

第343回 大阪大学臨床栄養研究会(CNC)

日時：平成26年1月20日(月) 午後6時～7時

場所：大阪大学医学部 講義棟2階 C講堂(吹田市山田丘 2-2)

「分岐鎖アミノ酸バリンの肝再生における基礎的研究とその臨床応用」

公立加美病院院長 土井秀之

(元東北大学病院臓器移植医療部准教授)

アミノ酸インバランスの概念に基づき、特定のアミノ酸を食餌から制限、欠如あるいは過剰にした経口剤や輸液剤を投与することにより癌の発育を抑制しようとする研究がおこなわれていた。東北大学第二外科でも、完全静脈栄養輸液から分岐鎖アミノ酸のバリンを欠乏させたアミノ酸インバランス抗癌輸液の基礎的研究を1980年代より実施していた。その結果、バリン不含輸液が他のアミノ酸単独不含輸液より腫瘍増殖抑制効果が認められたが、重篤な脂肪肝という副作用が生じた。経門脈的にバリン(通常輸液25%量)を投与すると、抗腫瘍効果を維持しつつ、この副作用を軽減できた。肝ではアミノトランスフェラーゼがなくバリンは代謝されない。これらのことよりバリンそのものが肝に直接的な作用を持つのではないかと考え、バリンの増量投与の肝に対する作用について研究を始めた。

バリンの増量投与により、培養肝細胞のDNA合成が促進された。バリンの代謝産物である α -ケトイソ吉草酸には効果がなかった。ラット肝切モデルでの検討では、肝再生の促進や肝不全の抑制などの効果が認められた。また、dimethylnitrosamine(DMN)誘発肝硬変モデルでは、DMNとバリン同時投与で肝硬変発症抑制効果も認められた。これまでロイシン、イソロイシン、バリンは分岐鎖アミノ酸として同時に投与されており、単独増量投与の肝再生への効果は検討されていなかった。肝切モデルにおいて、バリン単独投与では血中バリン濃度が保たれるが、ロイシンと同時に投与すると低下する。バリンの肝再生促進は正常血清バリン濃度の4倍が至適濃度である。肝再生効果は、大動物であるミニブタにおいても、確認できた。

難治性胸水・腹水を合併したアルコール性肝硬変にバリンを投与したところ、投与4週目よりアルブミン、総タンパクの改善がみられ、CTで肝容量の改善も認められた。また、アミノレバン経静脈投与を必要とする肝硬変に伴う意識障害症例にも、バリンの経口投与で改善された。

中外製薬との共同研究において、バリン大量(1カ月間持続静脈内投与:1500mg/kg/day以上)投与によりイヌの脳、小脳、脳幹に海綿状変化が観察された。この所見は、光顕では、小さな空胞として、電顕では有髄神経線維の髄鞘層板状構造の分離(intralaminar splitting)として観察され、比較的幼若なイヌ(6~7カ月齢)ではみられたものの、成熟したイヌ(36~93カ月齢)には認められなかった。この変化は、髄鞘の離開だけで、神経細胞、神経膠細胞などに変化はなかった。

世話人： 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

梅下 浩司

TEL & FAX: 06-6879-2544

次回、第344回 CNCは、保健センター 守山 敏樹先生のお世話で

平成26年2月17日開催予定です。