

論 文 内 容 要 旨

題目 Glutamine protects the small intestinal mucosa in anticancer drug-induced rat enteritis model
(グルタミンは抗癌剤起因性腸炎モデルラットの小腸粘膜を保護する)

著者 Hirokazu Takechi, Kazuaki Mawatari, Nagakatsu Harada, Akira Takahashi, Yutaka Nakaya, Megumi Asakura, Mutsumi Aihara, Hiromitsu Takizawa, Masakazu Goto, Takeshi Nishino, Takuya Minato, Yoshihito Furukita, Yota Yamamoto, Yasuhiro Yuasa, Hiromichi Yamai, Takahiro Yoshida, Junichi Seike, and Akira Tangoku
平成 26 年 2 月発行 The Journal of Medical Investigation
第 61 巻第 1, 2 号に掲載予定

内容要旨

近年、化学療法実施時における支持療法の重要性が認識され、一般的なものとなった。特に消化器症状として高頻度に発生してきた悪心・嘔吐予防については新規薬剤出現もあり、その予防対策が飛躍的に進歩しているといえる。しかしながら 5-Fluorouracil (5-FU) に代表される代謝拮抗剤投与時の急性胃腸粘膜障害に起因する腸炎については有効な予防策はいまだに確立されているとはいえず、重症化し、Bacterial translocation が発生すると容易に菌血症や敗血症発症につながり、生命の危機に陥る。

消化管、特に小腸粘膜は多彩な免疫機構を有し、人体最大の免疫器官とされており、この小腸粘膜障害を軽減させることが腸管バリア機構だけでなく腸管粘膜免疫機構の維持につながり、化学療法の安全な遂行、ひいては治療効果向上に寄与するもので、この分野についての研究は非常に重要であるといえる。

過去の文献には腸炎モデル動物や腸管虚血再かん流モデル動物に対するグルタミン投与時の小腸粘膜維持効果が散見されており、それらの報告を参考に研究プランをたてた。以下に研究の具体的内容を記載する。

まず文献を参考に予備実験を重ねた結果、雄 7 週齢 SD ラットに 5-FU を 20mg/kg/day を 5 日間経口投与することで腸炎モデルを作成した。サプリメントとして Glutamine を 1000mg/kg/day 投与した。また成分に Glutamine の他、

様式(8)

腸管粘膜増殖効果を有するとされる食物繊維やオリゴ糖を含む食品である GFO (Glutamine, Fiber and Oligosaccharide) も検討対象としてみた。

ラットは対照群 (n=5)、5-FU 投与群 (n=5)、5-FU+Glutamine 投与群 (n=5)、5-FU+GFO 投与群 (n=5) の 4 群に分類した。Day1~5 において 5-FU 投与群と 5-FU+Glutamine 投与群、5-FU+GFO 投与群は 1 日 1 回 5-FU を 20mg/kg/day 経口投与し、5-FU+Glutamine 投与群と 5-FU+GFO 投与群には 1 日 1 回それぞれ Glutamine と GFO を 1000mg/kg/day 経口投与した。各群について連日カロリー摂取状況と体重変化を観察記録した。Day6 に全群犠死せしめ各種検体を採取した。比較検討項目は空腸洗浄液中、血清 Diamine Oxidase 活性、空腸洗浄液中 IgA 値、およびホルマリン固定した空腸組織の Hematoxylin-Eosin 染色による粘膜絨毛高とした。

カロリー摂取量と体重変化については 5-FU 投与群と比較して 5-FU+Glutamine 投与群では有意に維持できていたが ($p = 0.0014$ および $p = 0.0133$)、5-FU+GFO 投与群では有意差を認めなかった ($p = 0.2379$ および $p = 0.0933$)。空腸粘膜絨毛高については 5-FU 投与群と比較して 5-FU+Glutamine 投与群で特に有意に維持されていた ($p < 0.001$)。また血清 DAO 活性については 5-FU+GFO 投与群では有意差を認めなかったものの ($p = 0.879$)、5-FU+Glutamine 投与群では有意差 ($p = 0.0072$) を得たことで組織学的有効性を客観的に明らかにできたと考える。一方、空腸洗浄液中 IgA 値については 5-FU 投与群と同様に 5-FU+GFO 投与群でも著明に低下していたが ($p = 0.870$)、5-FU+Glutamine 投与群では有意差を認めなかったものの ($p = 0.150$)、低下抑制傾向を認めた。

以上の結果から腸炎モデルラットに対する Glutamine の腸管粘膜保護作用を証明することができたと考える。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1203 号	氏名	武知 浩和
審査委員	主査 島田 光生 副査 泉 啓介 副査 高山 哲治		

題目 Glutamine protects the small intestinal mucosa in anticancer drug-induced rat enteritis model
 (グルタミンは抗癌剤起因性腸炎モデルラットの小腸粘膜を保護する)

著者 Hirokazu Takechi, Kazuaki Mawatari, Nagakatsu Harada, Yutaka Nakaya, Megumi Asakura, Mutsumi Aihara, Hiromitsu Takizawa, Masakazu Goto, Takeshi Nishino, Takuya Minato, Yoshihito Furukita, Yota Yamamoto, Ysuihiro Yuasa, Hiromichi Yamai, Takahiro Yoshida, Junici Seike, and Akira Tangoku
 平成 26 年 2 月発行 The Journal of Medical Investigation
 第 61 巻第 1,2 号に掲載予定
 (主任教授 丹黒 章)

要旨 近年、癌化学療法施行時の副作用軽減のための支持療法の重要性に関する認識が高まっているが、消化管粘膜障害に対する有効な予防策はない。今回、申請者らは抗癌剤投与による腸炎モデルラットを用いて粘膜障害に対する glutamine の有効性についての組織学的、免疫学的効果を検討することを目的に以下の実験を行った。GFO[®]は、腸管粘膜増殖能を有するとされるオリゴ糖や食物繊維と、glutamine を含んでいることから、glutamine と比較するサプリメントとして採用した。

雄性 SD ラット (7 週齢) を 5-FU 投与群 (n=5)、5-FU + glutamine 投与群 (n=5)、5-FU + GFO[®] 投与群 (n=5) および対照群 (n=5)、の

4 群に分け、5-FU は 20mg/kg/day で、glutamine と GFO[®]は 1000mg/kg/day でそれぞれ 5 日間経口投与した。

各群について連日カロリー摂取状況と体重変化を観察し、Day 6 に犠死させ、血清 diamine oxidase (以下 DAO) 活性を測定した。また、上部空腸を採取して腸管洗浄液中 IgA 値を、ELISA 法を用いて測定するとともに HE 染色で粘膜組織所見、絨毛高を比較した。

得られた結果は以下のごとくである。

- 1) カロリー摂取量と体重変化は、5-FU 投与群と比較して 5-FU + glutamine 投与群では維持されていたが、5-FU + GFO[®]投与群では 5-FU 投与群と同様に低下した。
- 2) 空腸粘膜絨毛高は、5-FU 投与群と比較して 5-FU + glutamine 投与群では絨毛高の低下を著明に抑制し、5-FU + GFO[®]投与群でも低下を抑制する効果を認めた。
- 3) 空腸洗浄液中 IgA 値は、5-FU 投与群と比較して 5-FU + glutamine 投与群では低下を抑制する傾向を認めたが、5-FU + GFO[®]投与群では効果を認めなかった。
- 4) 血清 DAO 活性については、5-FU 投与群と比較して 5-FU + glutamine 投与群では低下を著明に抑制したが、5-FU + GFO[®]投与群では効果を認めなかった。

以上の結果より、glutamine は抗癌剤投与時の消化管粘膜障害予防に有効であることが示唆された。本研究は、癌化学療法時の支持療法に対する glutamine の有用性を明らかにしており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。