

Title	The Effect of Fructose on the Cellular Content of Adenine Nucleotides in the Perfused Rat Liver
Author(s)	西, 敏夫
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/36916
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	にし 西	とし 敏	お 夫
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8957	号
学位授与の日付	平成2年2月2日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	The Effect of Fructose on the Cellular Content of Adenine Nucleotides in the Perfused Rat Liver (灌流肝における細胞内アデニンヌクレオチド量におよぼすフルクトースの影響)		
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞		
	(副査) 教授 田川 邦夫 教授 岡田 正		

論文内容の要旨

(目 的)

フルクトースは、術後の完全静脈栄養（以下TPN）の糖質源として広く使用されており、その利点として術後の血糖管理が容易になり、グルコースより速く代謝され窒素平衡が改善される、などの報告が数多くみられる。しかし、フルクトースの大量投与により肝のATPが減少し、その結果蛋白合成が抑制され、また血中尿酸値の上昇も起こることが報告されている。本研究では、ラット灌流肝を使って、フルクトース投与によるATP減少の機序を明らかにし、TPNにおけるフルクトース投与の安全性を検討した。

(方 法)

24時間絶食させた体重200-250gの雄SDラットを用いペントバルビタール麻酔下に単離肝灌流を行い、流入出側にクラーク型の酸素電極を装置した。前灌流を30分間行った後、フルクトースを灌流液に加えて一定時間の灌流後、凍結固定し、凍結乾燥した。過塩素酸抽出とKOHによる中和を行い、定量に供した。アデニンヌクレオチド、アデノシン、およびIMPはHPLC法にて測定した。フルクトース1-リン酸は酵素法で、リン酸は比色定量法にて測定した。灌流液中のイノシン、ヒポキサンチン、キサンチン、尿酸は2分毎に灌流液を採取し、HPLC法にて測定した。

(成 績)

フルクトース投与20分後の肝アデニンヌクレオチドの変化は、フルクトース2mM以下ではATPの低下は認められなかった。3mM、5mMで有意に低下し、ATPは約 $1.5 \mu\text{mol/g liver}$ とコントロール群の約50%になった。ADP、AMPはコントロール群とほとんど差がなかった。フルクトース

1-リン酸は投与フルクトース濃度と共に増加した。フルクトース投与時の酸素吸収を測定すると、0.5, 1, 2 mM, 投与では酸素吸収が増加した後、一定レベルに落ち着いた。3, 5 mM 投与では急激に酸素吸収が上昇するが、一過性の酸素吸収の抑制が認められ、その後徐々に回復し、コントロールのレベルに戻った。5 mM フルクトース投与時の無機リン酸濃度は急激に低下し、6分後では、1.4 mM と最低値になり、その後回復してきた。2 mM フルクトース投与では無機リン酸は2.3 mM 以下になることはなかった。

フルクトース 5 mM 投与時のアデニンヌクレオチドの経時変化を調べてみると、酸素吸収の抑制が始まるまでは総アデニンヌクレオチド量の変化はなかったが、その後減少し、6分後に最低となり、その後はほとんど変化しなかった。ATPは6分後まで減少し、その後徐々に回復してきた。肝のIMPとアデノシンの経時変化では、IMPは5 mM フルクトース投与により急激に増加し、6分後に最大となり、その後徐々に低下して20分後にはほとんど前値に戻った。一方、アデノシンはほとんど一定であった。灌流液中のプリン分解産物を測定すると、アデニンヌクレオチドの減少に一致してイノシン、ヒポキサンチン、キサンチン、尿素が上昇し始め、約8分で最大になった。その後減少し、20分後にはコントロールのレベルまで戻った。キサンチンオキシダーゼの阻害剤であるアロプリノールを灌流液に加えて灌流を行ったところ、総アデニンヌクレオチドの減少量が灌流液中のプリン分解産物の量にほぼ一致した。

(総括)

- 1) ラット灌流肝を用いて、フルクトース投与の肝アデニンヌクレオチドにおよぼす影響を検討した。
- 2) 2 mM 以下のフルクトース投与ではATPの低下及び酸素吸収の抑制は起こらなかった。フルクトース 3, 5 mM 投与ではATPの減少が起こり、それに伴って灌流液中にプリン分解産物が増加した。
- 3) フルクトース負荷によりフルクトース1-リン酸が蓄積し無機リン酸レベルの低下が起こり、酸化的リン酸化反応が抑制された。またリン酸の低下によってAMPデアミナーゼが活性化され、その結果アデニンヌクレオチドはIMPの経路を通して分解がすすみ、ATPレベルの低下が起こると考えられた。
- 4) 以上より、術後糖質源としてフルクトースの配合剤を使用したときの血中フルクトース濃度はたかだか0.8 mM 程度であり、この濃度ではATP減少も尿酸の上昇も起こることなく、安全に投与できるものと考えられた。

論文の審査結果の要旨

本研究は、単離灌流肝を用いてフルクトース投与による肝ATP減少の機序を検討したものである。フルクトース投与によりATPが減少するのは3 mM 以上の時であり、2 mM 以下では変化がなかった。3 mM 以上の投与ではリン酸の低下によりミトコンドリアの酸化的リン酸化反応が抑制され、ア

デニンヌクレオチドはIMPの経路を通過して分解が進むことが判明した。また減少した総アデニンヌクレオチドが灌流液中のプリン分解産物として回収されることも示された。これらの知見により、術後輸液としてフルクトース投与の安全性が確認された。本論文は学位論文としての価値あるものと認める。