

胞障害を引き起こす、2) NO はグアニル酸シクラーゼを活性化させて細胞内 cGMP を上昇し血管拡張をおこす、3) Caspase3 をニトロソ化し活性を抑制しアポトーシスを抑制する、4) 低酸素で IL-1 により誘導された多量の NO が MMP を抑制する、5) 多量の NO は COX2 を抑制する、などである。

臨床応用として NO を抑制しようとするものは、エンドトキシンショックによる血圧の低下が、多量の NO によって引き起こされる血管拡張症状であることから NO 阻害剤の使用がアメリカでは 10 年前から治験としてすでに行われている。また、NO を発生させようとするものは腎血管性高血圧に対する ACE 阻害剤の使用などがある。軟骨障害に対して NO 発生を調節する薬剤は今のところないが、本論文に示すように NO が活性酸素による軟骨障害を抑制しており、関節の炎症時などに NO 産生を促進させることが治療上望ましいとするならば、iNOS 遺伝子を直接関節に発生するように導入するなどの治療展開が期待される。

本論文は実際の生理的環境に近い低酸素状態で誘導される NO は、他の ROS による細胞障害を抑制し、さらにその作用はヒアルロン酸を介して行われていることを明らかにした。これらの結果は NO が抗酸化作用を有するという見地からも NO の軟骨細胞に対する働きの見直しをさらに迫るものである。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成 18 年 2 月 1 日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に十分値すると判断された。

氏名	日高敏晴
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第 875 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	末梢静脈栄養による蛋白代謝に関する実験的検討
論文審査委員（主査）	教授 大柳治正
	（副主査）教授 青木矩彦
	（副主査）教授 工藤正俊

論文内容の要旨

【目的】

栄養療法の主目的は、不十分なエネルギー摂取下で生じる体蛋白の崩壊を減少させ、生命維持に必要な量の蛋白同化を誘導することにある。しかし投与エネルギーが制限された末梢静脈栄養において、エネルギー基質のどのような投与比が蛋白代謝に好影響を及ぼすか明確でない。そこで低～中カロリー輸液において、一定量のアミノ酸投与下でグルコース投与量の変動が蛋白代謝に及ぼす影響を実験的に検討した。

【方法】

ラットに中心静脈カテーテルを留置し、3%アミノ酸投与下に5%～15%濃度のグルコースを含む輸液製剤を5日間投与し、体重変化、累積窒素バランス、血清総蛋白値、アルブミン値、血中尿素窒素値、精巣上体脂肪重量、腓腹筋重量を測定した。途中、¹⁵N グリシンの20時間持続投与を行い、投与期間中の尿中¹⁵N量を測定後、Picou and Taylor-Robertsの方法に従って蛋白代謝回転速度、合成速度、分解速度を算出した。さらに投与終了後、肝組織からアルブミン合成の核内転写因子であるDBP (D site binding protein) とアルブミンのmRNAを抽出し、それぞれの発現程度をReal-time PCR法を用いて各群で比較した。

【結果】

累積窒素バランスは7.5%グルコース投与から正となった。血中尿素窒素値はグルコース投与量の増加に伴い低下した。組織重量は、10%グルコース投与群以上で維持された。蛋白代謝動態の解析では、代謝回転速度と分解速度は各群で差はなかった。しかし合成速度は10%、12.5%、15%グルコース投与群間では差はなかったが、それぞれ5%、7.5%グルコース投与群と比べて有意に増加した。DBP mRNAの発現は各群間で差を認めなかった。

【考察】

累積窒素バランスから考えると、各群のアミノ酸投与量は一定であることから、グルコース投与による蛋白節約効果を得るには7.5%以上のグルコース投与が必要であり、また12.5%と15%グルコース投与群に差がないことから、12.5%グルコース投与でピークとなると考えられた。血中尿素窒素値も投与された非蛋白カロリーの増加に伴い低下しており、投与されたアミノ酸の利用率が上昇したためと考えられた。組織重量でみると、10%グルコース投与群以上で維持され、10%、12.5%、15%グルコース投与群間では差がないことから、10%グルコース投与が必要かつ十分であった。蛋白代謝動態の解析では、蛋白合成の維持には10%グルコース投与が必要であり、かつプラトーに達することが示された。

【結論】

累積窒素バランスが7.5%グルコース投与で正へ転換するのに対し、蛋白合成速度、組織重量は10%以上で上昇することから、3%アミノ酸投与下において蛋白合成に好影響を与えるのは10%グルコース投与が至適と考えられた。また肝のアルブミン合成の核内転写因子の発現に差を認めず、この条件下では蛋白合成の主座は肝以外であることが推察された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成17年12月日 公表予定	出版物名 静脈経腸栄養 第20巻 第4号
	公 表 内 容	平成17年12月日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

日常繁用されている高カロリー輸液が合併症や経済的側面により、適応が厳しく規制されるようになるにつれて、末梢静脈栄養法なる概念が脚光を浴びるようになってきた。しかし静脈炎などのために投与エネルギー量が制限される末梢静脈栄養において、体蛋白の崩壊を減少させ、生命維持に必要な蛋白同化を誘導するには、どの程度の投与エネルギー量が最低限必要なのか、またエネルギー基質のどのような投与比が至適なのか不詳のままである。

申請者は臨床で経験的に行われてきた末梢静脈栄養法の投与組成に代謝学的な根拠を与える目的で低〜中カロリー輸液を作成、一定量のアミノ酸投与下でグルコース投与量の変動が蛋白代謝に及ぼす影響を実験的に検討した。

実験動物は、6週齢の雄性ラットを用いた。ラットの外頸静脈から上大静脈にカテーテルを留置した。輸液製剤は日常常用される3%アミノ酸液を固定し、それにグルコース濃度が5%〜15%になるように調整し、以下の5群を作成した。輸液組成は電解質液、ビタミン、アミノ酸量は各群共通でグルコース投与量のみを変動させている。ラットの1日投与必要エネルギー量は250kcal/kg/dayとして、投与必要エネルギー量から推測すると、1群は30%、2群は40%、3群は50%、4群は60%、5群は70%となるようにした。これらの輸液製剤を5日間投与し、体重変化、累積窒素バランス、血清総蛋白値、アルブミン値、血中尿素窒素値、精巢上体脂肪重量、腓腹筋重量を測定した。

また蛋白代謝動態を観察するために、安定同位元素¹⁵Nグリシンを用いてPicou and Taylor-Robertsが提唱したtwo compartment modelの方法に基づき蛋白代謝回転速度、合成速度、分解速度を算出した。すなわち輸液投与開始後4日目から5日目にかけて¹⁵Nグリシン300mgを各輸液240mlに溶解した輸液製剤に変更し、20時間定速持続投与を行った。そして投与期間中の尿を採取し、尿中¹⁵N量を測定した。

さらに蛋白代謝の局在を調べるために、肝組織からアルブミン合成の核内転写因子であるDBP(D site binding protein)とアルブミンのmRNAを抽出し、それぞれの発現程度をReal-time PCR法を用いて各群で比較、検討している。

体重は1群から5群へ投与カロリー量に応じて減少率は小さくなるが、いずれも低下し、エネルギー源の十分な高カロリー輸液ではなく中カロリー〜低カロリー輸液に関する研究であることを示していた。

累積窒素バランスは、体重減少にかかわらず、必要カロリー量の40%投与

の2群(3%アミノ酸+7.5%グルコース群)より既に正になった。糖質や脂質亢進による生体の絶食への適応反応にグルコース投与による蛋白節約効果に加わったものと推測できる。また4群(3%アミノ酸+12.5%グルコース群)と5群には差がないことから、中カロリー輸液の場合には投与カロリー量が必要量の約60%で、窒素カロリー比が125前後のグルコース投与量で蛋白節約効果はピークとなると考えられた。

血中尿素窒素値が、投与された非蛋白カロリーの増加に伴い低下していたのは、蛋白崩壊による内因性アミノ酸放出抑制と投与されたアミノ酸利用率の上昇を反映した結果と考えられる。

精巢上体脂肪重量、腓腹筋重量は、共に3群(3%アミノ酸+10%グルコース群)以上で維持され、3、4、5群間では差を認めなかった。このことから生命維持に必要な組織分解の抑制には3群(3%アミノ酸+10%グルコース群)が必要かつ十分であることを示した。

蛋白代謝動態の解析では、代謝回転速度と分解速度は各群で差を認めなかったが、合成速度において1、2群に比べて3群(3%アミノ酸+10%グルコース群)で有意に増加し、3、4、5群間では差を認めなかった。蛋白合成の維持には3群の3%アミノ酸+10%グルコース濃度の投与が必要であり、かつプラトーに達することを明らかにした。

今回、その蛋白合成の局在が、肝組織と予想してアルブミン合成の核内転写因子をReal-time PCR法を用いて測定している。しかし、有意差は認めず、この条件下での蛋白合成の主座は肝以外であると考えられた。

以上より、末梢静脈栄養における3%アミノ酸投与下でのグルコースとの至適投与比について考えると、10%グルコース濃度の輸液組成が蛋白代謝の面からも最も至適と考えられた。臨床使用においても10%グルコース液は末梢静脈投与が十分可能な濃度であり、3%アミノ酸+10%グルコース液は末梢静脈栄養として妥当な選択であると考えられる。加えて、この3%アミノ酸+10%グルコース液は、1日投与必要エネルギー量の50%にあたり、エネルギー代謝の見地から見ても妥当である。また高カロリー輸液等で十分なエネルギー源投与の際には蛋白合成の主座は肝とされてきたが、投与カロリー量とアミノ酸等の制限された時には肝以外に主座があることが新しく証明出来ました。

本研究は末梢静脈栄養法に対して代謝学的な詳しい理論上の根拠を与える学問的にも臨床的にも意義の高い仕事である。

氏名	山崎 満夫 <small>やま さき みつ お</small>
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第876号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Pancreatic and Bile Duct Obstruction Exacerbates Rat Caerulein-Induced Pancreatitis: A New Experimental Model of Acute Hemorrhagic Pancreatitis (胆膵管閉塞によるラット・セルレイン膵炎の重症化—新しい出血性膵炎モデルの作成—)
論文審査委員 (主査)	教授 大柳 治 正
(副主査)	教授 工藤 正 俊
(副主査)	教授 坂田 育 弘