

氏 名（本籍） はし 橋 もと 本 あき 明 ひこ 彦

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 博 第 1779 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 13 年 3 月 26 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
（博士課程）外科学系専攻

学 位 論 文 題 目 ラット小腸粘膜増殖における腸管グルカゴンの作用—特に glucagon-likepeptide-2 のオルニチン脱炭酸化酵素（ODC）活性に及ぼす影響

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 松 野 正 紀 教 授 下 瀬 川 徹

教 授 里 見 進

論文内容要旨

【研究目的】

腸管グルカゴン (EG) は、小腸粘膜増殖効果を有し、消化管切除後や消化管粘膜障害時の回復過程において重要な役割を担うと考えられてきた。我々は、イヌ、ラットにおいて全小腸 1/4 の長さの遠位側回腸を空腸起始部に間置した Ileo-Jejunal Transposition (IJT) モデルを考案し、高 EG 血症と小腸粘膜肥厚がみられることを報告してきた。しかしこれまで、IJT モデルにおいて EG の生体内作用型である glicentin, glucagon-like peptide (GLP)-1, GLP-2 のいずれが、小腸粘膜増殖効果を示すのかについては明らかではなかった。

本研究では、最近小腸粘膜増殖効果が報告されつつある GLP-2 に注目し、ラット IJT モデルにおいてこれまで測定されたことのなかった血中 GLP-2 濃度を検索すると同時に小腸粘膜の増殖性変化について確認した。更にそれぞれの EG の小腸粘膜増殖効果を IJT モデルで得られた血中 GLP-2 濃度を参考にして *in vivo*, *in vitro* (ラット空腸粘膜由来の培養細胞) で検証し、ラット IJT モデルにおいて小腸粘膜増殖効果を示す EG を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】

1. ラット IJT モデルにおける血中 GLP-2 濃度を正常、および Sham 群と比較検討した。
2. ラット IJT モデルにおける小腸粘膜の絨毛高を正常、および sham 群と比較検討した。
3. glicentin, GLP-1, GLP-2 を腹腔内投与した際のラット小腸粘膜オルニチン脱炭酸化酵素 (ODC) 活性の変化を検討した。
4. ラット空腸 crypt 由来の細胞である IEC-6 における、glicentin, GLP-1, GLP-2 投与時の ODC 活性, ³H-Thymidine の取り込みの変化を検討した。

【研究結果】

1. ラット IJT モデルの血中 GLP-2 濃度は、絶食時、摂食後ともに正常、および Sham 群に比し、高値を示すことが初めて明らかとなった。また IJT 群では絶食時に比して摂食後の血中 GLP-2 濃度が有意に高値を示した。
2. ラット IJT モデルの小腸粘膜の絨毛高は、口側空腸 (Treitz 靱帯から肛門側約 3 cm)、口側回腸 (回腸末端から 30cm 口側)、および間置回腸で正常、および sham 群に比し、有意に増加した。
3. *In vivo* の検討では、各 EG 投与時のラット小腸粘膜 ODC 活性は GLP-2 および glicentin 投

与時に対照群に対して有意に増加したが、その程度は GLP-2 がより顕著であった。一方 GLP-1 は小腸粘膜 ODC 活性に影響を及ぼさなかった。

4. In vitro の検討では、IEC-6 の ODC 活性、³H-Thymidine の取り込みは GLP-2 投与時のみ対照群に比して有意に増加した。

【結 論】

EG 構成ペプチド中、GLP-2 が最も強い小腸粘膜増殖効果を示し、IJT モデルでみられる小腸粘膜肥厚は血中に増加した GLP-2 の作用であることが強く示唆された。

【研究の意義・独創的な点】

1. ラット IJT モデルにおける血中 GLP-2 濃度を測定し、分泌亢進がみられることを初めて明らかにした。
2. IJT モデルで得られた血中濃度と同様の濃度の各 EG を同一の実験系で投与することにより、GLP-2 の小腸粘膜増殖効果について明らかにした。この成績は従来報告されていた薬理学的用量による検討ではないことから、GLP-2 の生理作用を明らかにした点で意義がある。
3. ラット IJT モデルでみられる小腸粘膜増殖効果の少なくとも一部が、血中に増加した GLP-2 によるものであることを明らかにした点。

審査結果の要旨

腸管粘膜増殖因子に関して腸管グルカゴン（EG）は小腸粘膜増殖作用を有すると推測され、腸管粘膜障害時や、腸管切除後の intestinal adaptation において重要な役割を担うと考えられてきた。本論文では最近になって EG 中、小腸粘膜増殖に関して注目されつつある glucagon-like peptide-2（GLP-2）の血中濃度を Ileo-Jejunal Transposition（IJT）ラットで検討している。IJT は全小腸長の 1/4 に相当する回腸末端部を近位空腸に有茎間置する術式であり、術後、内因性 EG の血中濃度の増加と小腸粘膜肥厚が確認されている。また IJT ラットの血中 GLP-2 濃度を参考にし、in vivo, in vitro で GLP-2 および他の EG の生体内作用型である glicentin, GLP-1 を用いた投与と実験を行い、それぞれ同条件下に小腸粘膜増殖効果を比較検討している。その結果、GLP-2 はラット IJT モデルにおいて血中に増加し、その血中濃度を再現できる量を外的投与することにより小腸粘膜増殖効果を示すことを明らかにした。このことからラット IJT モデルでみられる小腸絨毛高の増加は血中に増加した EG の中でも主に GLP-2 の小腸粘膜増殖作用によるものという新知見を得ている。この結果は IJT および GLP-2 を臨床応用できる可能性を強く示唆し、今後の発展が更に期待させるものである。一方、GLP-2 に関しては生体内における depeptidyl peptase IV（DPP IV）による不活性化の問題や受容体の解明の問題があり、臨床応用にあたってはさらなる作用解析が必要と考えられる。

従来より、クローン病などによる消化管粘膜障害時や小腸大量切除時には消化吸収能の低下が問題となっており、また近年では抗癌剤投与時や長期中心静脈栄養時の腸管粘膜萎縮が問題になることも少なくない。本論文はこうした病態生理を考慮し、intestinal adaptation を増強する術式とその血中に増加する腸管粘膜増殖因子の検討であり、学位に値するものと判定する。