



Title	Effects of cyclic and continuous parenteral nutrition on albumin gene transcription in rat liver
Author(s)	森本, 卓
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40905">https://hdl.handle.net/11094/40905</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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	もり 森 もと 本 たかし 領
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 3 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 7 月 7 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	Effects of cyclic and continuous parenteral nutrition on albumin gene transcription in rat liver (間歇および持続経静脈高カロリー栄養がラット肝のアルブミン転写機構へ及ぼす影響について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門田 守人 (副査) 教 授 岡田 正 教 授 谷口 直之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

近年の分子生物学的手法の進歩により、アルブミン産生の遺伝子レベルでの制御が解析されてきた。その結果、生体に侵襲等が加わりアルブミン産生が down-regulate される際アルブミン産生量の減少は mRNA レベルに比例して変化しており、そのレベルは転写レベルで調節されていることがわかつてきた。アルブミン遺伝子の転写制御には複数の核内因子 (C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$ , DBP 等) が関与することがわかつてきる。炎症や肝再生時にはアルブミン mRNA の低下に先行していくつかの核内因子が変化しアルブミン産生が遺伝子転写レベルで down-regulate されていることを報告した。さらに持続中心経静脈栄養によりアルブミン mRNA レベルが減少しおよびその発現を制御している核内因子の mRNA の変化が見られ、アルブミンの産生低下が起こっていることを報告した。アルブミン産生の制御に重要な役割を果たす核内因子の一つである DBP (D 部位結合蛋白) には強い日内リズムがみられる。そこで持続的な栄養の投与が生体の日内リズムに何らかの影響を与える、アルブミンの産生低下の一因になっているのではないかと考え、より経口摂取のリズムに近いと考えられる12時間おきの間歇投与のラット中心静脈栄養モデルを作製し高カロリー輸液の投与リズムのアルブミン遺伝子転写に及ぼす影響を検討した。

#### [方法ならびに成績]

7 週齢雄性ドンリュウラット ( $n=15$ ) を 3 群に分け標準ラット食自由摂食群 (コントロール群), 持続的中心経静脈栄養群 (持続群), 間歇的中心経静脈栄養群 (間歇群) とした。経静脈栄養はネンブタール麻酔下にカテーテルを右頸静脈より挿入し、標準中心静脈栄養メニュー (250 Kcal/Kg/day, 1.78 g/Kg/day) を投与した。持続群には標準メニューを24時間持続的に投与した。間歇群は同メニューを 1 日当たりの投与量が持続群と同じになるよう倍の速度でラットの摂食パターンに合わせて、午後 8 時から午前 8 時までの12時間で投与した。7 日間これを維持した後、日内リズムを持つ DBP 発現が最高となる午後10時に犠死せしめ肝および血清を採取した。血中アルブミン値は BCG 法にて、アルブミン、核内因子である C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$ , DBP mRNA レベルをノーザンプロット法にて測定した。さらに DBP 蛋白レベルをウエスタンプロット法にて、D 部位結合総蛋白量をゲルシフトアッセイ法にて測定した。血中アルブミ

ン値はコントロール群の $44 \pm 3$  g/Lに対し持続群が $31 \pm 2$  g/L、間歇群が $33 \pm 3$  g/Lと両群ともコントロール群より減少し両群間に差はみられなかった。しかしアルブミン、DBPmRNA レベルは持続群ではコントロール群を1.0とすると、それぞれ間歇群は $0.76 \pm 0.13$ ,  $1.07 \pm 0.17$ 持続群は $0.62 \pm 0.07$ ,  $0.6 \pm 0.07$ と間歇群の方は持続群に比して多く発現しておりコントロール群からの変化は少なかった。C/EBP $\beta$ （負の調節因子）は間歇群（ $1.19 \pm 0.31$ ）より持続群（ $1.81 \pm 0.33$ ）の方が多く発現していた。C/EBP $\alpha$ は両群に差はみられなかった。また DBP 蛋白レベル、D 部位結合蛋白量も DBPmRNA レベルと同様に持続群より間歇群の方が高くコントロール群との差はなかった。

#### [総括]

アルブミン産生を制御している遺伝子レベルでの解析により、中心経静脈栄養を行う場合持続投与より間歇投与の方がアルブミン産生の制御の観点からは有利である事がわかった。両投与法が血中アルブミンレベルに差がでなかつた原因として、時間当たりの投与量が両群で異なるための血中での希釈の効果がその一因と考えられる。アルブミン産生に関与する核内因子 DBP に強い日内リズムがあること、他の核内因子である C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$  の発現制御にもインスリンが関与すると言われており、持続投与がこれらのホルモンや核内因子の日内リズムを消失させアルブミンの産生の減少を引き起こしていると考えられる。間歇投与は正常時の摂食パターンとは完全に一致しないもののこれらの日内リズムの回復に寄与していると考えられる。したがって経静脈栄養を行う場合はアルブミン産生の観点からは持続投与より間歇投与の方がより生理的であり、有利であると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は経静脈高カロリー栄養の投与方法を変えることによりアルブミン合成が変化することを分子生物学的手法を用いて解析したものである。

ラットに経静脈高カロリー栄養を持続的に1週間行った場合、アルブミン遺伝子の発現が著明に減少すること、また、この減少は経静脈高カロリー栄養を間歇的に行うことによって回復すること初めてを見出した。さらに、これらの変化は転写機構におけるアルブミンのプロモーターの D 領域に結合する核内蛋白 DBP, C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$  の変化、とくに日内リズムを持つ DBP の mRNA レベル、蛋白レベルと相関することを示した。この知見は臨床においても持続投与よりも日内リズムを考慮した間歇投与の方がアルブミン合成においては有利である可能性を示すもので、学位に値するものと考える。