

(89)

| | |
|----------|--|
| 氏名(生年月日) | ナカ ムラ ミチ オ 中 村 道 郎 |
| 本 籍 | |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第1714号 |
| 学位授与の日付 | 平成9年2月21日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | Preventive effects of ascorbic acid on the ischemia/reoxygenation injury in the rat small intestine (ラット小腸の虚血再酸素化傷害に対するアスコルビン酸の抑制効果について) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 太田 和夫 (副査) 教授 高崎 健, 内山 竹彦 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

種々の臓器における虚血後再酸素化時の細胞の傷害は、発生するフリーラジカルや、過酸化脂質によると考えられている。一方、アスコルビン酸(AsA)は、抗酸化作用を有するが、その詳細な機序は不明である。ラット小腸において、虚血後再酸素化傷害のAsAによる抑制効果とその機序について、内因性抗酸化物質グルタチオン(GSH)との相互的作用を含め、生化学的、病理学的に検討した。

〔対象と方法〕

一昼夜絶食にした雄性Wistar系ラットに、各種濃度に調節したAsA(2, 0.5, 0.1mmol/kg)と、GSH 2mmol/kgを腹腔内投与した。60分後に上腸間膜動脈を遮断し、全小腸を60分間虚血状態とした。再酸素化後20分で、全小腸を摘出し、TBA-RS(thiobarbituric acid reactive substance)、過酸化脂質(LOOH)、組織内AsA濃度、GSH濃度、glutaminase activityの測定に供した。生理的食塩液の腹腔内投与群をControl群とした。また、摘出小腸は組織学的に検討した。

〔結果〕

TBA-RS, LOOHの産生は、各群で、虚血再酸素化後増加したが、AsA投与群では、Control群に比して濃度依存性にその産生が抑制された。また、AsAの組織内濃度は、再酸素化後減少し、酸化型のdehydro-AsA(D-AsA)濃度は増加した。全AsAに対するD-

AsAの濃度の比率は、AsA投与群では有意に低値を示した。また、還元型グルタチオン(GSH)は、再酸素化後減少し、酸化型グルタチオン(GSSG)は増加したが、GSHの全グルタチオンに対する濃度の割合は、AsA投与群で、有意に高値を示した。また、再酸素化後の組織内glutaminase activityの減少率は、AsA投与群で有意に低く、小腸組織標本における粘膜の鬱血、浮腫、上皮の脱落は、明らかに軽微であった。

〔考察〕

虚血再酸素化傷害の本体は、脂質過酸化反応で、不飽和脂肪酸で構成されている生体膜と、活性酸素種との反応から過酸化脂質が産生され、膜の構造や機能に傷害を与えていると考えられている。実験では、再酸素化後、AsAは還元剤として作用して自身は酸化され(D-AsA)、生化学的にも組織学的にも再酸素化傷害を抑制したと考えられた。一方、内因性抗酸化物質であるGSHの、総グルタチオンに対する割合は、再酸素化後減少したが、AsA投与群では、GSHの割合が高く保たれており、AsAがGSHの保持に働いたと考えられた。GSHは、還元作用を有し、自身は酸化されてGSSGとなるが、AsAがD-AsAに酸化される際に、再び還元されGSHにもどる機序が働いていることが推定された。

〔結語〕

AsAは、ラット小腸において抗酸化剤として脂質過

酸化抑制作用を有し、虚血後の再酸素化傷害を軽減させた。また、AsA は、内因性の GSH と相互的に作用

し、GSH レベルの保持に働く可能性が示された。

論文審査の要旨

本論文はラットの小腸をモデルとして臓器保存時にアスコルビン酸 (AsA) を用い、本剤が再灌流障害を抑えるのに有効であることを示したもので学問的にも、また臨床的にも価値のあるものである。

実験では雄性 Wistar 系ラットの腹腔内に AsA とグルタチオン (GSH) を腹腔内投与、60分後開腹、上腸間膜動脈を遮断し、全小腸に60分の虚血を与え、再酸素化後20分で全小腸を摘出、これを生理学的、病理学的に検討した。

AsA 投与群では過酸化脂質の産生は有意に抑制され、また glutaminase 活性は再酸素化後も有意に高く保たれ、また組織傷害も軽微であった。一方、還元型 GSH レベルは再酸素化後も高値に保たれていた。

以上の結果より AsA はラット小腸において抗酸化剤として作用し、組織傷害を軽減させることが明らかとなった。

主論文公表誌

Preventive effects of ascorbic acid on the ischemia/reoxygenation injury in the rat small intestine (ラット小腸の虚血再酸素化傷害に対するアスコルビン酸の抑制効果について)

東京女子医科大学雑誌 第66巻 第11号
898-907頁 (平成8年11月25日発行) 中村道郎,
尾崎倫孝, 瀧之上昌平, 寺岡 慧, 太田和夫

副論文公表誌

- 1) 抗癌剤動注用リザーバーを応用した閉塞性黄疸の治療。薬理と臨床 3(8 別刷) : 213-217 (1993) 中村道郎, 本田 宏, 林 武利, 広谷紗千子, 内田靖子
- 2) 血液透析患者の食道表在癌に内視鏡的粘膜

切除術を施行した1例。透析会誌 27(6) : 991-995 (1994) 中村道郎, 本田 宏, 林 武利, 他5名

- 3) 肝虚血, 再灌流初期の細胞傷害の機序。今日の移植 8(3) : 207-211 (1995) 尾崎倫孝, 中村道郎, 瀧之上昌平, 寺岡 慧, 太田和夫
- 4) 小児腎を使用した成人死体腎移植の1例。日臨外医会誌 56(8) : 1688-1691 (1995) 中村道郎, 本田 宏, 林 武利, 広谷紗千子, 龍治 修, 橋本恭伸
- 5) 慢性腎不全患者における肝切除術自験例12例の検討。腎と透析 40(別冊) : 112-114 (1996) 中村道郎, 中島一朗, 阿岸鉄三, 太田和夫, 他5名