OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Alanyl-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition Prevents Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats
Author(s)	田附, 裕子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45271
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	田附裕子（たづけゆうこ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第18103号
学位授与年月日	平成15年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学位論文名	Alanyl-Glutamine-Supplemented Parenteral Nutrition Prevents Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats （ラット腸管虚血再灌流モデルにおいてアラニル-グルタミン輸液は腸管粘膜障害を防止する）
論文審査委員	（主査） 教授 福澤 正洋 （副査） 教授 松田 暉　教授 宮崎 純一

論文内容の要旨

【目的】

小腸の虚血再灌流（ischemia-reperfusion、I/R）障害は、小腸移植後、開心術後、敗血症性ショックなどで見られ、本障害から重症感染症、呼吸不全、多臓器不全が進行すると死亡率の高いことが知られている。従って、本病態における腸管障害を予防する薬剤の開発は臨床的に極めて重要な課題である。Glutamine（Gln）は体内のアミノ酸プールの50%を占め、腸管粘膜の主要なエネルギー源である。Glnは、静脈栄養（TPN）に伴う腸管粘膜の萎縮、化学療法や放射線治療に伴う腸管障害の防止に効果があることが知られている。しかし、虚血再灌流後の腸管障害に対するGlnの投与効果に関しては未だ十分に検討されていない。今回、私は、ラット腸管の虚血再灌流モデルにおいて、alanyl-glutamine（Ala-Gln）の腸管粘膜に及ぼす投与効果を検討した。

【方法】

体重300 gのWistar系雄性ラット（8－9週齢）を用い、以下の4群に分類した。単開腹・標準アミノ酸（SAA）投与群：sham-SAA（n＝8）、単開腹・Ala-Gln投与群：sham-Gln（n＝8）、虚血再灌流・標準アミノ酸投与群：I/R-SAA（n＝10）、虚血再灌流・Ala-Gln投与群：I/R-Gln（n＝9）。虚血再灌流モデルは上腸間膜動脈を1時間遮断後、血流を再開させ同時にTPNを開始した。各群の投与熱量（220 kcal/kg/day）および投与アミノ酸量（2.8 g nitrogen/kg/day）は一定とし、Ala-GlnにおけるGln投与量は総アミノ酸量の35%を占めた。血流再開後22時間目にFITC-dextran（750 mg/kg）を胃瘻経由で小腸内に投与した。24時間目に腸管採取、同時に門脈より採血し、各群間で腸管組織像、粘膜蛋白量、粘膜DNAおよびRNA量、腸管粘膜透過性（血漿FITC-dextran濃度）、粘膜glutaminase活性を測定した。

【結果】

組織所見では、I/R-SAA群では腸管粘膜の著名な萎縮および脱落を認めたが、I/R-Gln群ではこれらの粘膜傷害は認めず、sham-SAA、sham-Gln群とほぼ同程度に絨毛の形態は維持された。粘膜長および絨毛高は、I/R-SAA群はsham-SAA群に比し有意に低値であったが（$p<0.01$）、I/R-Gln群ではI/R-SAA群に比し有意に高値を示し（$p<0.01$）、sham-SAA群と有意差を認めなかった。I/R-SAA群における粘膜湿重量、粘膜蛋白およびDNA量はsham-SAAに

比し有意に低値であったが、I/R-Gln 群ではいずれも I/R-SAA 群に比し有意に高値を示した（$p<0.01$）。血漿 FITC-dextran 濃度は、I/R-SAA 群は sham-SAA 群に比し有意に高値を示したが（$p<0.05$）、I/R-Gln 群は I/R-SAA 群に比し有意に低値を示し（$p<0.05$）、sham-SAA 群と有意差を認めなかった。粘膜 glutaminase 活性は I/R-SAA、I/R-Gln 群で sham-SAA 群に比し有意に高値を示し、両群間では有意差を認めなかった。

【総括】

1．ラット虚血再灌流モデルにおいて、Ala-Gln 投与により、SAA 投与群で見られた腸管粘膜の組織学的障害および粘膜蛋白量および DNA 量の低下が防止された。

2．I/R-SAA 群で見られた腸管粘膜透過性の亢進は、Ala-Gln の投与により単開腹群のレベルまで低下した。

3．虚血再灌流モデルでは、I/R-SAA、I/R-Gln の両群において、粘膜 glutaminase 活性は上昇した。

以上より、ラット腸管虚血再灌流モデルにおいて Ala-Gln の投与効果が明らかとなり、本病態における Ala-Gln の臨床応用の可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

腸管虚血再灌流障害は臨床的にしばしば遭遇し、死亡率の高い重要な病態である。本論文では、ラットに腸管虚血再灌流障害モデルを作成し、グルタミン製剤（Alanyl-Glutamine、Ala-Gln）の投与効果を検討した。虚血再灌流に伴う粘膜組織の損傷は、Ala-Gln の投与により組織学的、形態学的（粘膜全長、粘膜絨毛高）、生化学的（粘膜湿重量、蛋白質量、DNA 量、RNA 量）な検討において防止された。また腸管粘膜透過性の亢進も Ala-Gln 投与により抑制された。本論文は、腸管虚血再灌流障害における Ala-Gln の投与効果を上記の様々なパラメーターから明らかにした最初の研究である。本研究は、本病態に対する治療法の開発につながる重要な研究であるといえる。以上より、本論文は学位の授与に値すると考えられる。