

Title	ラット摘出腓灌流系における遊離オレイン酸投与による腓障害に関する研究
Author(s)	山崎, 雄一郎
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37384">https://hdl.handle.net/11094/37384</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	やま さき ゆう いち ろう 山 崎 雄 一 郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 9 6 0 4 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 14 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	ラット摘出膵灌流系における遊離オレイン酸投与による膵障害に 関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 垂井清一郎 (副査) 教授 森 武貞 教授 矢内原千鶴子

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

I型及びV型高脂血症に急性膵炎が合併しやすいことは古くからよく知られている。その発生機序としては、血中に増加したトリグリセライドが膵内の毛細血管内で高濃度のリパーゼにより水解され、その結果局所に発生した大量の遊離脂肪酸が毛細血管や膵腺房細胞を障害し膵炎を惹起させるという Havel の仮説が最も有力である。その後 Saharia らはイヌの摘出膵灌流標本を用いた実験において、脂肪酸のひとつであるオレイン酸が膵障害を惹起することを証明した。しかしながら、遊離脂肪酸はアルブミンと結合することが知られており、彼らの実験系では灌流液の浸透圧を保持する目的で血清アルブミンが加えられていることから、彼らの実験ではアルブミンと結合していない遊離脂肪酸あるいはアルブミンと結合した遊離脂肪酸のいずれが膵障害を惹起したのか明らかにされていない。本研究では、アルブミンを含まない膵灌流標本を用いて、アルブミンと結合していない脂肪酸の膵へおよぼす効果を検討し、更にアルブミンが遊離脂肪酸による膵障害におよぼす影響も検討した。

#### (方 法)

体重280-350 g の Wistar 系雄性ラットを24時間絶食させた後、ペントバルビタール麻酔下に菅野らの方法に従い十二指腸と共に膵臓を摘出し、膵灌流標本を作成した。灌流液として、浸透圧を保持するための5%デキストランT-70を含む modified Krebs-Henseleit solution を用い、腹腔動脈と上腸間膜動脈から毎分2 mlの流速で流入させ、門脈より流出させた。標本を安定させるため20分間の basal period の後に15, 30, 60, 90, 120nmol/mlのオレイン酸を1時間灌流した。また、90nmol/mlのオレイン酸と共に0.2 g/dlおよび0.02 g/dlの牛血清アルブミン(以下BSA)を1時間灌流した。さら

に灌流終了後に灌流標本の細胞障害部位を検討するため、Belinsky らの方法に従い trypan blue 染色を行なった。

#### (成 績)

##### 1) 門脈流出液におよぼすオレイン酸の効果

各濃度のオレイン酸灌流により、門脈流出液量は90nmol/mlまでは濃度依存性に経時的な減少を認め、90nmol/ml群と120nmol/ml群の間には有意な差を認められなかった。門脈流出液のアミラーゼ活性濃度(% of basal)は、オレイン酸灌流開始後15分間は90nmol/mlまで濃度依存性に増大した。灌流液のみ80分間灌流させたコントロール群では門脈流出液量の減少はほとんどみられず、アミラーゼ活性濃度の変動もみられなかった。

##### 2) 90nmol/ml群のオレイン酸灌流により惹起される門脈流出液の変化に対するBSAの影響

門脈流出液量の減少は、灌流液中へ0.02g/dlとなるBSAを添加することにより約 $\frac{1}{2}$ に抑制され、0.2g/dlとなるBSAを添加することにより完全に抑制された。門脈流出液中のアミラーゼ活性濃度の増大は、BSA 0.02g/dlおよび0.2g/dlの添加により共に完全に抑制された。

##### 3) 摘出脾灌流標本の組織学的検討

90nmol/ml群のオレイン酸を1時間灌流された脾は、肉眼的にも組織学的にも間質に著明な浮腫が認められた。Trypan blueにより細動脈およびその近傍の腺房細胞が著明に染色され、それらの細胞の障害が示された。一方コントロール群の脾には浮腫はまったくみられず、細動脈およびその近傍の腺房細胞はtrypan blueに染色されなかった。

90nmol/ml群のオレイン酸と共に0.2g/dlのBSAを灌流した脾には浮腫はまったく認められず、細動脈およびその近傍の腺房細胞はtrypan blueに染色されなかった。一方同濃度のオレイン酸に0.02g/dlのBSAを添加して灌流した脾には軽度の間質の浮腫を認め、細動脈壁の細胞のみtrypan blueに染色された。

#### (総 括)

ラット摘出脾灌流標本において、アルブミンと結合していない遊離脂肪酸が脾の細動脈壁の細胞やその近傍の腺房細胞を障害し、その結果脾浮腫およびアミラーゼ放出を惹起することを明らかにした。このことから、遊離脂肪酸が脾においてアルブミンの遊離脂肪酸に対する結合能を超えて産生された時、遊離脂肪酸が脾炎の病因に関与することが示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、脾においてアルブミンの遊離脂肪酸に対する結合能を超えて脂肪酸が産生される時、遊離脂肪酸が脾炎の原因となりうるか否かを検討したものである。すなわち、灌流液中にアルブミンを含まないラット摘出脾灌流標本を用いて遊離オレイン酸の脾へおよぼす効果を検討し、更にアルブミンの遊離オレイン酸による脾障害におよぼす影響も検討した。その結果、アルブミンと結合していない遊離オ

レイン酸が膵の細動脈壁の細胞やその近傍の腺房細胞を障害し、膵浮腫およびアミラーゼ放出を惹起すること、またオレイン酸による膵障害はアルブミンの存在によって防止されることが明らかとなった。この結果は高脂血症に合併する膵炎の機序を解明する上において重要な知見を加えた点で有意義であり、学位に値すると考えられる。