

氏名（本籍）	小 松 博 道
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医 第 2978 号
学位授与年月日	平成 9 年 9 月 10 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最終学歴	昭和 57 年 3 月 23 日 新潟大学大学院農学研究科畜産専攻 （修士課程）修了
学位論文題目	バリン欠乏アミノ酸インバランス抗癌輸液療法の 脂肪肝発症に関する基礎的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 松野正紀 教授 大井龍司

教授 松野正紀

論文内容要旨

【目 的】

完全静脈栄養 (TPN) の輸液から分岐鎖アミノ酸のバリンを欠如させたアミノ酸インバランス抗癌輸液は、前臨床実験で優れた腫瘍増殖抑制効果を示している。一方、副作用として脂肪肝が顕著に発症し、臨床展開が妨げられてきた。しかしながら、これまでこの脂肪肝について発症機序や発症防止に関する検討はなされていなかった。そこで今回、本インバランス療法における脂肪肝発症の機序解明と防止を目的に担癌ラットを用いた *in vivo* の基礎的検討を行った。

【方 法】

8週齢の Crj : Donryu 系雄ラットの背部皮下に同系統で継代維持している腹水肝癌 AH109A の癌細胞を 10^7 個移植した。癌移植後5日にシリコンラバーカテーテルを頸静脈から挿入し、中心静脈 (前大静脈) 内に留置した。2日間の輸液馴化後3日目より実験輸液を持続投与した。対照群には10%アミノ酸輸液製剤にグルコース、電解質、脂肪乳剤などを添加した TPN 輸液を投与し、バリン欠乏アミノ酸インバランス輸液を投与する群では上記 TPN からバリンのみ欠如させた輸液を投与した。輸液投与終了後、肝の脂質分析定量を中心に検査した。

【結果および考察】

バリン欠乏アミノ酸インバランス輸液投与と低栄養状態モデルの全アミノ酸欠乏輸液投与や絶食飼育によるものと比較した。全アミノ酸欠乏輸液の投与または絶食飼育した担癌ラットでは腫瘍増殖抑制効果も脂肪肝の発症も認められなかった。一方、本インバランス輸液を投与したものでは腫瘍増殖が顕著に抑制されたものの、脂肪肝が著明に形成された。次に、本インバランス輸液投与による脂肪肝の発症と回復に関して経時的に検討した。その結果、脂肪肝の発症は4日以降に認められたが、輸液投与の中止により一週間で肝のトリグリセライド量は正常値になり、可逆性に回復すると考えられた。また、本インバランス輸液のカロリー量を増減させて脂肪肝の発症に及ぼす影響をみると、投与カロリー量に依存して肝のトリグリセライド量が高値となった。

脂肪肝発症の機序に関しては、本インバランス療法では投与開始後2日と極めて早期に総蛋白量とアルブミン量が低下し低蛋白血症状態になったことから、肝細胞における蛋白合成能の低下が示唆され、脂質放出に不可欠な超低比重リポ蛋白 (VLDL) の合成能も低下し、血中への VLDL の放出量が減少しているのではないかと考えられた。そこで、血清中の VLDL 量を測定したところ、投与開始後2日以降、TPN 輸液投与に比し本インバランス輸液投与で有意に低下

していた。以上から、脂肪肝の発症は肝細胞におけるアポ・リポ蛋白の合成低下に伴う脂質の肝から末梢血液への放出障害が主な要因と推察された。

一方、癌化学療法との併用を考慮すると、本インバランス輸液の投与期間中の肝の脂肪化は抑制したいと考え、この脂肪肝の発症を防ぐための実験を行った。本インバランス輸液にバリンを少量添加し投与したが、腫瘍増殖抑制効果を維持しながら、脂肪肝の発症を抑制することはできなかった。上記のごとく、本インバランス療法における脂肪肝は低蛋白血症が引き金となって発症した可能性が高いことから、低蛋白血症を改善させることにより脂肪肝の発症を防止できるのではないかと考えた。まず、本インバランス輸液の間歇投与による方法で試みたところ、腫瘍増殖抑制効果はわずかに低下したが、低蛋白血症が改善され、脂肪肝の発症を抑えることができた。さらに、ラットで開発した中心静脈（前大静脈）と門脈から同時に持続投与する方法を用いて、中心静脈からは本インバランス輸液を投与しながら門脈から少量のバリンを肝に直接補給した。その結果、低蛋白血症が改善され、腫瘍増殖抑制効果を維持しつつ脂肪肝の発症を防止することができた。以上から、本インバランス輸液の間歇投与や門脈からのバリン補給は、本インバランス療法の副作用軽減において有効な投与方法であると判断された。

【結 論】

担癌ラットにおける本研究では、バリン欠乏アミノ酸インバランス抗癌輸液療法の副作用である脂肪肝について検索し、その発症過程と回復過程を明らかにした。また、発症機序を血中リポ蛋白の動態から考察した。さらに、この脂肪肝を防止する投与方法として、本インバランス輸液の間歇投与方法と本インバランス輸液の中心静脈（前大静脈）投与下に門脈からのバリン補給による方法を見出した。これらの投与方法はヒトへの外挿が可能であり、臨床展開の上で問題となっている脂肪肝の発症を防止しながら、癌化学療法との併用による効果が期待できると考えられた。

審査結果の要旨

栄養の面から積極的に癌の進展を抑制しようとする試みとしてアミノ酸インバランス療法がある。特に、完全静脈栄養（TPN）の輸液から分岐鎖アミノ酸のバリンを欠如させたアミノ酸インバランス抗癌輸液は、担癌モデルラットの前期臨床実験において優れた腫瘍増殖抑制効果を示している。一方、副作用として脂肪肝が顕著に発症し、臨床展開が妨げられてきたが、これまでこの脂肪肝の発症機序や発症防止については検討がなされていない。本研究では担癌モデルラットを用い、バリン欠乏アミノ酸インバランス療法における脂肪肝発症の過程と機序ならびにその防止について詳細に検討および解析を行っている。

8週齢のDonryu系雄ラットの背部皮下に同系統で継代維持している腹水肝癌AH109Aを移植した担癌モデルを供試し、カテーテルを中心静脈（前大静脈）に留置した後、バリン欠乏アミノ酸インバランス輸液を持続投与し、肝の脂質分析定量、血中の総蛋白量、アルブミン値、バリン濃度、超低比重リポ蛋白（VLDL）量などの変化を検討している。

本インバランス輸液投与による脂肪肝発症と投与中止後の回復過程に関する実験において、脂肪肝は4日以降に発症したが、投与中止により一週間で肝のトリグリセライド（TG）量が正常値になり、可逆性に回復することが示された。また、輸液のカロリー量を増減させた実験では、投与カロリー量に依存して肝のTG量が高値となった。脂肪肝発症の機序に関しては、輸液投与開始後2日の脂肪肝発症前に血中の総蛋白、アルブミンおよびVLDL量の低下を認めており、肝細胞における蛋白合成能の低下に伴うVLDL合成能の低下が示唆され、脂質の肝から末梢血への放出障害の可能性が推察された。さらに、脂肪肝の防止実験として、本インバランス輸液を間歇投与したところ、腫瘍増殖抑制効果はわずかに低下したが、脂肪肝の発症を抑えることができた。また、ラットで新規開発した中心静脈と門脈から同時に持続投与する方法を活用し、中心静脈からは本インバランス輸液を投与しながら門脈から少量のバリンを投与した結果、腫瘍増殖抑制効果を維持しつつバリン欠乏状態の肝にバリンを補給でき、低蛋白血症と脂肪肝の発症を防止することができた。

本研究は、バリン欠乏アミノ酸インバランス抗癌輸液療法の副作用である脂肪肝について極めて詳細に検索し、その発症と回復の過程を明らかにした。また、この脂肪肝の発症機序を解明するための基礎的研究をはじめて実施し、低蛋白血症や血中VLDL量の低下から脂質の肝から末梢血への放出障害が主要因と推察できた点は特に高く評価できる。さらに、投与法の改良、特に新規開発のラット中心静脈・門脈の同時持続投与システムの活用により脂肪肝を防止しえた点は独創的であり、本療法の臨床応用における可能性を示した点で研究の意義はあると言える。よって、本研究成果は学位授与に値するものである。