

氏名	みやち ともひろ 宮地 智洋
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成27年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	十二指腸空腸バイパス術における alimentary limb、bilio-pancreatic limb の機能：2型糖尿病モデルラットでの検討
論文審査委員	主査 教授 海野 倫明 教授 片桐 秀樹 教授 仁尾 正記

論文内容要旨

【背景と目的】十二指腸空腸バイパス(duodenal-jejunal bypass; DJB)は糖尿モデルラットにおいて耐糖能改善効果を有することが報告されているが、その機序の全容は解明されておらず、特に食物のみが通過する alimentary limb(A-limb)と胆汁膵液のみが通過する bilio-pancreatic limb(BP-limb)が果たす機能については未だ不明な点が多く残されている。今回、糖尿病モデルラットを用いて DJB におけるこれら limb の機能について検証した。【方法】過食から肥満、糖尿病を発症する Otsuka Long-Evans Tokushima fatty ラットを使用した。①A-limb を長く BP-limb を短く設定した **A-DJB 群**、②A-limb を短く BP-limb を長く設定した **B-DJB 群**、③A-DJB 群の A-limb のほぼ全長、または B-DJB 群の BP-limb 全長に相当する部位の空腸を切除した上で A-limb、BP-limb を短く設定した DJB を行った **J-DJB 群**および④sham 群の4群に分け、手術を行った。糖代謝、胆汁酸の血漿中濃度、胆汁酸吸収・合成に関与する遺伝子発現の変化、腸内細菌叢などを解析し、J-DJB 群と A-DJB 群、B-DJB 群を比較することで A-limb および BP-limb のそれぞれの作用について検証した。【結果】B-DJB 群は耐糖能が最も改善し、術後の体重増加も sham 群に比べ有意に抑制された。A-DJB 群でも耐糖能の改善がみられたが、体重増加抑制はみられず、J-DJB 群では耐糖能の改善も体重増加抑制もみられなかった。血漿胆汁酸濃度は B-DJB 群が sham 群に比べ有意に高値を示し、B-DJB 群では遠位空腸で、上皮細胞内の胆汁酸輸送担体である fatty acid binding protein 6 と胆汁酸が発現刺激となる fibroblast growth factor 15 遺伝子の発現が sham 群に比べ有意に亢進していた。胆汁酸合成に関与する遺伝子発現には有意差がみられなかった。腸内細菌叢解析では B-DJB 群に細菌叢構成に変化がみられた。【考察】2型糖尿病モデルラットに対する DJB

において **A-limb** は体重増加抑制を伴わない耐糖能改善効果、**BP-limb** は体重増加抑制作用とより大きな耐糖能改善作用を有し、また **BP-limb** の作用にはエネルギー代謝改善作用を有する胆汁酸の血漿中濃度の上昇が関与していると考えられた。**B-DJB** 群で遠位空腸での遺伝子発現の変化を認め、同部での胆汁酸吸収が変化している可能性が示唆されたが、血漿胆汁酸濃度上昇の機序の詳細は解明できなかった。腸内細菌叢にも変化がみられ宿主のエネルギー代謝などに影響している可能性がある。**BP-limb** の術後体重増加、耐糖能、血漿胆汁酸に対する作用は新規の知見であり減量手術の機序解明に資するものと考えられる。【結語】2 型糖尿病モデルラットに対する **DJB** において **BP-limb** が重要な機能を果たしており、その機序に血漿胆汁酸が関与していると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 十二指腸空腸バイパス術における alimentary limb、bilio-pancreatic limb の機能
: 2 型糖尿病モデルラットでの検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 生体調節外科学分野

氏名 宮地智洋

減量手術は、肥満症および糖尿病などの肥満合併症に対する最も有効な治療法とされ、減量手術後に体重減少がみられるより早期に糖脂質代謝の改善が得られる。この代謝改善機序を解明し、さらには内科的治療への応用の可能性を探るためにこれまで多くの研究がなされている。

本研究では 2 型糖尿病ラットを用いて、食物のみが通過する alimentary limb と胆汁膵液のみが通過する biliopancreatic limb の長さを複数設定した十二指腸空腸バイパスモデルを作成し、その糖代謝改善効果およびその機序を、特にこれら limb の機能に主眼を置いて検証した。その結果、alimentary limb には体重増加抑制を伴わない糖脂質代謝改善効果が、biliopancreatic limb には体重増加抑制を伴うより強い糖脂質代謝改善効果が存在することが示唆された。さらに biliopancreatic limb には血中の各種胆汁酸濃度を上昇させる作用があり、胆汁酸の metabolic modulator としての働きが増強されたことが代謝改善の一因であると推測された。小腸上皮において、胆汁酸輸送担体 FABP6 (fatty acid binding protein 6) や胆汁酸が分泌刺激となる消化管ホルモンである FGF15 (fibroblast growth factor 15) の遺伝子発現上昇を認め、胆汁酸の消化管再吸収に変化が生じている可能性が考えられたが、血中胆汁酸濃度上昇の機序解明には至らなかった。また Alimentary limb の糖脂質代謝改善効果の機序については、血中消化管ホルモン、胆汁酸濃度、腸内細菌叢などの面から検証したが、詳細な解明は今後の課題と考えられた。

十二指腸空腸バイパス後に血中胆汁酸濃度が上昇することは本研究で初めて確認された知見であり、また、biliopancreatic limb の術後体重増加抑制効果、糖脂質代謝改善効果、血中胆汁酸増加作用もこれまでに報告のない新規の研究成果であり減量手術の機序解明に貢献するものと考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。