

Title	Glutamine prevents intestinal mucosal injury induced by cyclophosphamide in rats
Author(s)	大割, 貢
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58091
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 93 】

氏 名	お 大 割 実
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 4 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 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臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Glutamine prevents intestinal mucosal injury induced by cyclophosphamide in rats (抗癌剤(cyclophosphamide)によるラット腸管粘膜障害に対するグルタミンの投与効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福 澤 正 洋 (副査) 教 授 土 岐 祐 一 郎 教 授 下 村 伊 一 郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

抗癌剤は小児の固形腫瘍、血液疾患に対し幅広く用いられているが、その一方で副作用が問題視されている。抗癌剤の投与により腸管粘膜は特に障害を受けやすく、臨床的には腸管運動障害、下痢、bacterial translocation などが問題となり、治療中止または有効量の減少を余儀なくされる。そのため、その様な副作用を予防する薬剤の開発が重要な課題である。glutamine (Gln) は、腸管粘膜上皮細胞にとって重要な栄養源であり、侵襲からの腸管粘膜保護作用あるとされる。また、抗酸化物質である glutathione の前駆物質である。我々はこれまで、短腸症候群や腸管虚血再還流障害において Gln の腸管粘膜保護効果を示してきた。今回、cyclophosphamide(CPM) 投与に伴う腸管粘膜障害に対する経腸的 Gln の投与効果及びそのメカニズムを検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

【方法】 Wistar 雄ラットを Control 群 (A 群; n=8) : 生理食塩水 (以下生食) 腹腔内注入(i.p.) + 生食胃内注入、CPM 投与群 (B 群; n=8) : CPM 300mg/kg (i.p.) + 生食胃内注入、Gln 投与群 (C 群; n=8) : CPM 300mg/kg (i.p.) + Gln 1g/kg 胃内注入の 3 群に分類した。生食、Gln の胃内注入は 1 回とし、CPM の投与と同時に施行した。3 日目に回腸を採取し、粘膜湿重量、組織学的検査 (Villus height, Crypt depth)、粘膜蛋白量、粘膜 GSH 量を測定した。次に Gln 投与による腸管粘膜保護効果が apoptosis の抑制効果によるものなのか又は粘膜細胞の増殖能の回復効果によるものなのかを検討した。apoptosis は TUNEL 法を用いて行い、粘膜細胞の増殖は BrdU (bromodeoxyuridine) の取り込み率にて評価した。Control 群、CPM 投与群、Gln 投与群を 6 時間、12 時間、24 時間、48 時間の 4 つの時間 (各群 n = 5) に分けて評価した。また、10-villus 当たりの染色された核を集計して apoptosis index、proliferation index として評価した。

【成績】 3 日目に採取した回腸粘膜の組織像では CPM 投与群は絨毛、陰窩が著しく委縮しており、一部では絨毛の脱落をも認めた。Gln 投与群では粘膜委縮を認めなかった。粘膜湿重量、Villus height、Crypt depth、粘膜蛋白量及び粘膜 GSH 量において、CPM 投与群は Control 群と比較して有意に低値であったが、Gln 投与群では CPM 投与群と比較して有意に増加し、Control 群とほぼ同等であった。

次に各時間での apoptosis index は、apoptosis の発現の抑制効果は投与後 12 時間に始まり、48 時間まで持続した。また proliferation index では、投与後 12 時間から回復効果を認め、24 時間後まで持続した。

〔 総 括 〕

CPM 投与に伴う形態的及び機能的な回腸粘膜障害に対して Gln の投与効果が示された。Gln は腸管粘膜障害に対し、GSH の産生増加、腸管粘膜細胞増殖能の亢進、腸管粘膜細胞の apoptosis 抑制効果により腸管粘膜保護効果を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗癌剤投与に伴う腸管粘膜障害に対する経腸的GLNの投与効果及びそのメカニズムを検討した。

ラットをControl群(A群)、GLN非投与群(B群) : cyclophosphamide (以下CPM) 300mg/kg (i. p.)、GLN投与群(C群) : CPM 300mg/kg (i. p.) + GLN 1g/kg 胃内注入の3群に分類した。生食、GLNの胃内注入は1回とし、CPMの投与と同時に施行した。3日目に回腸を採取し、粘膜湿重量、組織学的検査、粘膜蛋白量、粘膜glutathione(GSH)量を測定した。またGLN投与とapoptosis及び粘膜細胞の増殖(BrdU)との関係の評価した。【結果】粘膜湿重量、組織学的検査 (Villus height, Crypt depth)、粘膜蛋白量及び粘膜GSH量のすべてにおいて、GLN投与群が非投与群に比し優位に高値を示した。粘膜細胞のapoptosisの発現はGLN投与群が非投与群に比し優位に抑制され、粘膜細胞の増殖(BrdU)は有意に亢進した。今回の研究はCPM投与に伴う腸管粘膜障害に対してGLNの投与効果が示されたもので、以上から学位の授与に値するものとする。