

## ラット短腸症候群モデルにおけるシトルリン添加中心 静脈栄養療法の有用性の検討

森下 祐次 米倉 竹夫<sup>1</sup> 山内 勝治<sup>1</sup> 八木 誠 塩崎 均  
大柳 治正

近畿大学医学部外科学教室 <sup>1</sup>近畿大学医学部附属奈良病院小児外科

### 抄 録

目的：短腸症候群では血漿シトルリンが低下する。中心静脈栄養から離脱できない短腸症候群では肝障害が進行し肝不全にいたる症例がある。そこでラット短腸モデルにシトルリン添加中心静脈栄養の有用性を検討した。対象と方法：ラットを腸管の単純切離吻合を行った吻合群，80%腸切除を行った短腸群，シトルリン群，アラニン群の4群に分け中心静脈栄養を施行した。なおシトルリン群とアラニン群では各々を1g/kg/日となるよう中心静脈栄養に添加した。7日間施行後，体重の変化，血液生化学検査，血漿アミノ酸分析，肝組織のHE染色・免疫染色，回腸絨毛高を比較検討した。結果：肝機能検査はシトルリン群ではALTのみ他の3群と比べ低値を示した。体重変化と血中尿素値は短腸群では他の3群と比べ低値を示した。血漿シトルリンは吻合群では短腸群とアラニン群に比べ高く，またシトルリン群では吻合群も含め他の3群に比べ高値を示した。さらにシトルリン群ではオルニチンは短腸群に比べ，アルギニンは他の3群に比べ有意に高値を示した。またシトルリン群では短腸群よりも肝細胞の8-ヒドロキシグアノシン染色陽性率が低く，回腸絨毛高は高かった。結論：中心静脈栄養にシトルリン添加することより短腸症候群によるシトルリンをはじめ尿素回路を構成するアミノ酸値が上昇し，さらに肝の酸化ストレスや腸管粘膜委縮も改善した。

**Key words** : シトルリン，短腸症候群，中心静脈栄養，尿素回路，酸化ストレス，肝障害

### はじめに

中心静脈栄養療法 (total parenteral nutrition : TPN) は低出生体重児や腸管大量切除症例など経腸栄養摂取困難な小児長期生存患者の多大な貢献を果たしている。しかし長期 TPN 管理を要する症例ではしばしばカテーテル感染や肝障害などの合併症が問題となる。特に肝障害は重篤な問題となることが少なくなく<sup>1</sup>，この原因としては bacterial translocation や進行性の脂肪肝などの関与が報告されている<sup>2,3</sup>。Bacterial translocation は絶飲食等により腸管粘膜が廃用性萎縮を来し腸管免疫機能が破綻することにより発生すると考えられている<sup>2</sup>。一方，脂肪肝の進行はリポ蛋白の合成・分泌低下，糖の過負荷による脂肪酸合成亢進，酸化抑制によって発生するといわれている<sup>3</sup>。しかし両者とも TPN との関連性は証明されていない。

特に長期 TPN 管理から離脱できない短腸症候群 (Short Bowel Syndrome : SBS) では，肝障害の進行により肝不全に移行する症例も少なくない。このような症例では小腸移植と同時に肝移植も必要となる。実際，小児 SBS 症例において小腸移植時に肝臓の同時移植が約50%の症例に行われている<sup>4</sup>。

最近の血漿アミノ酸分析の結果，TPN 施行患者ではシトルリンやアルギニンが低下し<sup>5</sup>，特に SBS 症例ではシトルリンやアルギニンが著しく低下していることが報告されている<sup>6</sup>。また血漿シトルリンの低下は腸管移植後の腸管不全時にも認められ，移植腸管の拒絶反応を評価する上でも有用なマーカーとされている<sup>7</sup>。実際，シトルリンは腸管においてグルタミンから合成され，その75%は腎臓でアルギニンとなることが報告されている<sup>8</sup>。

シトルリンは肝臓における尿素回路を構成するアミノ酸の1種であり，アンモニア解毒に関与してい

る。以上より我々はSBS患児では腸管におけるシトルリンの産生が低下し、これによりアルギニンの合成も低下し、尿素回路におけるアンモニアの解毒が停滞して肝障害が生じていると推測した。そこで今回、我々は短腸モデルラットを用いてシトルリン添加TPN投与を行うことによる血液中アミノ酸の変化と肝障害抑制効果の有無を検討した。

### 対象と方法

#### 1) 薬品

シトルリンは協和発酵バイオ（日本）より提供された製剤を使用した。TPN輸液に用いたネオパレン1号、ネオパレン2号は大塚製薬工業（日本）より提供された製剤を使用した。その他、試薬は市販されているものを使用した。

#### 2) 動物の準備

本実験は近畿大学動物実験倫理委員会の承認を受けて施行した。雄性Sprague-Dawleyラット7週齢(200-250g, 日本クレア：日本)を、通常ケージ内で固形飼料(CE-2日本クレア)、水道水を自由摂取させ、10日間の順化飼育を行った後に一昼夜絶食し実験に使用した。

#### 3) 中心静脈カテーテル管理

ペントバルビタール・ナトリウム(35mg/kg)の腹腔内投与による麻酔下に、右外頸静脈よりPolyethylene Tubing PE 50(内径0.58mm, 外径0.97mm: Becton, Dickinson and Company製)の先端を上大静脈へ留置し、中心静脈カテーテルとした<sup>9,10</sup>。カテーテルは頸部から皮下トンネルを作成し背側より導出し、カテーテル保護用のコイル内を通してカニューレーシーベル(スギヤマゲン製：日本)と接続した。

#### 4) 短腸モデルの作成

腹部正中切開(2cm)を加え、Treitz靭帯より肛門側約10cmの空腸から回盲部口側約10cmの回腸までを切除し(小腸80%切除)、残存小腸を6-0絹糸を用いて一層で回腸空腸端々吻合し、腹部は4-0絹糸で二層縫合にて閉腹し、小腸80%切除モデルを作成した<sup>6,11</sup>。なお回盲部口側約10cmの回腸を切断し、6-0絹糸を用いて一層で再吻合する腸切除を行わないモデルをコントロールとし用い吻合モデルとした。

#### 5) 実験プロトコール

ラットを次の4群に分けて検討した：①吻合群(吻合モデル+TPN)、②短腸群(短腸モデル+TPN)、③Cit群(短腸モデル+シトルリン添加TPN)、④Ala群(短腸モデル+アラニン添加TPN)。ラットはすべて個別に代謝ケージにいれ、絶食で下記のTPNを行った。

TPNは術後1日目まではネオパレン1号輸液を300ml/kg/day(169kcal/kg/day)で投与した<sup>12</sup>。術後2日目から吻合群、短腸群はネオパレン2号に変更し、300ml/kg/day(246kcal/kg/day)で6日

表1 中心静脈栄養剤の組成

	吻合群・短腸群	Cit群	Ala群
glucose (g/l)	175	175	175
総アミノ酸量 (g/l)	30	33.3	33.3
シトルリン (g/l)	0	3.3	0
アラニン (g/l)	2.4	2.4	5.7
オルニチン (g/l)	0	0	0
アルギニン (g/l)	3.15	3.15	3.15
総窒素量 (g)	4.7	5.2	5.2
非蛋白熱量 (kcal)	700	700	700
非蛋白熱量/N比	149	135	135

表2 シトルリン、アラニンの添加による中心静脈栄養剤におけるアミノ酸の配合変化48時間経過するも各アミノ酸の配合変化はなかった。

#### シトルリン配合変化

サンプル名	Thr	Cit	Val	Met	Ile	Leu	Phe	Trp	Lys	His	Arg
48 hr 変化率(%) (シトルリン混注 48 hr 後濃度/シトルリン混注直後濃度×100)	103.45	103.50	103.85	103.50	103.90	104.08	103.73	102.40	102.62	102.55	103.51

#### アラニン配合変化

サンプル名	Thr	Cit	Val	Met	Ile	Leu	Phe	Trp	Lys	His	Arg
48 hr 変化率(%) (アラニン混注後 48 hr 後濃度/アラニン混注直後濃度×100)	99.65		99.91	99.48	99.86	100.05	99.95	98.19	99.14	99.11	99.46

間施行した。また Cit 群はネオパレン 2 号液の 1000 ml 中にシトルリンを 1 g/kg/日になるように混注し、6 日間中心静脈栄養を行った<sup>11</sup>。また総窒素量を合わせるため、尿素回路に関係しないアミノ酸であるアラニンを Cit 群と同様にネオパレン 2 号液の 1000 ml 中に 1 g/kg/日になるように混注した。各群におけるアミノ酸量、総窒素量、非蛋白熱量等を表 1 に示す。尚、シトルリンもアラニンとも TPN 製剤に添加しても配合変化は認めなかった (表 2)。

術後 7 日目に中心静脈栄養を中止し 2 時間経過した後に、ペントバルビタール・ナトリウム (35 mg/kg) を腹腔内投与し全身麻酔後、体重測定し、術前と実験終了時の体重の差 ( $\Delta BW$ ) を算出した。その後、正中切開で再開腹後、下大静脈より採血し脱血犠死させた。

#### 6) 血液分析

採血した血液のうち 1 ml を直ちにタングステン酸 Na 硫酸 4 ml と混合し 3000 rpm、5 分間遠心分離し、上清を藤井・奥田変法でアンモニアを測定した。残りの血液は 3000 rpm、5 分間遠心分離し得られた血清を用いヒアルロン酸、総ビリルビン (T-Bil)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT) を株式会社エス・アール・エルに依頼し測定した。アミノ酸分析は血清を 6% のスルホサリチル酸を添加し、3000 rpm で 15 分間遠心分離し除タンパクし、 $-20^{\circ}\text{C}$  で保存した上清を高速液体クロマトグラフィーで測定した。

#### 7) 肝細胞・小腸 HE 染色

脱血犠死させた後、肝臓と回盲部から口側回腸約 10 cm を摘出した。摘出した肝臓の右横隔葉は 10% ホルマリン溶液にて固定し、ヘマトキシレン-エオジン染色 (HE 染色) を行い、肝細胞障害の有無を検討した。また肝細胞の酸化的 DNA 障害の指標として肝組織の 8-ヒドロキシグアノシン (8-OHdG) 染色<sup>13,14</sup> を行った。8-OHdG 染色には 10  $\mu\text{g/ml}$  に調整した抗 8-OHdG 抗体 (N45.1) を用い、VECTAS-TAIN ABC-AP Kit (Mouse IgG AK-5002) (VECTOR LABORATORIES, INC.) を用いてアルカリフォスファターゼ染色を行った。これを Vector red にて発色させ、200 倍率視野における 8-OHdG 染色陽性肝細胞数をカウントし、肝細胞の染色陽性率 (陽性肝細胞数/全肝細胞数) を求めた。

また摘出した回腸は 10% ホルマリン溶液にて固定し HE 染色施行し、回腸粘膜の絨毛高を測定した。回腸絨毛高は 100 倍視野において、粘膜筋板から絨毛先端を測微法にて測定した。

#### 8) 統計処理

血液データと  $\Delta BW$  は mean  $\pm$  SD で算出した。4

群間におけるデータの比較検討は統計処理ソフト (StatView5.0, Abacus Concepts 社) を用いて分散分析処理を行い、また多変量解析には Tukey-Kramer 法にて多重比較を行った。統計学的有意差は危険率 5% 未満をもって有意差ありと判定した。

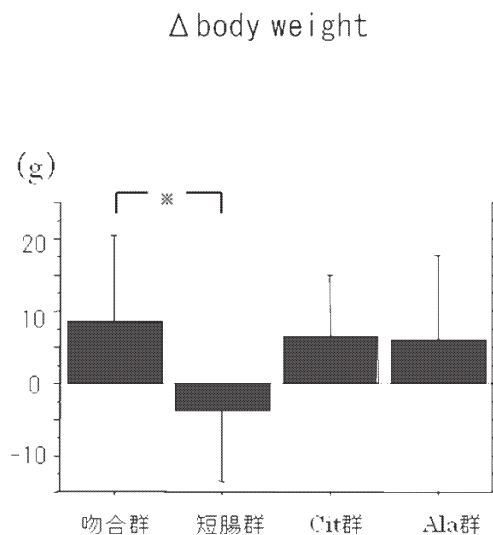
## 結 果

実験最終日まで実験を遂行できた各群のラット数をみると、吻合群は 14 例中 12 例、短腸群 19 例中 12 例、Cit 群 12 例中 12 例、Ala 群 9 例中 7 例で、実験最終日まで実験を遂行できたラットをもとに各群の比較検討を行った。

$\Delta BW$  は吻合群、Cit 群、Ala 群では増加していたが、この 3 群間に有意差はなかった。短腸群のみ体重低下が認められ、吻合群との間で有意差を認めた (図 1)。

血液検査結果をみると血清ヒアルロン酸、アンモニア、総ビリルビン、AST は 4 群間に有意差を認めなかった (表 3)。ALT は Cit 群では他 3 群より低値を示し、吻合群との間で有意に低値を示した (図 2)。血中尿素は短腸群で他の 3 群に比べ低値を示し、Cit 群とのみ有意差を認めた (図 3)。

血漿アミノ酸値のうち尿素回路を構成するシトルリン、アルギニン、オルニチン値をみると (図 4)、まずシトルリン値は短腸群と Ala 群では吻合群と比較し有意に低値を示した。一方、Cit 群は吻合群と比べても約 2 倍以上の値をとり、他の 3 群と比べ有意に高値を示した。またアルギニン値も Cit 群ではその他 3 群と比べ有意に高値を示した。オルニチン



Date=mean  $\pm$  SD, \*  $p < 0.05$

図 1 体重変化 ( $\Delta BW$ )

表3 各群における血中ヒアルロン酸, 総ビリルビン, AST, アンモニア濃度. 各群間に差はなかった.

	吻合群	短腸群	Cit群	Ala群
ヒアルロン酸 (ng/ml)	36.5±17.95	31.46±19.47	32.17±10.15	35.0±6.73
総ビリルビン (mg/dl)	0.084±0.011	0.088±0.022	0.098±0.035	0.087±0.039
AST (IU/L)	90.83±10.94	91.0±19.84	84.5±14.64	80.29±10.63
アンモニア (μg/dl)	78.67±32.39	70.73±4.86	69.92±10.98	73.86±4.53

Date=mean±SD

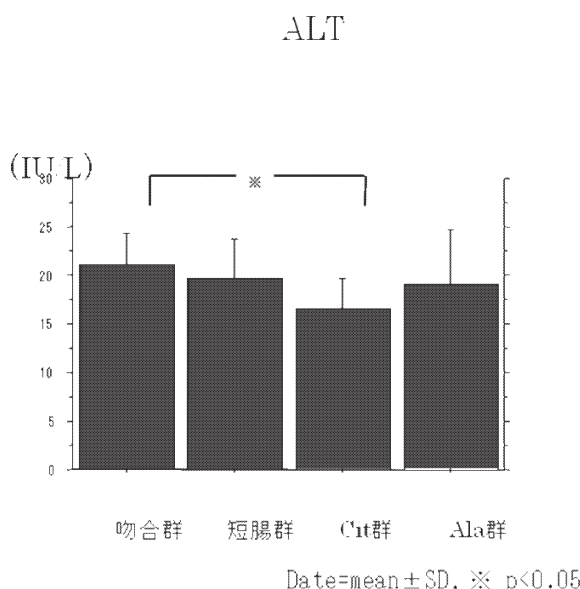


図2 血中ALT濃度  
シトルリン群は低値を示し, 吻合群との間に有意差を示した.

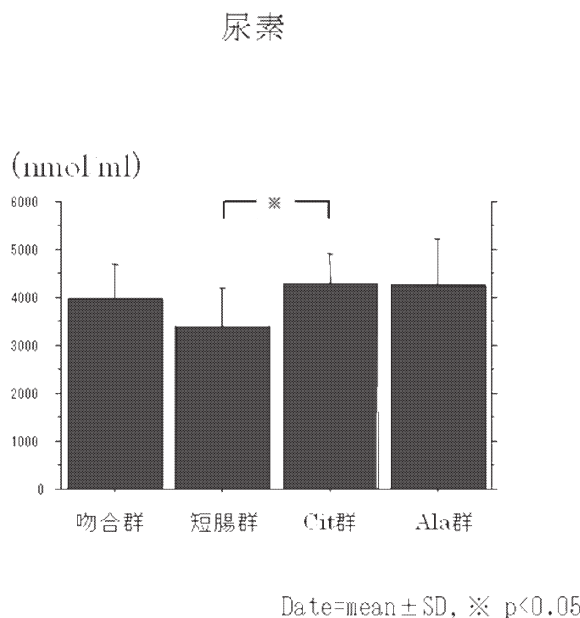


図3 血中尿素濃度  
短腸群は低値を示し, シトルリン群は短腸群に比べ有意に高値を示した.

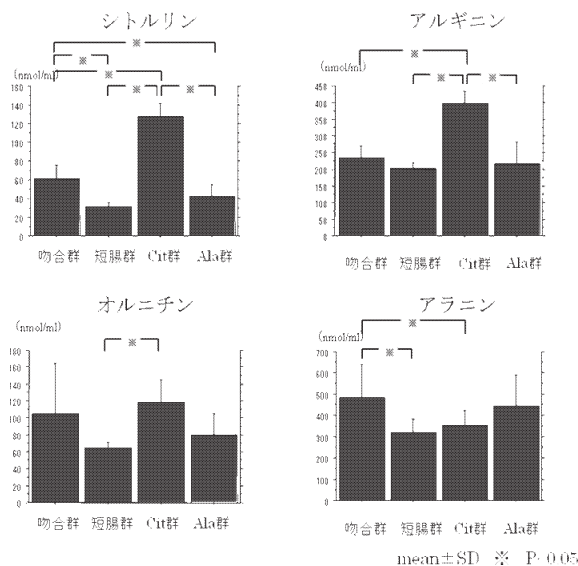


図4 血漿シトルリン, アルギニン, オルニチン, アラニン  
短腸に伴うシトルリンの低下だけでなく尿素回路を構成するアルギニンやオルニチンの低下も, シトルリンの添加により優位に上昇した. アラニンの添加はアラニン濃度以外への影響はなかった.

値は短腸群と Ala 群で低値を示し, Cit 群は短腸群との間に有意に高値を認めた. すなわち TPN にシトルリンを添加することにより, 短腸に伴うシトルリンの低下<sup>7</sup>だけでなく, 尿素回路を構成するアルギニンやオルニチンの低下も改善した. なおアラニン値は短腸群と Cit 群では吻合群に比べ有意に低値を示した (図4).

肝臓の HE 染色においては4群とも明らかな異常所見は認められなかった. しかし肝臓の8-OHdG染色では Cit 群は8-OHdG染色陽性細胞の出現率は低く, Cit 群は短腸群に比べ有意に低値を示し, Cit 群では酸化ストレスの改善が示唆された (図5) (図6).

短腸群, Ala 群では腸管粘膜の絨毛の委縮が高度であった. 吻合群, Cit 群では腸管粘膜の絨毛は保たれていた (図7). これにより回腸粘膜絨毛高は短腸群では吻合群に比べ有意に低値を示した. 一方, Cit 群では回腸粘膜絨毛高は高く, 短腸群および Ala 群に比べ有意に高値を示した (図8). すなわち Cit 添



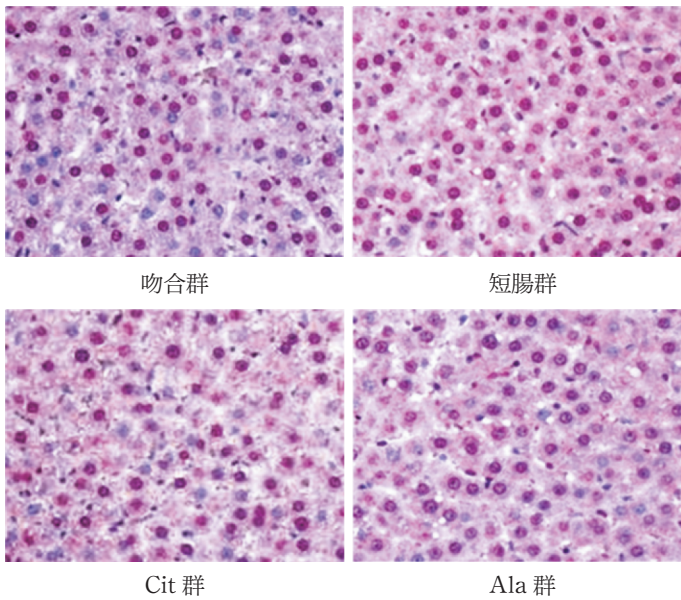
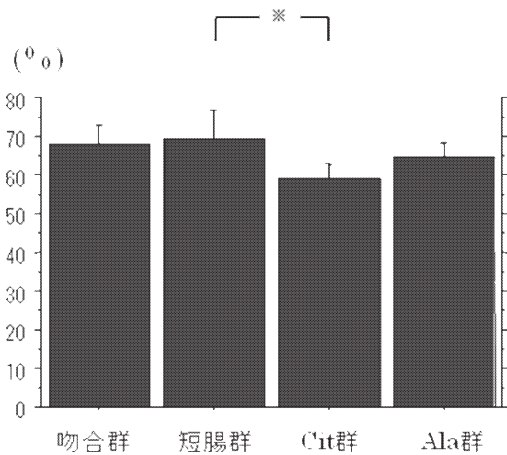


図5 肝細胞内 8-OHdG 染色  
肝細胞 8OHdG 染色では全群で染色されたが、Cit 群では短腸群に比べ陽性率は低値を示した。

肝細胞内8-OHdG染色陽性率



Date=mean±SD, ※ p<0.05

図6 肝細胞内 8-OHdG 染色陽性率  
肝細胞 8OHdG 染色陽性率では短腸群では高値を示し、Cit 群との間で有意差を認めた。

加 TPN は SBS の腸管委縮を抑制していた。

考 察

シトルリンは1930年に日本にてスイカの中から発見されたアミノ酸の一つである<sup>15</sup>。シトルリンは小腸粘膜で吸収されたグルタミンからグルタミン酸、オルニチンを経て血中へ排出される。グルタミンの代謝過程でその27.6%がシトルリンに合成されるとともに、合成されたシトルリンの75%が腎臓においてアルギニンに合成される(図9)<sup>8,16</sup>。シトルリン

は尿素回路を構成するアミノ酸の1種でありアンモニア解毒にも関与している。

SBS 症例では血漿シトルリンやアルギニン値が低下することが知られている<sup>17,18</sup>。特にシトルリン値は小腸の残存小腸の長さや機能状態を反映することから、予備能の評価にも有用であると報告されている<sup>6,8,19</sup>。またラットの短腸モデルでも同様に血中シトルリン値が低下することが報告されている<sup>11</sup>。特に TPN から離脱できない SBS 症例では進行性の肝障害を合併することが多く、肝不全に移行する症例も少なくない<sup>3,4,17,18</sup>。

我々は SBS 症例における肝障害の発生の機序として、短腸によるシトルリン低下に伴い、肝細胞内における尿素回路の活性が低下し肝障害が惹起されるのではないかと考えた。

これまで短腸モデルに対するシトルリン投与については、ラットに対する80%腸切除による短腸モデルに1g/kg/日のシトルリン添加した餌を経腸投与した報告<sup>11</sup>や、同量のシトルリンを添加した TPN 投与による窒素バランスを検討した報告<sup>20</sup>がある。そこで今回の実験でも80%短腸ラットに TPN を行い、1g/kg/日のシトルリンの添加と肝障害との関連を検討した。さらに本実験では投与窒素量を合わせるために、同量のアラニンを添加した TPN を投与した群も作成した。

本実験でも短腸群では、他の報告<sup>20,21</sup>と同様に、体重や血中尿素の低下を認めた。これに対しシトルリン添加 TPN を行うことで、体重や血中尿素量の低下は改善していた。これはシトルリンが窒素バランスの改善をもたらすと同時に、筋蛋白の合成を促進したためと考えられた<sup>8,21,22</sup>。一方、Ala 群でも体重が

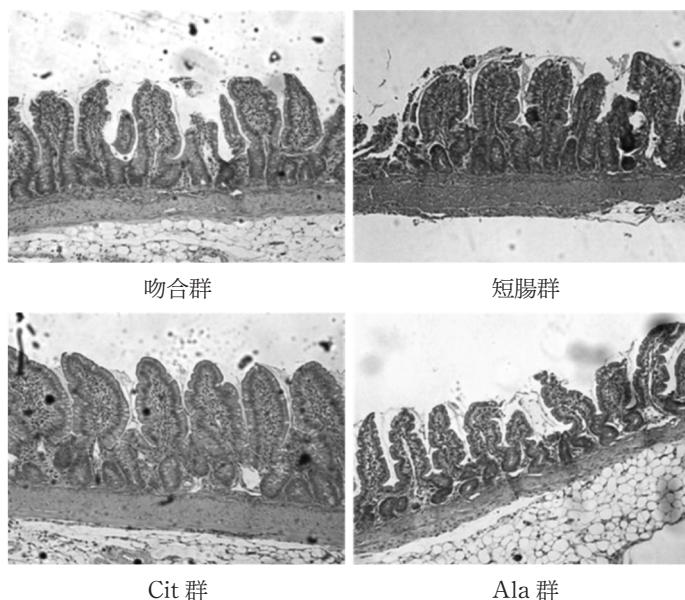
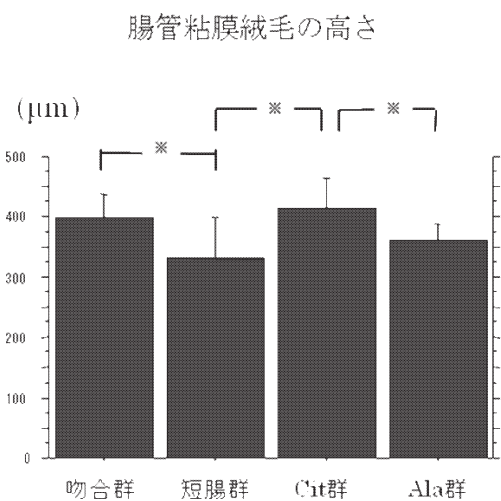


図7 腸管の HE 染色  
短腸群, アラニン群では腸管粘膜の絨毛の萎縮が高度であった。吻合群, シトルリン群では腸管粘膜の絨毛は保たれていた



Date=mean±SD, ※ p<0.05

図8 腸管粘膜絨毛の高さ  
腸管粘膜絨毛の高さは短腸群, アラニン群には腸管粘膜の萎縮により低下し, 吻合群, シトルリン群では有意に高値を示した。

Cit 群, 吻合群と同程度の増加を認めており, これには総窒素量の増加の影響も考えられた。

SBS に対する 1 週間程度の TPN 管理では, 有意な肝機能障害を惹起することはできなかった。しかしアミノ酸濃度をみると, 血漿シトルリン濃度は吻合群に比べ短腸群では 1/2 以下まで低下していた。この値は短腸ラットに対し経腸栄養を行った Osowska ら<sup>11</sup> の報告に比べさらに低い。これは本実験では経腸栄養でなく絶食 TPN により腸管を使用しないことが原因と考えられた。一方, シトルリン添加 TPN を行うことにより, 血漿シトルリン値は著

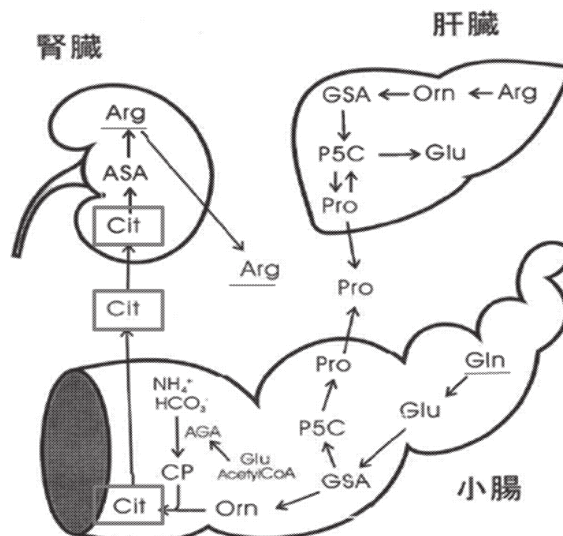


図9 シトルリン・アルギニンの合成経路 (文献16より一部改訂)

明に増加した<sup>20</sup>。さらに尿素回路を構成するアルギニンやオルニチンも短腸群に比し 2 倍に増加していた。すなわちシトルリンの投与により尿素回路を構成するアミノ酸が増加したことから, シトルリンはアンモニアの解毒やタンパク合成を促進する作用をもつものと考えられた<sup>11,16,20-22</sup>。なお吻合群, 短腸群, アラニン群とも血漿アルギニン値は差がなかったのは, 今回使用した TPN 製剤の中に混注されているアルギニンの影響が考えられた(表1)。しかしアルギニンは肝臓でアルギナーゼにより直ちに分解され, オルニチンと尿素となる<sup>16,23</sup>。これに対しシトルリンは用量依存性に主に腎臓で, また末梢の細胞や組織でもアルギニンへ変換されタンパク合成に関与することから<sup>8,16,24,25</sup>, シトルリンはより有用と考え

られた。

肝組織における HE 染色では 4 群間に明らかな異常は認められなかった。これは実験期間が 1 週間と短く、肝機能検査結果と同様に明らかな形態変化を生ずるまでには至らなかったと考えられた。しかし酸化ストレスによる DNA 損傷の指標である 8-OHdG 染色<sup>13,14</sup> で肝組織をみると、シトルリン群では短腸群と比較し有意に 8-OHdG 染色陽性細胞率が低かった。この理由として、シトルリンには hydroxyl radical に対する scavenger としてマンニトールの約 2 倍の抗酸化作用を有している<sup>26</sup> ためと考えられた。

肝臓の尿素回路にある N-acetylglutamate synthase, carbamylphosphate synthase, ornithine transcarbamylase などの酵素は、肝臓以外には小腸だけに揃って発現している<sup>16</sup>。また腸管はグルタミンを基に全身に大量のシトルリンを産生する重要な臓器である<sup>16</sup> (図 9)。本実験では短腸群や Ala 群では腸管粘膜の委縮を認めたが、これは短腸に絶食 TPN が加味されることで、腸管は自身の蛋白を用いてシトルリンの産生を維持しようとした可能性がある。一方、シトルリン添加により腸管粘膜の委縮は改善したが、これはシトルリン添加により腸管蛋白の崩壊が抑制されるとともに、さらに筋蛋白の合成が促進されたためと考えられた<sup>8,21,22</sup>。

SBS 以外にも長期絶食 TPN 症例では腸管粘膜の委縮とともに、しばしば肝障害の合併を認める。シトルリンはこれら合併症を予防し、より安全な TPN 管理をもたらす可能性があると考えられる。

## 謝 辞

今研究にあたり動物実験にご協力いただいた近畿大学医学部附属病院共同研究室の渡辺信介先生と山中重明先生、およびアミノ酸分析などにご協力頂いた株式会社大塚製薬工場研究開発センターの中山満雄先生に感謝いたします。

## 文 献

1. 加藤哲夫, 榎本信哉, 吉野裕頭, 蛇口達造, 小山研二 (1987) 肝内胆汁うっ滞 VII 完全静脈栄養と肝内胆汁うっ滞. 臨消内科 2 : 407-422
2. 森川信行 (2001) ラットモデルにおける TPN に伴う胆汁うっ滞の病態と間欠的投与法の影響. JJPN 23 : 583-588
3. Grosfeld JL, Rescorla F J, West KW (1986) Short bowel syndrome in infancy and childhood. Analysis of survival in 60 patients. Am J Surg 151 : 41-46
4. 長谷川利路, 木村拓也, 井原欣幸, 福沢正洋 (2005) III 静脈栄養 TPN 関連肝障害に対する小腸単独・肝小腸同時移植. 臨栄 106 : 799-803
5. 足立経一, 石村典久, 野津吉友, 陶山洋二, 佐藤恵美, 川口美喜子, 成相由起子, 端本洋子, 角亜沙子, 尾村賢司, 遠藤進一, 西本綾子, 難波 雄, 今岡リウ子, 栗岡聡一, 板倉

- 正幸 (2009) 絶食時の血中シトルリン値の変動についての検討. 静脈経腸栄養 24 : 266
6. Chen K, Nezu R, Sando K, Haque SM, Iiboshi Y, Masunari A, Yoshida H, Kamata S, Takagi Y, Okada A (1996) Influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on intestinal amino acid metabolism in rats after small bowel resection. Surg Today 26 : 618-623
7. Jianfeng G, Weiming Z, Ning L, Fangnan L, Li T, Nan L, Jieshou L (2005) Serum citrulline is a simple quantitative marker for small intestinal enterocytes mass and absorption function in short bowel patients. J Surg Res 127 : 177-182
8. Windmueller HG, Spaeth AE (1981) Source and fate of circulating citrulline. Am J Physiol Endocrinol Metab 241 : E473-E480
- Christophe M, Luc C (2007) Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis. J Nutr 137 : 1621S-1625S
9. Xiaowen L, David WN, Jens JH, Denise MN (2006) Synergistic effect of supplemental enteral nutrients and exogenous glucagon-like peptide 2 on intestinal adaptation in rat model of short bowel syndrome. Am J Clin Nutr 84 : 1142-1150
10. Gary RM, Laurie EW, David LS (2004) Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver 286 : 964-972
11. Osowska S, Moinard C, Neveux N, Loi C, Cynober L (2004) Citrulline increases arginine pools and restores nitrogen balance after massive intestinal resection. Gut 53 : 1781-1786
12. 静間美江子, 塩野豊久, 坂田文字, 上田善継, 知久一雄 (1993) アミノ酸加高カロリー輸液 (TAT-7180L および TAT-7180H) の栄養評価試験 (第 1 報) 正常ラットを用いた栄養評価. 試薬理と治療 21 : 3943-3952
13. Toyokuni S, Tanaka T, Hattori Y, Nishiyama Y, Yoshida A, Uchida K, Hiai H, Ochi H, Osawa T (1997) Quantitative immunohistochemical determination of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by a monoclonal antibody N45.1: its application to ferric nitrilotriacetate-induced renal carcinogenesis model. Lab Invest 76 : 365-374
14. 野上隆司, 八木 誠, 山内勝治, 大柳治正, 米倉竹夫 (2004) 虚血再灌流障害における poly (ADP-ribose) polymerase の活性化と多臓器障害発生のメカニズムの検討. 外科と代謝・栄養 38 : 151-163
15. 林登志雄 (2008) シトルリンの代謝と薬効化学と生物 46 : 460-464
16. 若林保良 (2007) アルギニン合成と消化管. 外科と代謝・栄養 41 : 171-183
17. 蛇口達造, 吉野裕頭, 森井真也子, 蛇口 琢, 加藤哲夫 (2007) 新生児期短腸症候群の栄養学的予後における血漿尿素回路関連アミノ酸測定の意義. 日外会誌 108 : 162
18. Wasa M, Takagi Y, Sando K, Harada T, Okada A (1999) Long-term outcome of short bowel syndrome in adult and pediatric patients. JJPN 23 : 110-112
19. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L,



- Messing B (2000) Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 119: 1496-1505
20. Osowska S, Neveux N, Nakib S, Lasserre V, Cynober L, Moinard C (2008) Impairment of arginine metabolism in rats after massive intestinal resection: effect of parenteral nutrition supplemented with citrulline compared with arginine. *Clin Sci* 115: 159-166
21. Osowska S, Duchemann T, Walrand S, Paillard A, Boirie Y, Cynober L, Moinard C (2006) Citrulline modulates muscle protein metabolism in old malnourished rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: 582-586
22. Christophe M, Luc C (2007) Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis. *J Nutr* 137: 1621S-1625S
23. Flam BR, Hartmann PJ, Harrell-Booth M, Solomonson LP, Eichler DC (2001) Caveolar localization of arginine regeneration enzymes, argininosuccinate synthase, and lyase, with endothelial nitric oxide synthase. *Nitric Oxide* 5: 187-197
24. Dhanakoti SN, Brosnan JT, Herzberg GR, Brosnan ME (1990) Renal arginine synthesis: studies in vitro and in vivo. *Am J Physiol* 259: 437-442
25. Wakabayashi Y, Yamada E, Yoshida T, Takahashi H (1994) Arginine becomes an essential amino acid after massive resection of rat small intestine. *J Biol Chem* 269: 3267-3271
26. Akashi K, Miyaka C, Yokota A (2001) Citrulline, a novel compatible solute in drought-tolerant wild watermelon leaves, is an efficient hydroxyl radical scavenger. *FEBS Letter*