

氏名(本籍)	佐藤 仁(滋賀県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第426号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成15年3月27日
学位論文題目	Nutritional benefits of enteral alanylglutamine upplementation on rat small intestinal damage induced by cyclophosphamide (シクロフォスファミドによるラットの小腸粘膜障害に対するアラニルグルタミン経口投与の栄養学的有用性)

審査委員	主査 教授	柏木 厚典
	副査 教授	谷 徹
	副査 教授	堀江 稔

論文内容要旨

【目的】

グルタミンが小腸粘膜障害時における腸上皮細胞の重要なエネルギー源となることは明らかにされている。しかし、グルタミンを経口投与した場合の効果については、一定の見解が得られていない。我々は今までにシクロフォスファミドによるラット小腸粘膜障害においてアミノ酸の吸収が低下するのに対して、ジペプチドの吸収は保たれることを明かにしてきた。従って、小腸粘膜障害時ではグルタミン単独よりもアラニルグルタミンなどジペプチドの経口投与がより効率に吸収され栄養効果をもたらすのではないかとこの仮説に基づき以下の実験を行った。

【方法】

6週齢のSD系雄性ラットにシクロフォスファミド(300mg/kg)を腹腔内投与した。次に、腹腔内投与当日よりラットを3群に分け、saline群は生理食塩水0.25ml/100gBWを、Gln+Ala群は、グルタミン2.0g/kgBW、アラニン1.22g/kgBWを、Ala-Gln群はアラニルグルタミン2.973g/kgBWを、それぞれ1日1回7日間ゾンデを用いて経口投与した。3日後及び7日後に残存小腸の粘膜標本を採取し、全小腸長、粘膜湿重量、蛋白量、絨毛高、血漿中アラニン、グルタミン濃度を測定した。また、中性アミノ酸輸送担体B0及びペプチド輸送担体PepT1のmRNA発現についてノーザンブロット法にて解析した。なお、シクロフォスファミドを投与していないラットをcontrol群として比較した。

【結果】

体重は7日間を通して3群とも減少し、有意差を認めなかった。全小腸長、粘膜湿重量、絨毛高、蛋白量はsaline群と比較して、Gln+Ala群は差を認めなかったが、Ala-Gln群は3日後及び7日後に有意な増加を認めた。血漿中アラニン濃度では3日後にAla-Gln群とsaline群の間で有意差を認めた。血漿中グルタミン濃度でも3日後及び7日後とも3群間での発現に差を認めなかった。PepT1mRNAは3日後にAla-Gln群でsaline群に対しての発現の増強を認めた。

【考察】

小腸粘膜は化学療法により障害を受けやすく、高濃度の抗癌剤により栄養吸収障害や日和見感染症を生じることもある。そのため、小腸粘膜防御系において注目されているのがグルタミンである。グルタミンは小腸粘膜の重要な栄養源でもあり、腸粘膜障害時に投与することにより粘膜の成長を

促すことがわかっている。しかし、グルタミン経口投与の5-FUやメソトレキセートによる粘膜障害に対する効果に関しては否定的な報告も認められる。今回我々はシクロフォスファミドによるラット小腸粘膜障害に対するグルタミン経口投与の有効性について検討したが、その効果は懐疑的であった。その一方ではグリシルグルタミンやアラニルグルタミンの経口投与が抗癌剤を投与されている患者やラットに対して有効であるとの報告もあり、我々の抗癌剤によるラット小腸粘膜障害モデルにおいてもアラニルグルタミンは有効であった。また我々はグルタミンなどアミノ酸の輸送担体B0とアラニルグルタミンなどペプチド輸送担体PepT1のmRNA発現に関して比較検討している。シクロフォスファミド投与時、B0mRNAは変化しないが、PepT1mRNAは増強を認めた。飢餓状態や5-FUによる小腸粘膜障害時にはB0mRNAが不変もしくは減退しているのに対し、PepT1mRNAが増強することがわかっており、また以前我々の教室でもシクロフォスファミド投与時には小腸粘膜においてPepT1mRNAが増強することを明かにした。このことよりシクロフォスファミドによる小腸粘膜障害下においてPepT1mRNAが増強しているときには、グルタミン単独よりもアラニルグルタミンがグルタミンの供給源としてより容易に輸送されることが示唆されている。さらにアラニルグルタミンを投与した場合の方がアラニン+グルタミンを投与した場合よりも血漿中グルタミン濃度やアラニン濃度が上昇していることから、シクロフォスファミドにて処理したラットにおいては遊離アミノ酸よりもジペプチドの形態の方がより吸収されやすいことがわかった。

【まとめ】

今回我々は、小腸切除時や抗癌剤投与時においては、ジペプチド形態でのグルタミン経口投与がグルタミン単独経口投与よりも有効であることを明かにした。この結果は臨床の場においてもグルタミンジペプチドが小腸粘膜の障害を抑えることにより、下痢やbacterial translocationを減少させるであろうことを示唆している点で重要である。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は小腸粘膜障害時におけるグルタミン (Gln) の粘膜保護作用を、粘膜障害時におけるアミノ酸輸送系の特異性にもとづいて、ジペプチドであるアラニルグルタミン (Ala-Gln) 経口投与の有効性について検討したものである。シクロフォスファミドの経口投与にてラット小腸粘膜障害を誘発し、生理食塩水、Gln+アラニン (Ala) 混合液、Ala-Gln投与の3群にて小腸粘膜障害を検討した。経過中3群間で食事摂取量、体重に有意差はなかったが、対照群に比べてAla-Gln投与群でのみ小腸粘膜障害が有意に抑制された。シクロフォスファミド投与前、3日後、7日後に中性アミノ酸輸送担体B0及びペプチド輸送担体RepT1のmRNA発現を検討した結果、粘膜障害3日後、7日後ともにRepT1mRNA発現のみ有意に増加した。更に、3日後の血漿Ala及びGln濃度が、各々Ala-Gln液投与群でのみ高値であった。

本研究は小腸粘膜障害時におけるジペプチド形態でのGln経口投与が、アミノ酸溶液投与よりも小腸粘膜障害防止に有効であることを示した成績であり、小腸粘膜障害時の下痢やBacterial translocationの治療にその有用性を示唆するもので博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。