

氏名	井本 博文
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 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	Duodeno-jejunal bypass (DJB) による糖代謝改善メカニズムの基礎的検討
論文審査委員	主査 教授 佐々木 巖 教授 笠井 憲雪 教授 本郷 道夫 教授 丸山 芳夫

## 論文内容要旨

【背景と目的】糖代謝異常等を手術で改善する試みは metabolic surgery と称されている。Metabolic surgery の術式の一つである duodeno-jejunal bypass (DJB) の糖代謝改善の奏功機序として、十二指腸の空置、回腸への膵液・胆汁流入の 2 つの要素が想定されている。本術式の糖代謝改善効果とその奏功機序を肥満糖尿病ラットで検討することを目的とした。

【方法】雄性の Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットを用い、DJB-J 群 (十二指腸空置モデル)、DJB-I 群 (十二指腸空置+回腸へ胆汁・膵液が流入するモデル)、sham 群の 3 群に分けた。術前、術後 4・8 週に経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 及び体重測定を行い、術後 10 週に犠死させ各臓器の摘出及び採血を行った。また、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) と peptide YY (PYY) の糖代謝改善への影響を検討するため、DJB-I を施行した別個体の同ラットを用い、生食投与群、GLP-1 拮抗薬投与群、PYY 拮抗薬投与群の 3 群に分け、術後 8, 9 週に OGTT を行い比較検討した。

【結果】体重・経口摂取量・栄養状態においては 3 群間に差を認めなかった。OGTT では、術後 8 週には DJB-I 群のみで他の 2 群に比べ有意に改善が見られたが、DJB-J 群、sham 群では認めなかった。また DJB-I 群ではインスリン分泌パターンの改善が見られた。術後 10 週のホルモン測定値では、DJB-I 群で GLP-1、PYY が高値であった。空腹時血糖及びインスリンは DJB-I、DJB-J 両群ともに sham 群と比較し低値であったため、インスリン抵抗性の指標となる HOMA-IR は DJB-I、DJB-J 両群ともに有意に低

値を示した。また、拮抗薬を用いた検討では、GLP-1拮抗薬投与群の30分値のみで有意な血糖値の上昇を認めたが、他の2群では投与前後で差を認めなかった。

【結語】DJBの糖代謝改善効果は、主として回腸への膵液・胆汁の流入によるものであり、これにはGLP-1の分泌亢進が関与していることが示された。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 ..... Duodeno-jejunal bypass (DJB)による糖代謝改善メカニズムの基礎的検討.....

所属専攻・分野名 ..... 医科学 専攻・ ..... 生体調節外科学 分野.....

学籍番号 ..... 氏名 ..... 井本 博文.....

本論文は、肥満自然発症糖尿病モデルである OLETF ラットを用いて、十二指腸を空置し、十二指腸-空腸吻合を行う、Duodeno-jejunal bypass (DJB)で2通りのモデルを作成することによって、現在提唱されている糖代謝改善に関する2つのメカニズムの比較検討を行うことを可能とした。結果としては、十二指腸の空置のみが行われた術式である DJB-J では、空腹時血糖の改善は認められたが、経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) での明らかな改善を認めず、一方胆汁・膵液を回腸に流入させる DJB-I では術後の脂肪重量の減少、インスリン抵抗性改善、OGTT の改善が確認された。さらに、糖代謝が有意に改善した DJB-I では消化管ホルモンである GLP-1、PYY が有意に上昇していたが、このモデルに GLP-1、PYY の各拮抗薬を用いた実験も行っており、GLP-1 拮抗薬を投与した場合のみに OGTT の悪化を認め、GLP-1 が本モデルのメカニズムの一端を担っていることを証明した。

現在、肥満手術は本邦でも徐々に行われ始め、さらには糖代謝改善を主目的とした「metabolic surgery」という新たな分野が考案されてきている中で、本研究は、metabolic surgery の術式の1つと考えられている DJB 術後の糖代謝における消化管ホルモンの重要性、糖尿病に対する外科治療の臨床応用の可能性を示した非常に価値の高い研究であると考えられる。

論文はよく推敲されており、論旨も明快で優れた論文であると考えられる。

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。