The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Intravenous administration of nucleosides and a nucleotide mixture diminishes intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition
Author(s)	飯島, 正平
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38728
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 68 】

氏　　名	飯　島　正　平（いいじま　しょうへい）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　10990　号
学位授与年月日	平成 5 年 12 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Intravenous administration of nucleosides and a nucleotide mixture diminishes intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition. **(静脈栄養に伴う小腸粘膜萎縮に対する核酸成分製剤の萎縮抑制効果について)**
論文審査委員	(主査) 教授　森　武貞 (副査) 教授　鎌田　武信　　教授　岡田　正

論文内容の要旨

[目　的]

完全静脈栄養法（TPN）はその普及とともに，いろいろな問題点が明らかとなってきている。粘膜萎縮はその一つで，機能的・形態的破綻により消化吸収不全や粘膜防御機構の障害などが指摘されている。核酸合成は de novo 合成系と salvage 合成系が相補的に働いているが，salvage 系がはるかに優位で，かつ優先し，エネルギー消費からも有利な経路である。従来の TPN では核酸は供給されないため，肝での核酸プールは減少すると考えられ，さらに，小腸では de novo 合成は限界があるため，TPN 施行中の粘膜増殖に対して，salvage 基質の投与が有効である可能性がある。そこで，TPN に核酸を補う目的で開発された核酸成分製剤（OG-VI）を用い，小腸粘膜萎縮に対する影響を増殖能から検討した。

[方法ならびに成績]

核酸成分製剤の OG-VI はシチジン，ウリジン，チミジン，イノシン，グアニル酸ナトリウムを 4：3：1：4：4 の割合で含む組織液である。

A　TPN にみられる粘膜萎縮に対する実験

①　グルタミンとの比較実験

（方法）ラットに TPN ルートを作成し，TPN 対照群，OG-VI 群，グルタミン群，OG-VI＋グルタミン群の 4 群に分け，輸液栄養管理（252Kcal/kg/day，1.78g 窒素/kg/day）を行った。OG-VI は2.5㎖/kg/day を投与，グルタミンはアラニルグルタミンとして1.28%溶液とした。TPN 8 日目に空腸と回腸を採取し，組織学的検索，空腸と回腸の全体湿重量，粘膜湿重量，粘膜の蛋白量および DNA・RNA 量，二糖類分解酵素活性（maltase, sucrase）を測定した。さらに，空腸を proliferating cell nuclear antigen（PCNA）染色し，腺窩での陽性細胞率を算出した。

（成績）OG-VI 投与によって，空腸では全体および粘膜湿重量，DNA 量，絨毛高はいずれも有意に増加，蛋白，RNA量は増加傾向，また，回腸では粘膜湿重量，蛋白量は有意に増加，全体重量は増加傾向を示した。グルタミン

投与では投与濃度が低いこともあり，回腸における絨毛高以外は効果的な成績が得られなかった。OG-VI とグルタミンを併用すると．空腸での maltase 活性は有意に増加し，sucrase 活性は増加傾向を示し，両者の併用は刷子縁膜酵素の活性発現に有効と考えられた。PCNA 陽性細胞率は OG-VI を投与した二群で高く，増殖能の向上をみたが，グルタミンでは変化がなかった。以上より OG-VI は増殖能を向上させることにより TPN にみられる粘膜萎縮の進行を抑制すると結論された。

② 経口摂食と TPN との比較実験

（方法）ラットに TPN ルートを作成し，標準飼料自由摂取・TPN 単独・TPN+OG-Ⅵの 3 群に分けた。1 週間の栄養管理後，Bromodeoxy Uridine（BrdU）20mg/kgを静注し，1 時間後の空腸における標準率を算定した。さらに，刷子縁膜酵素 Diamine oxidase（DAO）活性を空・回腸粘膜，血漿中で測定した。

（成績）BrdU 標準率は TPN で減少し，粘膜細胞増殖能の低下が明かであった。しかし，OG-Ⅵ投与で BrdU 標識率は摂食時の値まで上昇し，増殖能の改善をみた。DAO 活性は粘膜，血漿中ともに TPN で有意に低下した。しかし，OG-Ⅵ投与で粘膜 DAO 活性は回復したが，血漿中ではこれを把握できなかった。

B 大量小腸切除後の残存腸管の代償性に対する実験

（方法）ラットに80％小腸切除（空腸温存）と TPN ルートを作成，TPN で術後栄養管理を行い，OG-Ⅵ投与が粘膜代償能に及ぼす影響を検討した。術前，術後 4，7，14日目に残存空腸を採取し，各粘膜指標を測定した。

（成績）各指標とも術後低下し，7 日目（RNA 量は 4 日目）に最低となり，14日目には増加していた。OG-Ⅵ投与で術後の指標の低下が抑制され，7 日目には全体・粘膜湿重量，蛋白量および DNA・RNA 量は有意に低下が抑制された。14日目には各指標とも両群間に差がなかった。OG-Ⅵは切除早期における粘膜萎縮を抑制することで，初期の代償過程を促進したが，代償総量には影響を及ぼさないと考えられた。

［総 括］

ラットを用いて，TPN にみられる萎縮粘膜に対する核酸成分製剤 OG-Ⅵの増殖促進効果を検討した。TPN では増殖能が低下していたが，OG-Ⅵ投与にて低下した増殖能が回復し，各粘膜指標は低濃度グルタミン投与よりも特に空腸で改善することが確認された。また，細胞分化には OG-Ⅵとグルタミンの併用が必要である可能性が示唆された。さらに，OG-Ⅵは大量小腸切除時にも早期の代償過程を促進した。以上から，外因性プリン・ピリミジンの TPN 投与は小腸粘膜の低下した増殖能を改善し，粘膜の萎縮抑制に有効であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，total parenteral nutrition（TPN）の際にみられる小腸粘膜萎縮が核酸成分製剤（OG-Ⅵ）を投与することにより抑制されることを示し，その機序を検討したものである。TPN 時の腺窩細胞の増殖活性は経口摂取時に比べて低下していたが，OG-Ⅵの添加にて摂食レベルまで回復することが判明した。これは，細胞回転の速い粘膜細胞では TPN 時に十分な核酸基質が供給されず，増殖活性維持のために核酸基質の外部からの供給が不可欠のためと考えられる。また，大量小腸切除後に静脈栄養管理を施行すると，内因性核酸基質が不足する術後早期の急性期に粘膜萎縮が最大となり，OG-Ⅵの添加はこの時期の萎縮を抑制した。術後回復安定期においては，内因性に十分な基質が供給されるため，OG-Ⅵの投与効果は消失した。これらの知見は，TPN 時における核酸投与の有効性を裏付け，その投与方法に貴重な示唆を与えるものであって，学位に価する業績と考える。