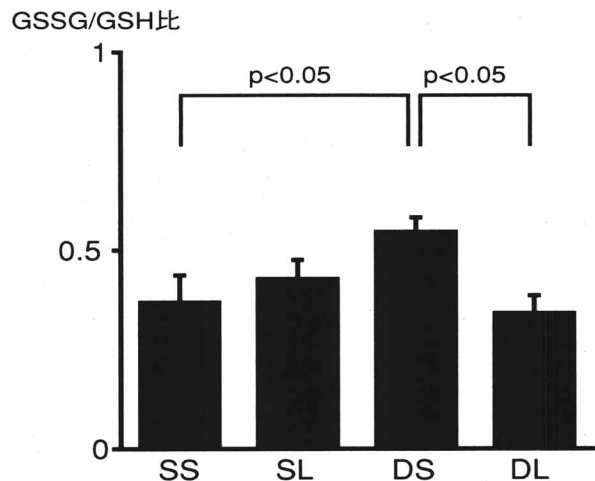


図6：副腎のGSSG/GSH比

副腎ではsham群（SS群：0.368±0.07）に比しdenervated liver（DS群：0.546±0.04）と除神経により酸化型グルタチオンの有意な増加を認めた。

下させることを、初めて明らかにした。興味深いことに、酸化型グルタチオンの割合は肝除神経により副腎で増加していた。このような増加は有意差はなかったものの肝臓でも観察された。グルタチオンには還元型と酸化型が存在するが、酸化型グルタチオンの割合が肝除神経により各臓器内で増加していることは、活性酸素のスキャベンジャーとして作用する還元型グルタチオン濃度が低下しており、ひいては臓器障害を生じやすい状態を示唆していると考えられる。すなわち、除神経状態の肝移植では、肝臓のみならず他臓器中のグルタチオン濃度、特に還元型グルタチオンが減少し、臓器抵抗性が低下していることが予想される。しかし、前述の如く、グルタチオン代謝はhormonal controlとneural controlの2重支配があり、その代謝が種々の負荷がかかった場合にどの様に影響されるかは重要な問題である。

肝移植において、移植早期の肝機能不全、すなわちprimary non-functionの発生は極めて重要な問題である。このprimary non-functionは他臓器障害も併発することが知られており、摘出肝の冷阻血による肝障害と共に移植肝の再灌流時に発生する様々なchemical mediatorによって発生するとされる^{1,2)}。Miyataら¹⁷⁾は、肝移植において無肝期終了時にはほとんどの症例において高エンドトキシン血症を呈すると報告している。また移植肝のprimary non-functionに最も影響したパラメーターは血中エンド

トキシン値であり、無肝期終了時に100pg/ml以上の高値を示した症例では、primary non-functionの可能性が高いことが報告され⁹⁾、さらに術中エンドトキシン値と予後との関係を調べてみると、無肝期終了時に血中エンドトキシン値が上昇していた症例では、術後1ヶ月以内の死亡率が高いことを報告している¹⁸⁾。同様の結果は動物実験にても証明されており¹⁹⁾、肝移植における無肝期終了時の高エンドトキシン血症は興味ある問題と言える。そこで、肝除神経モデルにLPSを投与することによりエンドトキシン血症を発生させ、グルタチオン濃度の変化を観察した。静脈内に投与されたLPSが結合し作用する標的細胞として、血小板、顆粒球、肝細胞、リンパ球、赤血球、マクロファージ、単球などがある²⁰⁾。LPSは静脈内投与後数分以内に血小板と反応し、血小板を凝集し、セロトニン、核酸、血小板因子などを放出させる。この反応によって、LPSの肝臓への運搬が促進され、80%以上のLPSが肝臓で捕捉された後クッパー細胞によって、比較的長い時間かけて分解される²¹⁾。ショック状態時、肝臓における過酸化脂質が蓄積され、この障害の発生にフリーラジカルが関与しており^{22,23)}、このようなショック時に、生体に存在する最大の活性酸素の消去剤であるグルタチオンが消費されると報告されている^{24,27)}。従って、グルタチオンはエンドトキシンが引き起こす障害を防止する重要な物質と言える。今回の実験では、

LPSを投与することにより、神経支配のある肝臓が存在する場合は、血中、肝臓、腎臓、および副腎のグルタチオン濃度は低下したが、肝除神経により逆にこれらグルタチオン濃度は増加した。なぜ肝除神経によりグルタチオン濃度が増加したかは不明であるが、グルタチオン代謝は神経支配とともに hormonal controlによって行われていると報告されている⁹⁾。除神経により hormonal controlが主となった場合、すなわち肝移植時においては、高エンドトキシン血症という負荷がかかると、hormonal controlによる過剰反応が起こり、グルタチオンの分泌が亢進されたものとも考えられる。

興味深いことに、肝障害の指標とされるALT値は、肝除神経エンドトキシンモデルにおいてその上昇が抑制された。この現象は、除神経が肝庇護に結びついていることを示唆している。肝除神経によりLPS投与でグルタチオン濃度が逆に上昇したことを考え合わせると、この現象は説明できるかもしれない。しかし、ALT値の評価のみで除神経が肝庇護に結びついていると考えるのは早計であり、更なる検討が必要である。

結 語

肝除神経により肝臓のみならず血清中、腎臓、および副腎のグルタチオン濃度は減少した。しかし、lipopolysaccharideを投与することにより、これらの臓器におけるグルタチオン濃度は増加し、神経支配のある肝臓とは逆の反応を示した。このことは、肝除神経によりグルタチオンのhomeostasisは破綻するものの、高エンドトキシン血症の際には、過剰な hormonal controlによりグルタチオン代謝が制御されていると考えられた。

この実験は、山口大学医学部動物実験委員会の審査を受け、「山口大学医学部動物実験指針」、「動物の保護及び保管に関する法律」（法律第105号）及び「実験動物の飼養及び保管に関する基準」（総理府告示第6号）の規制に基づいて行った。

本研究の一部は、文部省科学研究費補助金基盤研究C（2）課題番号08671447の研究費で行った。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました山口大学医学部外科学第二講座、岡 正朗教授、鈴木 敏前教授に深謝いたします。また、本研究に際し、終始直接御指導いただきました西田峰勝博士、ならびに教室員各位に心より謝意を表します。

引用文献

- 1) Kahn D, Esquivel CO, Makowka L, Madrigal-Torres M, Yunis E, Iwatsuki S, Starzl TE. Causes of death after liver transplantation in children treated with cyclosporine and steroids. *Clin Transplantation* 1989; **3**:150-155
- 2) Kalayoglu M, Hoffmann RM, D'Alessandro AM, Pirsch JD, Sollinger HW, Belzer FO. Results of extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Transplantation Proceedings* 1989; **21**:3487-3488
- 3) Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE. Extended preservation of human liver graft with UW solution. *JAMA* 1989; **261**:711-714
- 4) Yokoyama I, Todo S, Miyata T, Selby R, Tzakis AG, Starzl TE. Endotoxemia and human liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1989; **21**:3833-3841
- 5) Higashi T, Tateishi N, Naruse A, Sakamoto Y. A novel physiological role of liver glutathione as a reservoir of L-cysteine. *J Biochem* 1977; **82**:117-124
- 6) Cho EIS, Sahyoun N, Stegick LD. Tissue glutathione as a cyst(e)ine reservoir during fasting and refeeding of rats. *J Nutr* 1981; **111**:914-922
- 7) Tateishi N, Higashi T, Naruse A, Nakashima K, Shiozaki H, Sakamoto Y. Rat liver glutathione: Possible role as a reservoir of cysteine. *J Nutr* 1977; **107**: 51-60
- 8) Lauterburg BH, Adams JD, Mitchell JR. Hepatic glutathione homeostasis in the rat: efflux accounts for glutathione turnover. *Hepatology* 1984; **4**:586-590
- 9) Haussinger D, Stehle T, Gerok W, Sies H.

- Perivascular nerve stimulation and phenylephrine responses in rat liver. Metabolic effects, Ca²⁺ and K⁺ fluxes. *Eur J Biochem* 1987; **163**:197-203
- 10) Hartmann H, Beckh K, Jungermann K. Direct control of glycogen metabolism in the perfused rat liver by the sympathetic innervation. *Eur J Biochem* 1982; **123**:521-526
- 11) Beckh K, Hartmann H, Jungermann K, Scholz R. Regulation of oxygen consumption in perfused rat liver: decrease by alpha-sympathetic nerve stimulation and increase by the alpha-agonist phenylephrine. *Pflugers Arch* 1984; **401**:104-106
- 12) Hiraki S, Nishida M, Takao K, Oka M, Suzuki T. Effects of hepatic denervation on ischemia-reperfusion injury in dogs. *Transplantation Proceedings* 1996; **28**:1275-1278
- 13) Holmin T, Ekelund M, Kullendorff C-M, Lindfeldt J. A microsurgical method for denervation of the liver in the rat. *Eur Surg Res* 1984; **16**:288-293
- 14) Lauth WW, Carroll AM. Evaluation of topical phenol as a means of producing autonomic denervation of the liver. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; **62**: 849-853
- 15) Reed DJ, Babson JR, Beatty PW, Brodie AE, Ellis WW, Potter DW. High-performance liquid chromatography analysis of nanomole levels of glutathione, glutathione disulfide, and related thiols and disulfides. *Anal Biochem* 1980; **106**: 55-62
- 16) Meister A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem* 1994; **269**: 9397-9400
- 17) Miyata T, Yokoyama I, Todo S, Tzakis A, Selby R, Starzl TE. Endotoxemia, pulmonary complications, and thrombocytopenia in liver transplantation. *Lancet* 1989; **2**: 189-191
- 18) Fugger R, Hamilton G, Steininger R, Mirza D, Schulz F, Muhlbacher F. Intraoperative estimation of endotoxin, TNF α , and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection. *Transplantation* 1991; **52**: 302-306
- 19) Miyata T, Todo S, Imventarza O, Ueda Y, Furukawa H, Starzl TE. Endogenous Endotoxemia during orthotopic liver transplantation in dogs. *Transplantation Proceedings* 1989; **21**: 3861-3862
- 20) Morrison DC, Ulevitch RJ. The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol* 1978; **93**:527-617
- 21) Yokochi T, Inoue Y, Yokoo J, Kimura Y, Kato N. Retention of bacterial lipopolysaccharide at the site of subcutaneous injection. *Infect Immun* 1989; **57**:1786-1791
- 22) 守田敏洋ほか；ショック時の臓器過酸化脂質の変化とその意義-2.エンドトキシンショック時の肝臓過酸化脂質とSOD活性, 麻酔 1980; **30**:281-284
- 23) Ogawa R, Morita T, Kunimoto F, Fujita T. Changes in hepatic lipoperoxide concentration in endotoxemic rats. *Circulatory Shock* 1982; **9**:369-374
- 24) 山田晴彦, 還元型グルタチオンの抗ショック作用-Traumatic shock rat の生存率および代謝に及ぼす影響-. 麻酔 1980;**26**:640-645
- 25) 小川龍, ショック・DIC. 日本臨床 1988;**46**: 2196-2202
- 26) Bragt PC, Bonta IL. Oxidant stress during inflammation: anti-inflammatory effects of antioxidants. *Agents and Actions* 1980; **10**:536-539
- 27) Reichard SM, Bailey NM, Galvin Jr MJ. Alteration in tissue glutathione levels following traumatic shock. *Advances in Shock Research* 1981; **5**:37-45

Effects of Hepatic Denervation on Glutathione Homeostasis after Lipopolysaccharide Addition in Rats.

Koichiro TAKAO

*Department of Surgery II, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

The tripeptide glutathione (GSH) is an important nonprotein thiol that plays multiple critical functional roles, and is a scavenger of superoxide in cells. Hepatic transport of glutathione is an essential process in the interorgan homeostasis of GSH. Hepatocellular GSH is available to other extrahepatic organs. The present study examined the effects of hepatic nerve on GSH homeostasis after lipopolysaccharide (LPS) addition. A systemic depletion of GSH was observed in a denervated liver model compared with normal liver. Of particular interest was the observation that GSH was significantly decreased in the adrenal gland. This result exhibited that hepatic denervation diminished GSH concentration in other organs, resulting in these organs being vulnerable to the effects of active oxygen species. GSH concentration following LPS addition was significantly decreased in the normal liver. In contrast, LPS augmented the GSH concentrations in these organs in the denervated liver. These results were not yet sufficient to conclude whether the effects of hepatic denervation were favorable. However, it can be concluded that hepatic denervation causes the collapse of GSH homeostasis.