移植小腸粘膜に対するグルタミン経口投与の効果に関する実験的研究

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 坂本, 浩也
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9235

金沢大学十全医学会雑誌　第105巻　第5号　596－602（1996）

移植小腸粘膜に対するグルタミン経口投与の効果に関する実験的研究

金沢大学医学部医学科外科学第二講座（主任：宮崎逸夫教授）
坂　本　浩　也

免疫抑制剤投与時の移植小腸粘膜に対するグルタミンの経口投与の効果を明らかにするために，80％小腸切除術後に全小腸の1/4の長さの小腸を移植するラット同所性同種移植を行った．移植後に免疫抑制剤として 0.3mg/kg の FK506 と，栄養剤 100g 当たり 7.5g のグルタミンを添加したグルタミン添加成分栄養剤（グルタミン投与群）またはグルタミン無添加成分栄養剤（グルタミン非投与）を7日間投与した．グルタミン投与群では，グルタミン非投与群に比べ血中のグルタミンの濃度は有意に高かった．また，グルタミン投与群では，グルタミン非投与群に比べ血中エンドトキシン濃度は有意に低く，血中および粘膜組織のヘルパーT細胞の割合は有意に高かった．さらに，グルタミン投与群ではグルタミン非投与群に比べ小腸粘膜のアルカリフォスファターゼ活性とブロモデオキシウリジン標識率は有意に高かった．したがって，グルタミン無添加成分栄養剤の投与は小腸移植後の免疫抑制剤投与時の粘膜の再生と分化能を低下させるが，グルタミン添加成分栄養剤の投与は腸管の局所免疫機能を保持し，粘膜の再生と分化能の低下を抑制すると考えられた．

Key words allograft, elemental diet, glutamine, mucosal proliferation, small bowel transplantation

移植腸管の機能を良好に維持することは小腸移植後の重要な課題である．移植された小腸粘膜は一過性の虚血や再灌流障害のために粘膜の細菌透過性の亢進や萎縮を起こし[1]，吸収機能障害を呈する[2]．したがって，移植腸管の機能が回復するまでは[3]術前に引き続き完全静脈栄養（total parenteral nutrition, TPN）や経腸栄養（enteral nutrition, EN）による栄養管理を余儀なくされる．しかし，TPN は小腸粘膜の萎縮や細菌透過性亢進の誘因であり[4]，吸収障害を遷延させる可能性がある．一方，グルタミン（glutamine, Gln）は，腸粘膜で利用されるエネルギー基質[5]であり，Gln を添加した TPN は移植小腸粘膜の再生や粘膜からの糖分の吸収を促進し[6]，腸管内腔から門脈内への細菌の移行を減少させると報告されている[7]．また，Gln 添加成分栄養剤の経口投与と小腸広範囲切除後の残存小腸粘膜や同系移植後の小腸粘膜の形態や機能の関連が検討されている[8][9]．しかし，臨床応用と直接関係のある免疫抑制剤の投与を必要とする同種移植後の小腸粘膜に対する Gln の作用は明らかではない．そこで，小腸移植後の腸管の粘膜の再生増殖に対する Gln 添加成分栄養剤投与の影響を主に細胞動態の面から実験的に検討した．

材料および方法

Ⅰ．実験動物の作成

体重 200g 前後の雄性ルイス系とブラウン・ノルウェー系の第一世代雑種を臓器提供ラットとし，同条件のルイス系ラットを被移植ラットとして用いた．両ラットは共に術前の24時間を絶食とし，麻酔はペントバルビタールの腹腔内注射により行った．手術手技はすべて手術用顕微鏡を用いて行い，95％以上の生着率を得て実験を開始した．

1．臓器提供ラットの手術

移植片として空腸起始部より 15cm の空腸を，上腸間膜動脈根部の上下の大動脈（腹腔動脈から左腎動脈まで）を動脈茎，肝門部までの門脈を静脈茎として遊離した．移植腸管の内腔は 20ml の冷生食の緩徐な注入にて洗浄した．その後，腹部大動脈内に刺入した注射針より 10ml のヘパリン加生理食塩水を緩徐に注入して血管内を灌流し，大動脈ならびに門脈を切離し小腸を摘出した．

2．被移植ラットの手術

空腸起始部と回腸末端をそれぞれ 5cm 除いて残りの小腸を切除した被移植ラットに，Monchik-Russell 法[10]に準じた同所性小腸移植を施行した．移植片の大動脈は末梢側を結紮し中枢側を被移植ラットの右腎動脈末梢の腹部大動脈に，門脈は被移植ラットの下大静脈にそれぞれ10－0ナイロン糸を用いて端側に縫合した．その後，被移植ラットの残存した空腸末端と回腸口側に移植腸管をそれぞれ7－0絹糸を用いて端々に吻合した．閉腹時に水分補給の目的で約 20ml の生理食塩水を腹腔内に注入した．

3．術後管理

移植手術直後より，免疫抑制剤として 0.3mg/kg の FK506（藤沢薬品工業，大阪）を7日間連日筋注した．また，移植手術当日は水分のみを摂取させた．

平成8年9月4日受付，平成8年10月2日受理

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; BrdU, bromodeoxyuridine; EN, enteral nutrition; Gln, glutamine; TPN, total parenteral nutrition

Ⅱ．実験群

移植翌日に，30匹の実験動物を術後に投与する栄養剤の種類により次の2群に分けた．

1．Gln 非投与群

成分栄養剤の一種であるエレンタール（味の素，東京）[11]からGlnを除去した，グルタミン無添加成分栄養剤（表1）を与えた群．

2．Gln 投与群

成分栄養剤 100g 当たり 7.5g の Gln を添加したグルタミン添加成分栄養剤（表1）を与えた群．

いずれの栄養剤も 1kcal/ml の濃度に調整し，光によるアミノ酸の変性を防ぐために遮光した瓶を使用し，術後1日目より自由摂取にて経口投与した．

Ⅲ．検査項目および方法

1．標本の作成

術後連日被移植ラットの体重と栄養剤の摂取量を測定した．術後7日目に 40mg/kg のブロモデオキシウリジン（bromodeoxyuridine, BrdU）（和光，大阪）を被移植ラットの腹腔内に注入し，その2時間後に麻酔下に開腹した．下大静脈からの採血後，直ちに移植小腸を摘出した．摘出した腸管の口側 2cm の粘膜を切離し，2ml の生理食塩水を加えて超音波破砕機を用いてホモジネートした．さらに，同様に 3cm の粘膜を切離し，移植腸管粘膜の浮遊液を作成して4℃で冷蔵保存した．残りの移植小腸は 10% ホルマリン液で固定し，パラフィン包埋後に 3～5μm の切片を作製し，HE 染色後に光学顕微鏡による組織学的検討に供した．

2．血漿アミノ酸濃度の測定

血中の Gln，アラニン，グルタミン酸の濃度を高速液体クロマトグラフィを用いて測定した[12]．

3．血中エンドトキシン濃度の測定

採血後直ちに氷冷した血液を用いて，マイクロプレート法エンドトキシン比色測定[13]により測定した．

4．蛋白量とアルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase, ALP）活性の測定

移植小腸粘膜のホモジネート液を用い，蛋白量を Biuret 法[14]にて，ALP 活性を Kind King 法[15]にて測定し，蛋白量（mg）当たりの ALP 活性として比較した．

5．小腸粘膜，血中のリンパ球比率測定

移植小腸粘膜の組織浮遊液とヘパリン加血液を用い，全リンパ球に対するT細胞，ヘルパーT細胞，サプレッサーT細胞の比率をフローサイトメーター（FAC Scan, Becton Dickinson, San Jose, USA）を用いて測定した．

6．組織標本の検討

HE 染色した標本を用い，拒絶反応の有無を組織学的に検討した．

7．BrdU 標識率

組織標本の切片を脱パラフィン化し，抗ブロモデオキシウリジン抗体（Becton Dickinson Monoclonal Center, Mountain View, USA）を用いてアビディン・ビオチン複合体法[16]により染色した．それぞれの検体につき10視野の陰窩の染色陽性細胞を計測し，標識率を算定した．

Ⅳ．統計学的検討

測定値はすべて平均値±標準偏差で表した．測定値の比較の検討には Student の t 検定を用い，危険率 5% 未満をもって有意差ありとした．

Table 1. Amino acids, nitrogen and dextrose contents, and calories of the glutamine-free and glutamine-enriched diets

Nutrient	Amount (g) in 100 g of	
	Glutamine-free elemental diet	Glutamine-enriched elemental diet
Amino acids		
L-Isoleucine	0.803	0.803
L-Leucine	1.124	1.124
L-Lysine	0.888	0.888
L-Methionine	0.810	0.810
L-Phenylalanine	1.089	1.089
L-Tyrosine	0.138	0.138
L-Threonine	0.654	0.654
L-Tryptophan	0.189	0.189
L-Valine	0.876	0.876
L-Arginine	1.163	1.163
L-Histidine	0.463	0.463
L-Alanine	1.124	1.124
L-Asparagine	1.832	1.832
L-Glutamine	0	7.500
L-Glycine	0.631	0.631
L-Proline	0.788	0.788
L-Serine	1.449	1.449
Total amino acids	14.012	21.512
Nitrogen	2.040	3.480
Dextrose	79.370	79.370
Calories	379[a]	409[a]

[a] kcal/100 g of diet.

Table 2. Plasma glutamine, alanine and glutamic acid contents of experimental rats

Group	No. of rats used	Plasma content ($\bar{x}$±SD, nmol/ml) of		
		Glutamine	Alanine	Glutamic acid
Rats fed a glutamine-free elemental diet	5	533±24 *	344±45	136±14
Rats fed a glutamine-enriched elemental diet	5	650±48	387±46	156±37

*$p<0.05$ by Student's *t*.

成 績

Ⅰ．体重と経口摂取量

Gln 投与群ならびに Gln 非投与群ともに術後4日目で約13%，7日目で約10%の体重の減少を認めた．両群の経口摂取量には差を認めなかった．

Ⅱ．血漿アミノ酸濃度

Gln 投与群の血中の Gln 濃度は Gln 非投与群に比べて有意に高かった．両群のグルタミン酸濃度には差を認めなかった（表2）．

Ⅲ．エンドトキシン濃度

Gln 投与群の血中エンドトキシン濃度は，Gln 非投与群に比べ有意に低かった（表3）．

Ⅳ．血液中ならびに小腸粘膜のリンパ球比率

血中および小腸粘膜ともに Gln 投与群では Gln 非投与群に比べ，ヘルパーT細胞の比率は有意に高かった（表4，表5）．

Ⅴ．移植小腸粘膜の組織学的検討

両群ともに組織学的な拒絶反応は認められなかった（図1）．

Table 3. Plasma endotoxin level with experimental rats

Group	No. of rats used	Plasma endotoxin level ($\bar{x}\pm$SD, pg/ml)
Rats fed a glutamine-free elemental diet	5	29.0±10.3 *
Rats fed a glutamine-enriched elemental diet	5	11.5±8.0

*$p<0.05$ by Student's *t*.

Table 4. Lymphocyte subsets in blood of experimental rats

Group	No. of rats used	Ratio ($\bar{x}\pm$SD, %) of the cells in all lymphocytes		
		Total T cell	Helper T cell	Suppresser T cell
Rats fed a glutamine-free elemental diet	5	74.6±12.6	49.6±5.0 *	39.7±15.0
Rats fed a glutamine-enriched elemental diet	5	69.6±24.4	60.5±12.4	22.2±9.5

*$p<0.05$ by Student's *t*.

Table 5. Lymphocyte subsets in graft jejunal mucosa of experimental rats

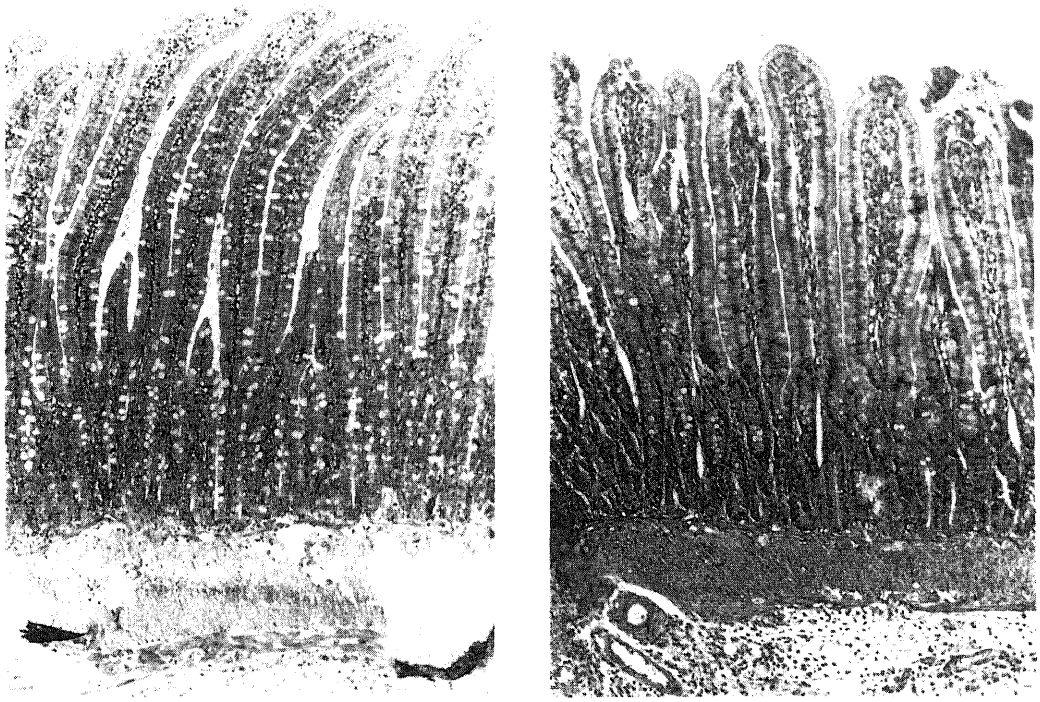
Group	No. of rats used	Ratio ($\bar{x}\pm$SD, %) of the cells in all lymphocytes		
		Total T cell	Helper T cell	Suppresser T cell
Rats fed a glutamine-free elemental diet	5	67.8±7.8	37.1±2.0 *	47.8±23.0
Rats fed a glutamine-enriched elemental diet	5	78.3±9.0	57.2±14.0	22.9±7.6

*$p<0.05$ by Student's *t*.

Table 6. Mucosal protein content, alkaline phosphatase activity and bromodeoxyuridine labeling index of the graft jejunum from experimental rats

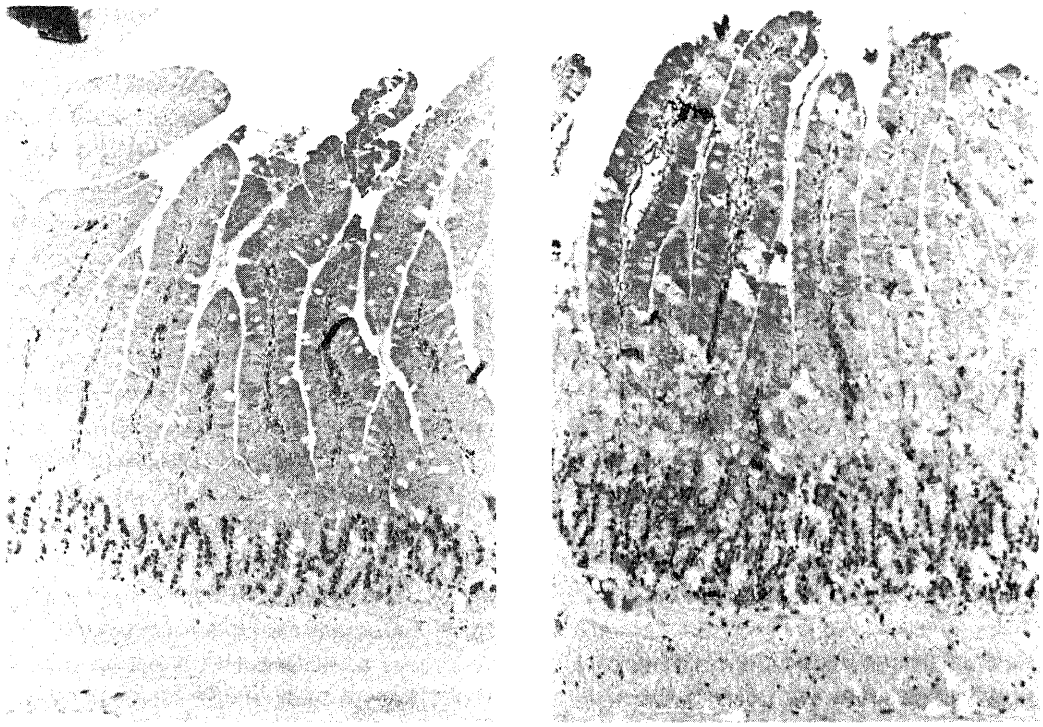
Group	No. of rats used	Mucosal protein content ($\bar{x}\pm$SD, mg/cm)	Mucosal alkaline phosphatase activity ($\bar{x}\pm$SD, IU[a]/mg protein)	Mucosal Bromodeoxyuridine labeling index ($\bar{x}\pm$SD, %)
Rats fed a glutamine-free elemental diet	5	2.50±0.64	0.14±0.06 *	40.3±3.9 *
Rats fed a glutamine-enriched elemental diet	5	2.60±0.15	0.21±0.09	50.1±11.9

[a]international units
*$p<0.05$ by Student's *t*.



A B

Fig. 1. Histopathology of the allografts of small intestine on postoperative day 7th. A. Allograft view of a rat fed a glutamine-free elemental diets. (HE staining ×100). B. Allograft view of a rat fed a glutamine-enriched elemental diets (HE staining ×100). Both of them are showing no histological changes due to rejection.



A B

Fig. 2. Histopathology of the allografts of the small intestine on postoperative day 7th. A. Allograft view of a rat fed a glutamine-free elemental diets (anti-BrdU staining ×100). B. Allograft view of a rat fed a glutamine-enriched elemental diets (anti-BrdU staining ×100). The number of anti-BrdU staining positive cell in crypts of the small intestine of the rat fed a glutamine-enriched elemental diets are increased compared with those of the rat fed a glutamine-free elemental diets.

Ⅵ．小腸粘膜の ALP 活性と BrdU 標識率

両群の蛋白量に差は認めなかった．Gln 投与群の小腸粘膜の ALP 活性と BrdU 標識率は Gln 非投与群に比べて有意に高かった（図2，表6）．

考　　察

移植腸管の機能は，移植直後の栄養管理に必要である TPN[4] のみならず，拒絶反応によっても障害される[4)17)]．Gln は腸細胞の分化を促進するとされ[18)]，Zhang ら[19)]は Gln を添加した静脈栄養により粘膜の再生やブドウ糖の吸収が増加し腸間膜リンパ節への腸内細菌の移行が減少することを報告した．さらに Yagi ら[8)]は Gln 添加経腸栄養剤が同系移植腸管の粘膜の増殖を促進することを明らかにした．しかし，これら従来の報告は免疫抑制剤の投与が不必要な同系移植群を対象として検討されたものであり，免疫抑制剤の投与が必須である臨床小腸移植後の病態[20)]を的確に表しているとは言えず，また同種移植後の腸管に対する Gln 添加成分栄養剤の効果も十分に解明されているとはいえない．さらに，小腸移植後の免疫抑制剤としては，サイクロスポリンAまたは FK506 が投与されることが多い[20)]．両者はともに細胞の増殖に重要な酵素であるオルニチンデカルボキシラーゼの活性を阻害する[21)]ことから，これらの免疫抑制剤の投与が移植腸管の粘膜の再生増殖を阻害する可能性もある．

本研究では Gln 添加成分栄養剤の投与が免疫抑制剤投与下の同種小腸移植後の移植小腸粘膜のヘルパーT細胞の割合を有意に増加させ，さらに，BrdU 標識率の増加や ALP 酵素活性の上昇をもたらすことを明らかにした．Gln 添加成分栄養剤投与後のヘルパーT細胞の増加は従来の Gln 投与後の分泌型 IgA の増加の報告[22)]と一致している．腸管の粘膜筋板の近傍に存在するヘルパーT細胞はB細胞やプラスマ細胞およびパイヤー板やその他のリンパ装置とともに腸管内に進入してきた種々の抗原を認識し，その抗原に特異的な分泌型 IgA を腸管内に分泌することで外来病原物質に対する腸管の防御機構を形成している[23)]．免疫抑制剤の投与時にはこれらの腸管防御機構の減弱が危惧されるが，Gln 投与群のリンパ球分画とエンドトキシン濃度は免疫抑制剤投与下でも Gln 投与時には移植腸管粘膜における異種蛋白などの外来病原物質に対する抗原認識が低下しないことを示している．さらに，BrdU 標識率は粘膜上皮の再生の指標とすることが可能であり[16)]，ALP は刷子縁酵素の一種でありその活性は小腸粘膜の機能や分化能を示す[24)]．したがって，Gln 無添加成分栄養剤の投与は免疫抑制剤の投与を伴う小腸移植後の粘膜の増殖能を低下させるが，Gln 添加成分栄養剤の投与はその低下を抑制すると考えられる．また，本研究の結果からは Gln が粘膜増殖能の低下を抑制する機序を明らかにすることはできなかったが，Gln は小腸絨毛細胞の増殖に必要なプリンやプリミジンの前駆体であり[25)]，さらに，強い絨毛増長効果を有するエンテログルカゴンの分泌を促進する[5)]ことから，Gln 添加成分栄養剤の腸管粘膜に対する作用は腸管粘膜局所と全身的な両方であると推測される．

一方，今回の研究に使用した2種類の経腸栄養剤には Gln を除いては同量のアミノ酸が含まれている．したがって，両栄養剤のアミノ酸量や総熱量には差がある．しかし，非蛋白熱量は同等であり，さらに，両群の経口摂取量に差はなく体重にも差が認められなかったことから，栄養剤の総熱量の差の影響はないと考える．また，血漿 Gln とアラニンの濃度は Gln 投与群では Gln 非投与群に比べ有意に高かったが，グルタミン酸濃度には差はなかった．したがって，経腸的に投与された Gln は腸管内で転換されたり分解されることなく粘膜より直接吸収されると考えられる．また，グルタミンを添加する際にはその濃度も重要な問題である．最適な濃度は未だ不明であるが，今回の研究に用いた Gln 添加成分栄養剤の Gln の濃度は従来の報告[8)19)]と同様の全アミノ酸の約 35% である．

さらに，経腸的に投与される成分栄養剤を除いて，現在市販されているその他の栄養剤には Gln は加えられていない．その最大の理由は，Gln が光に対して不安定であり，保存や投与の前の水溶液中での残存率が時間と共に急速に低下するためである．しかし，Gln を含んだペプチドとして投与するか，投与直前に栄養剤の中に Gln を溶解することにより，Gln を効果的に投与することが可能である．アラニール・グルタミンやグリシル・グルタミンなどのペプチドは貯蔵や熱滅菌に対して安定しており，かつ溶解度が高いため，大量の Gln を経静脈的に投与する方法として有望視されている[26)27)]が，ペプチドの形態によるアミノ酸の静脈的投与には未解決の問題がある．すなわち，これらのペプチドを用いて Gln を投与すると，Gln とアラニンやグリシンが等モルで投与されることとなる．したがって，輸液中のアミノ酸濃度を一定に保ちながら Gln の投与量を増加させると，アラニンやグリシンの投与量が過剰となり，相対的に必須アミノ酸量が減少することになる．その結果として血中アミノ酸濃度の均衡を崩す可能性があり，アラニンやグリシンなどの非必須アミノ酸の大量投与の影響に関しては今後の検討が必要である．これに比べて，Gln を投与直前に溶解する方法は簡便であり，また，Gln 経腸的投与後のメソトレキセート誘発腸炎の生存率は経静脈的投与後より有意に良好であったとの報告もある[23)]．さらに，経静脈的投与より経口または経腸的投与の方が調整時の無菌操作の許容範囲が広いため，Gln の投与経路は静脈的よりも経口または経腸的経路の方が容易であると考えられ，高濃度にグルタミンを含有した乾燥粉末状の成分栄養剤の開発が期待される．

結　　論

小腸移植後の免疫抑制剤投与時の移植腸管の粘膜に対する Gln 添加成分栄養剤の効果を，ラットを用いて実験的に検討し，以下の結果を得た．

1．Gln 投与群では，Gln 非投与群に比べ血中の Gln の濃度は有意に高かった．

2．Gln 投与群では，Gln 非投与群に比べ血中エンドトキシン濃度は有意に低かった．

3．Gln 投与群では，Gln 非投与群に比べ血中および粘膜組織のヘルパーT細胞の割合は有意に高かった．

4．Gln 投与群では Gln 非投与群に比べ小腸粘膜の ALP 活性と BrdU 標識率は有意に高かった．

したがって，Gln 無添加成分栄養剤の投与は小腸移植後の免疫抑制剤投与時の粘膜の再生と分化能を低下させるが，Gln 添加成分栄養剤の投与は腸管の局所免疫機能を保持し，粘膜の再生と分化能の低下を抑制すると考えられた．

謝　　辞

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました恩師宮崎逸夫教授

に深甚なる謝意を捧げると共に，直接御指導いただきました八木雅夫講師に厚く感謝の意を表します．また，拒絶反応の組織学的所見を御教示いただいた本学附属病院病理部野々村昭孝助教授に深謝し，御協力いただきました金沢大学第2外科学教室の諸兄に感謝いたします．

なお本論文の要旨は第30回日本移植学会総会（平成6年11月，広島）において発表した

文　献

1) Grant D, Hurlbut D, Zhong R, Wang P, Chen H, Garcia B, Behme R, Stiller C, Duff J. Intestinal permeability and bacterial translocation following small bowel transplantation in the rat. Transplantation 52: 221-224, 1991

2) Schroeder P, Deltz E, Seifert J, Sandforth F, Thiede A. Absorptive capacity of the transplanted small bowel. Gut 28: 275-279, 1987

3) Schroeder P, Sandforth F, Gundlach M, Deltz E, Thiede A. Functional adaptation of small intestinal mucosa after syngeneic and allogenic orthotopic small bowel transplantation. Transplantation Proceedings 21: 2887-2889, 1989

4) Alverdy JC, Aoys E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. Surgery 104: 185-190, 1988

5) Neptun EM. Respiration and oxidation of various substrates by ileum in vitro. Am J Physiol 209: 509-519, 1965

6) O'Dwyer ST, Smith RJ, Hwang TL, Wilmore DW. Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. JPEN 13: 579-585, 1989

7) Rombeau JL. A review of the effect of glutamine-enriched diets on experimentally induced enterocolitis. JPEN 14: 100S-105S, 1990

8) Yagi M, Sakamoto K, Inoue T, Fukushima W, Hashimoto T, Shimizu K, Izumi R, Miyazaki I. Effect of glutamine-enriched, elemental diet on regeneration of residual small bowel mucosa and hepatic stenosis following massive bowel resection. J Clin Biochesm Nutr 15: 219-225, 1993

9) Frankel WL, Zhang W, Afonso J. Glutamine enhancement of structure and function in transplanted small intestine in the rat. JPEN 17: 47-52, 1993

10) Monchik GJ, Russell PS. Transplantation of small bowel in the rat: Technical and immunological considerations. Surgery 70: 693-702, 1971

11) 小越章平，碓井貞仁，川村　功．成分栄養の一般的特性．成分栄養法（佐藤博監修），第1版，5-7頁，南江堂，東京，1982

12) Fujiwara M, Ishida Y, Nimura M, Toyama A, Kinoshita T. Postcolum fluorometric detection system for liquid chromatographic analysis of amino and imino acids using o-phthalaldehyde/N-acetyl-L-cysteine reagent. Anal Chem 166: 72-78, 1987

13) 薮下りよ子，阿武淑子，村田健二郎．血中エンドトキシン測定法の検討－合成基質発色定量法キット "Toxicolor Test"（生化学工業）に関して－．臨床検査機械－試薬 7: 657-664, 1984

14) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr, AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 193: 265-275, 1951

15) Lowry OH, Roberts NR, Wu ML, Hixon WS, Crawford EJ. The quantitative histochemistry of brain. Ⅱ. Enzyme measurements. Biol Chem 207: 19-37, 1954

16) Yonemura Y, Ooyama S, Sugiyama K, Kamata T, Aretxabala XD, Kimura H, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I. Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA ploidy pattern and S-phase fraction in gastric carcinoma. Cancer Res 50: 509-514, 1990

17) Lee TK, Cardona MA, Kurkchubasche AG, Smith SD, Mueller AR, Lee KKW, Rowe MI, Schraut WH. Mucosal glutamine utilization after small-bowel transplantation: An electrophysiologic study. J Surg Res 52: 605-614, 1992

18) Beaulieu JF, Calvert R. Permissive effect of glutamine differentiation of fetal mouse small intestine in organ culture. Differentiation 29: 50-55, 1985

19) Zhang W, Frankel WL, Singh A, Laitin E, Klurfeld D, Rombeau JL. Improvement of structure and function in orthotopic small bowel transplantation in the rat by glutamine. Transplantation 56: 512-517, 1993

20) Todo S, Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Reyes J, Nakamura K, Casavilla A, Selby R, Nour BM, Wright H, Fung JJ, Demetris AJ, Vanthiel DH, Starzl TE. Intestinal transplantation in composite visceral graft or alone. Ann Surg 216: 223-234, 1992

21) Elitsur Y, Liu X, Dosescu J, Moshier JH. FK-506 and cyclosporine A (CsA) immunomodulation of the human gut mucosal immune system. Dig Dis Sci 40: 1934-1940, 1995

22) Alverdy JC. Effects of glutamine-supplemented diets on immunology of the gut. JPEN 14: 109S-113S, 1990

23) 名倉　宏．分泌型 IgA と消化管局所免疫．感染・炎症・免疫 14: 271-284, 1984

24) Young GP, Friedman S, Yedlin ST, Alpers DH. Effect of fat feeding on intestinal alkaline phosphatase activity in tissue and serum. Am J Physiol 241: G461-G468, 1981

25) Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. JPEN 9: 608-617, 1985

26) Karner J, Roth E, Ollenschlager G, Fürst P, Simmel A, Karner J. Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in septic state. Surgery 106: 893-900, 1989

27) Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein CH, Lawin P. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. Lancet 1: 231-233, 1989

Effects of Orally Administered Glutamine on Transplanted Small Bowel Mucosa: An Experimental Study in the Rat

Kouya Sakamoto, Department of Surgery (II), Faculty of Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920
—J. Juzen Med Soc., **105**, 596—602 (1996)

Key words allograft, elemental diet, glutamine, mucosal proliferation, small bowel transplantation

Abstract

The effects of orally administered glutamine on the mucosa of transplanted small intestine during immunosuppressive therapy were investigated. After 80% of the small intestine of recipient rats was resected, these rats underwent orthotopic transplantation of allograft of the small intestine, with a quarter of the normal entire length of the small intestine taken out of donor rats. After the surgical operation, an immunosuppressant, FK506 (0.3 mg/kg), was given to these rats for 7 days in combination either with a glutamine-enriched elemental diet containing 7.5 g glutamine per 100 g (the glutamine treated group) or with a glutamine-free elemental diet (the glutamine-free group).

1) Blood glutamine levels in the glutamine treated group were significantly higher than those in the glutamine-free group.

2) Blood endotoxin levels in the glutamine treated group were significantly lower than those in the glutamine-free group.

3) The percentage of blood and mucosal helper T cells in the glutamine treated group was significantly higher than those in the glutamine-free group.

4) The alkaline phosphatase activity and the bromodeoxyuridine labeling index of the small bowel mucosa in the glutamine treated group were significantly higher than those in the glutamine-free group.

These results suggest that, while the use of glutamine-free elemental diet reduces the potential of the small bowel mucosa to regenerate and differentiate during the immunosuppressive therapy, the elemental diet containing glutamine may suppress such a decrease in the regenerating and differentiating potentials of the small bowel mucosa by preserving the local immune function.