

論文審査の要旨

報告番号	総研第 434 号	学位申請者	山田 和歌
審査委員	主査	乾 明夫	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	井本 浩	副査 大脇哲洋
	副査	夏越祥次	副査 山田壮亮

Ghrelin improves intestinal mucosal atrophy during parenteral nutrition: An experimental study
(経静脈栄養ラットモデルにおける小腸粘膜萎縮に対するグレリンの効果)

経静脈栄養の発展により長期間の絶食が可能となったが、完全静脈栄養 (total parenteral nutrition: TPN) は腸管粘膜の萎縮を引き起こし、経腸栄養への移行を困難とする。一方、グレリンは生体内組織の修復・成長に関与する様々な生理作用を有する消化管ホルモンであり、成長ホルモン分泌促進作用を有する。本研究では、TPN ラットモデルを用いて小腸粘膜萎縮に対するグレリンの効果について検討した。7週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、6日間の TPN 管理を行った。グレリン非投与の TPN 群、グレリン低用量 (10 μ g/kg/day) 投与の TPNLG 群、グレリン高用量 (50 μ g/kg/day) 投与の TPNHG 群、経口自由摂食群の OF 群の4群に分け検討した。評価項目は、生理学的評価 (飲水量、尿量、体重変化率)、小腸の肉眼的評価 (腸管長、腸管 1cm あたりの重量、空腸および回腸の腸管幅)、H.E.染色による空腸、回腸の組織学的評価 (絨毛高、陰窩深、筋層の厚さ、絨毛密度、吸収面積) Ki67 免疫染色による陰窩細胞増殖率 (crypt cell proliferation rate: CCPR) を検討した。(鹿児島大学動物実験計画書 承認番号: 第 MD14092 号)

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 6日間の TPN ラットモデルにおいて、TPN 群の空腸、回腸の絨毛高、陰窩深が OF 群に比べ優位に減少していた。
- 2) グレリン投与群では空腸の絨毛高、空腸および回腸の陰窩深、CCPR が有意に改善していた。
- 3) 空腸および回腸の陰窩深、筋層の厚さ、CCPR において、TPNLG 群が TPNHG 群に比べ有意に効果がみられた。
- 4) TPNLG 群では空腸、回腸において筋層の肥厚がみられた。

1)に関しては、TPN に伴う小腸粘膜の萎縮を示唆しており、本実験ラットモデルは妥当であると考えられる。2)に関しては、TPN に伴う小腸粘膜萎縮にグレリン投与が効果的に作用したと考える。また CCPR が改善していたことより、グレリンの細胞増殖増強作用が示唆される。3)に関しては、TPN に伴う小腸粘膜萎縮に対してグレリンの効果は用量依存性でない可能性があり、今後至適投与量の検討が必要である。4)に関しては、グレリン投与により GH が分泌し、さらに IGF-1 分泌が促進され筋層の肥厚に繋がった可能性があると考えている。

本研究は TPN ラットモデルを用い TPN に伴う小腸粘膜萎縮に対するグレリンの効果を明らかにした。またその効果はグレリンの細胞増殖増強作用によることが示唆された。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。