The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Alanyl-glutamine-supplemented Parenteral Nutrition Increases Luminal Mucus Gel and Decreases Permeability in the Rat Small Intestine
Author(s)	Khan, Jesmine
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41607
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

氏　　名	Khan（カーン）　Jesmine（ジャスミン）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　14526　号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Alanyl-glutamine-supplemented Parenteral Nutrition Increases Luminal Mucus Gel and Decreases Permeability in the Rat Small Intestine （アラニルーグルタミンの投与により，ラット小腸内腔の粘膜が増加し，腸管透過性が減少する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　岡田　正 （副査） 教　授　宮崎　純一　　教　授　清野　宏

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

小腸の粘膜上皮を隈なく覆っている粘液は高分子物質の腸管透過性を抑制し，更に bacteria 或いは bacterial toxin の小腸粘膜内への進入を阻止する事により腸管防御機能の一役を担っている。さて，静脈栄養法（Total Parenteral Nutrition＝TPN）は各種病態の治療において重要な役割を果たしている反面，小腸粘膜の萎縮さらには粘液層の減少をもたらし，腸管透過性を亢進させる事が問題となっている。私はこのような問題点を解決する上でアミノ酸組材の一つとしてのグルタミンに注目した。即ちグルタミンが腸管上皮細胞の主要なエネルギー源となり，また粘液層を構成する糖蛋白の合成にも重要な役割を果たしている事が知られているにもかかわらず現行の静脈栄養の組成中には全く含まれていない。そこでグルタミンをペプチドの形で加えた静脈栄養を投与し，これが小腸粘液層および腸管透過性，さらに腸管粘膜の glucosamine synthetase 活性に与える影響につき検討した。

【対象ならびに方法】

実験は体重210～230 g の雄性 Sprague-Dawley ラット30匹を3群に分かち，Ⅰ群（対照群），Ⅱ群（標準 TPN 投与群），Ⅲ群（グルタミン加 TPN 群）とした。Ⅰ群には水分および飼料を自由摂取させて飼育し，Ⅱ・Ⅲ群には完全絶食下に250Kcal／kg／day の TPN を行った。Ⅱ群の輸液組成は標準 TPN 組成即ち50％グルコース37.6 ml，10％アミノ酸剤50.0 ml，その他電解質，ビタミン，微量元素を加えて投与し，Ⅲ群にはⅡ群の組成に Alanyl-glutamine を全体の2％になるように加え，その分だけ通常のアミノ酸液量を減じ熱量・蛋白（アミノ酸）量はⅡ群と同量とした。Ⅰ～Ⅲ群の実験動物は実験開始後1週間目に十二指腸内に挿入したカテーテルより FITC-dextran750mg／kgを投与し，1時間後に開腹して門脈血を採取し，腹部大動脈より脱血屠殺した。小腸組織は管腔内容を含めてまとめ採取した。血漿は分離後，－20℃で保存し各種分析に供した。採取腸管は－25℃の条件下に15 μm の厚さの輪切り凍結切片とし，室温で乾燥させ，FITC-dextran の分布形態を蛍光顕微鏡で観察した。また同一切片を0.2％ celloidin に浸漬せしめた後 PAS 染色を施行し，粘液層の分布形態を光学顕微鏡にて観察した。また microcomputer imaging device（MCID）を用いて漿膜当たりの粘液の占める面積及び optical density を求めた。

血漿 FITC-dextran 濃度の測定は励起波長480nm，蛍光波長520mn で蛍光分光分析により行った。また粘膜の glucosamine synthetase 活性は Goodman らの方法により測定した。尚統計学的処理は ANOVA 解析によって行い

P＜0.05をもって有意とした。

【結果】

1．漿膜当たりの粘液の厚さはⅠ群：34.8±1.4μm（空腸），49.9±18.6μm（回腸）に比しⅡ群ではそれぞれ9.8±3.8μm，7.6±2.6μmと有意の低値を示し，Ⅲ群ではそれぞれ25.9±17.6μm，38.6±12.6μmとⅡ群に比べ有意の高値を示した。Ⅰ群とⅢ群の間には差を認めなかった。粘液層のoptical densityについてはⅠ群では0.61±0.06（空腸），0.61±0.09（回腸）であるに比しⅡ群ではそれぞれ0.24±0.11，0.21±0.10と有意の低値を示し，Ⅲ群ではそれぞれ0.60±0.07，0.52±0.09とⅡ群に比べ有意の高値を示した。次に漿膜あたりの絨毛表面積でみるとⅠ群の4790±169μm，3789±225μmに比し，Ⅱ群では3019±358μm，2109±358μmと有意の低値を示し，Ⅲ群では4354±126μm，3233±520μmとⅡ群に比べ有意に高値を示した。漿膜当たりの陰窩長でみるとⅠ群の1716±10μm，1635±47μmに比し，Ⅱ群では1320±220μm，1254±315μmと低値を示し，Ⅲ群では1660±377μm，1740±298μmとⅡ群に比べ有意の高値を示した。絨毛中の杯細胞数についてはⅠ群の260±16，249±9に比しⅡ群では209±23，189±35と有意の低値を示し，Ⅲ群では237±79，306±54とⅡ群に比べ回腸のみ有意の高値を示した。陰窩中の杯細胞数についてはⅠ群の175±25／mm，214±6／mmに比しⅡ群では135±22mm，152±44／mmと有意の低値を示し，Ⅲ群では172±31mm，309±4mmとⅡ群に比べ有意の高値を示した。

2．血漿FITC dextran濃度

Ⅰ群における血漿FITC dextran濃度は3.72±2.2μg／mlを示したがⅡ群では27.3±10μg／mlと有意の高値を示し，Ⅲ群では12.5±6.1μg／mlとⅠ群に比べ高値を示すものの，Ⅱ群に比べ有意の低値を示した。

3．腸管粘膜のglucosamine synthetase（GSA）活性について

Ⅰ群のGSAは0.14±0.2nmol／gm／hr（空腸），0.5±0.2nmol／gm／hr（回腸）を示し，Ⅱ群においては1.0±0.4nmol／gm／hr，0.6±0.3nmol／gm／hrを示したがⅢ群においては1.0±0.5nmol／gm／hr，1.0±0.2nmol／gm／hrと回腸においてⅠ・Ⅱ群に比べ有意の高値を示した。

【総括】

1．標準TPN群において見られた粘液層全面積，及びoptical densityの減少はグルタミン加TPNの施行により抑制された。また回腸の粘膜glucosamine synthetase活性がグルタミン加TPNにより高値を示した。

2．FITC dextran投与後の血漿濃度によって見た腸管透過性は，標準TPNの施行によって亢進を来たし，グルタミン加TPNによって抑制される事が示された。

3．以上，通常の静脈栄養の施行によって小腸粘膜上皮を覆う粘液層は減少し，腸管の透過性が亢進した。これらの変化がグルタミン加静脈栄養によって抑制され，グルタミンに小腸粘膜防御作用のある事が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は，静脈栄養（TPN）施行時に見られる小腸粘液層の減少および腸管透過性の亢進に及ぼすグルタミンの効果を，ラットを用いた実験により明らかにすることである。その結果，標準TPN群において見られた粘液層全面積およびoptical densityの減少，またFITC dextran投与後の血漿濃度によって見た腸管透過性の亢進は，グルタミン加TPNによって抑制される事が示された。本研究は腸管防御機構の重要な因子の一つと考えられる小腸粘液層の維持，またその減少に伴って起こると考えられる腸管透過性の亢進に及ぼすグルタミンの効果を明らかにした最初の研究である。本研究は，TPNに伴う腸管防御機構の変化について，そのメカニズムの解明および治療法の開発につながる重要な研究であり，学位の授与に値すると考えられる。