The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Gut Glutamine Metabolism at Different Stages of Sepsis in Rats
Author(s)	野瀬, 恵介
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44435
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　野瀬恵介（のせけいすけ）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17228　号

学位授与年月日　平成14年5月29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　Gut Glutamine Metabolism at Different Stages of Sepsis in Rats
（ラット敗血症モデルの各時期における腸管グルタミン代謝の検討）

論文審査委員　（主査）
教　授　岡田　正

（副査）
教　授　松田　暉　　教　授　門田　守人

論文内容の要旨

【目的】

敗血症によって生体は様々な血行動態および代謝の変化を引き起こすとされているが、発症からの時期により病態生理学的な反応が異なり、時間的な経過とともに当初 hyperdynamic であったものが hypodynamic な状態に変化することが知られている。一方腸管は敗血症をはじめ侵襲時において重要な役割を果たすとされているが、そのエネルギー基質としてグルタミンが注目され、腸管の構造、機能の維持に不可欠とされている。更に侵襲期における腸管グルタミン代謝が注目されているが、ラット敗血症モデルを用いた実験では腸管におけるグルタミンの取り込みは低下すると報告されている。しかしながら敗血症の各時期によるグルタミン代謝の相違に関する報告はない。今回ラット敗血症モデルを実験的に作成し、腸管におけるグルタミンの取り込みを敗血症の早期（early sepsis）と晩期（late sepsis）に分けて測定し、合わせてグルタミンを経静脈的に投与した場合における腸管グルタミンの取り込みに対する効果について検討した。

【方法】

体重 200 g から 300 g の S-D 雄性ラット 25 匹を用い、cecal ligation and puncture（以下、CLP）による敗血症モデルを作成した。則ち実験動物をペントバルビタール全身麻酔下に、外頸静脈より中心静脈静脈ルートを確保した後開腹し、盲腸を根部にて結紮の後、18 G 針により 2 回穿刺した。コントロールとして単開腹のみ施行した群を設定した。いずれも閉腹後より生理食塩水 250 ml/kg/day にて持続点滴を行った。単開腹のみのラットは 5 時間目に（Ⅰa 群、n=9）、CLP を行ったラットは 2 群に分け、5 時間目（Ⅰb 群、n=8）または 20 時間目（Ⅰc 群、n=8）にそれぞれ再開腹した。さらに別のラット 22 匹を用い、同様に 3 群に分けた後、再開腹の 4 時間前より生理食塩水の代わりに 2％アラニール・グルタミン溶液を同じ速度にて点滴を行った。それぞれⅡa 群（n=8）、Ⅱb 群（n=8）、Ⅱc 群（n=6）として対応させた。

測定項目として上腸間膜静脈の血流量（SMV blood flow）を超音波血流計を用いて測定した。また動脈血中グルタミン濃度（Gln(A)）および上腸間膜静脈血中グルタミン濃度（Gln(V)）をアミノ酸分析装置により測定し、腸管におけるグルタミンの extraction（[Gln(A)-Gln(V)]/Gln(A)）および flux（[Gln(A)-Gln(V)]×SMV blood flow）を計算した。採血後直ちに空腸粘膜を採取し、腸管粘膜のグルタミナーゼ活性を測定した。

【成績】

上腸間膜動脈の血流量は各群で差を認めなかった。動脈血中グルタミン濃度はＩｃ群でＩａ群、Ｉｂ群に比し増加していた。腸管におけるグルタミン extraction はＩａ群に比しＩｂ群で増加し、Ｉｃ群で低下していた。グルタミン flux はＩｂ群でＩｃ群に比し増加していた。またⅡｂ群ではⅡａ群およびＩｂ群に比し増加していた。腸管粘膜のグルタミナーゼ活性はＩａ群に比しＩｂ群で増加し、Ｉｃ群で低下していた。グルタミン投与による変化は認めなかった。

【総括】

1．ラット敗血症モデルにおいて、動脈血中グルタミン濃度は late sepsis において増加した。

2．腸管のグルタミン extraction は early sepsis で増加し、late sepsis で低下した。

3．腸管粘膜のグルタミナーゼ活性は early sepsis で増加し、late sepsis で低下した。

4．グルタミンの経静脈的投与により、腸管のグルタミン flux は early sepsis で増加した。

以上より、cecal ligation and puncture による敗血症モデルにおいて、early sepsis では腸管のグルタミン取り込みが亢進し、late sepsis ではその取り込みが低下すること、更に early sepsis においてはグルタミン投与により腸管におけるグルタミンの利用が亢進する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

グルタミンは腸管のエネルギー基質であるが、敗血症の異なった時期における腸管への取り込みに関する報告はない。本研究ではラット敗血症モデルにおいて、early sepsis と late sepsis における腸管へのグルタミンの取り込みの相違を検討した。さらにアラニール・グルタミンを経静脈的に投与し、early sepsis および late sepsis における腸管のグルタミンの取り込みに対する効果について検討した。

Cecal ligation and puncture によるラット敗血症モデルにおいて、腸管へのグルタミンの取り込みは対照群に比し、early sepsis 群で増加し、late sepsis 群で低下した。アラニール・グルタミンの経静脈投与により、腸管へのグルタミンの取り込みは early sepsis 群で有意に増加した。

これらの結果から、腸管におけるグルタミンの取り込みは敗血症の時期により異なることが明らかとなり、early sepsis においてグルタミン投与の効果が期待し得る可能性が示された。以上の結果は侵襲時の栄養代謝を考える上で、大きな意義を有するものであり、学位に値すると考えられる。