

| | | | |
|---|---|----|------|
| 京都大学 | 博士 (医学) | 氏名 | 土井淳司 |
| 論文題目 | Bolus Administration of Polyamines Boosts Effects on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury and Regeneration in Rats | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| 背景 | | | |
| <p>ポリアミンは、プトレシン、スペルミジン、およびスペルミンの総称である。ポリアミンは、細胞増殖、分化、細胞成長に関与している。これまでの報告によると、ポリアミンが肝虚血再灌流障害を緩和し肝再生を促進する。しかしながら、ポリアミンの効果を最大限に利用する投与方法について述べた報告はない。本研究では、ポリアミン投与方法が肝虚血再灌流障害と肝再生に与える影響について検討した。ポリアミン胃管ボーラス投与および高ポリアミン食餌を比較した。</p> | | | |
| 方法 | | | |
| 実験 1 : ポリアミンの薬物動態評価 | | | |
| <p>ラットを 3 群に分けた。コントロール群 : ポリアミン 0% 飼料、飼料群 : ポリアミン 0.05% 飼料、およびボーラス群 : ポリアミン 0% 飼料に加えポリアミン 200 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を 1 日 1 回胃管ボーラス投与した。コントロール群および飼料群では、各特殊飼料を 3 日間与えたのち、実験 4 日の 0, 1, 2, 6 時間の時点で門脈から採血を行った。ボーラス群では、4 回目のポリアミンボーラス投与時を 0 時間とし 0, 1, 2, 6 時間時点で門脈から採血した。</p> | | | |
| 実験 2 : ポリアミンの肝虚血再灌流障害および肝再生に対する薬物力学評価 | | | |
| <p>ラットを 3 群に分けた。コントロール群 : ポリアミン 0% 飼料、飼料群 : ポリアミン 0.05% 飼料、およびボーラス群 : ポリアミン 0% 飼料に加えポリアミン 200 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ を 1 日 1 回胃管ボーラス投与した。全てのラットに、40 分間の温虚血再灌流障害を与えたのちに 70% の肝切除を施行した。術後の肝障害と肝再生を評価した。</p> | | | |
| 結果 | | | |
| <p>実験 1 : 飼料群では、ポリアミン門脈血中濃度の有意な変化を見なかった。ボーラス群では、スペルミジン門脈血中濃度が、胃管ボーラス投与後 1 時間で増加しその後速やかにベースラインまで低下した。</p> | | | |
| <p>実験 2 : ボーラス群において、血清 AST/ALT 値が最も低く ($p < 0.05$)、肝組織診断における類洞鬱血、肝細胞空胞化および肝細胞壊死の減少 ($p < 0.05$)、肝組織化学免疫染色における TUNEL 陽性肝細胞の有意な減少 ($p < 0.05$) を認めた。ボーラス群では、飼料群に比して、残存肝重量、Ki-67 陽性肝細胞数が有意に高かった ($p < 0.05, p < 0.01$)。</p> | | | |
| 結論 | | | |
| <p>ポリアミン胃管ボーラス投与は、高ポリアミン食餌に比して、より肝虚血再灌流障害を改善し肝再生を促進した。臨床において、ポリアミンボーラス投与は、肝臓手術の成績を向上させると期待できる。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

この研究では、ラット肝虚血再灌流モデルにおける、高ポリアミン食餌とポリアミン胃管ボーラス投与の肝保護作用・肝再生に対する効果を比較評価した。その結果、ポリアミン胃管ボーラス投与のみが、有意に肝虚血再灌流障害を緩和し、肝再生を促進した。

ポリアミンを胃管ボーラス投与すると、スペルミジン門脈血中濃度が約 1 時間でピークに達し約 2 時間でベースラインに戻った。これは、ポリアミンの消化管吸収過程が 2 時間以内に完了することを示唆している。高ポリアミン食餌では、ポリアミン門脈血中濃度の上昇を見なかった。

肝虚血再灌流障害に対する保護作用・肝再生促進作用を発揮するためには、ポリアミン門脈血中濃度の上昇が必要であることが示唆された。したがって、臨床において、ポリアミンボーラス投与は、肝臓手術の成績を向上させると期待できる。

以上の研究はポリアミンの薬物動態の解明に貢献しポリアミンの臨床応用に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 10 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日 : 2021 年 10 月 6 日 以降