

論 文 内 容 要 旨

題目 Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhanced glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids

(Duodenal-jejunal bypass は胆汁酸により誘発された Glucagon-like peptide-1 を介して糖尿病・肝 steatosis を改善する。)

著者 Hideya Kashihara, Mitsuo Shimada, Nobuhiro Kurita, Hirohiko Sato, Kozo Yoshikawa, Jun Higashijima, Motoya Chikakiyo, Masaaki Nishi, Chie Takasu

平成 27 年発行 Journal of Gastroenterology and Hepatology に掲載予定

内容要旨

肥満は全世界的に一気に増加しており、我が国においても BMI35 以上の病的肥満患者が増加している。そのような患者に対しては内科的治療が行われているが不成功に終わることが多く、近年では病的肥満に対する減量手術である Bariatric surgery が積極的に行われ良好な成績が報告されている。

Bariatric surgery は胃縮小術と消化吸収抑制術に大別されるが、特に消化吸収抑制術には肥満の改善だけでなく、糖尿病などの肥満関連疾患に対する効果も報告されており、回腸より分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon like peptide-1: GLP-1) の関与が示唆されているが、そのメカニズムは未だ不明である。

一方、著者らはこれまでに、非肥満・非糖尿病である Sprague Dawley ラットを用いて DJB 群と Sham 群を比較・検討し、DJB 群において血清胆汁酸・GLP-1 の上昇とともに血糖上昇抑制効果がみられ、回腸の GLP-1 分泌細胞である L 細胞数が増加するという結果を得た (Hepatogastroenterology 2014)。

以上のことを踏まえ、DJB 群では回腸での胆汁酸吸収が上昇しており、それによって L 細胞を増加させ GLP-1 の分泌増加に寄与しているのではないかとの仮説を立てた上で、本研究の目的を消化吸収抑制術である Duodenal-jejunal bypass (DJB) による糖尿病・非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) 改善効果のメカニズムを明らかにすることとした。

様式(8)

まず、腸管内分泌細胞である IEC-6 を用いて胆汁酸が GLP-1 分泌に及ぼす影響を検討した。さらに肥満・糖尿病ラットである OLETF rat を用いて DJB と内科的治療による糖尿病改善効果の比較ならびに NASH に対する DJB の効果を検討した。

得られた結果は以下のごとくである。

- (1) リトコール酸(二次胆汁酸)を投与した群は PBS、コール酸(一次胆汁酸)を投与した群と比較し細胞増殖が促進していた。また、メディアウム中の GLP-1 濃度は上昇し(PBS 7.9, コール酸 16.3, リトコール酸 43.4pg/ml)、GLP-1mRNA の発現が増強していた(PBS 0.81, コール酸 0.22, リトコール酸 1.24)。
- (2) OLETF rat を DJB 群、開腹のみの Sham 群、GLP-1 アナログ製剤 Liraglutide 群(200 μ g/day 皮下注)に分け、術後 8 週で OGTT を施行し、全血・組織(小腸・大腸・肝臓)を採取した。体重増加抑制効果は DJB 群と Liraglutide 群で差を認めなかった。DJB・Liraglutide 群における OGTT30、60、120 分の血糖は Sham 群と比較し低値であり、insulin 抵抗性を改善していた(DJB 群と Liraglutide 群では差を認めず)。DJB 群の胆汁酸は他の 2 群に比し高値で GLP-1 値も高値を示しており、DJB 群回腸における L 細胞数も他 2 群と比較し有意に増加していた(DJB 5.17, Sham 0.83, Liraglutide 1.33 個/villi)。また、DJB 群の AST、FFA、ヒアルロン酸は他 2 群より低値を示しており、DJB 群は Liraglutide 群と比較し NASH 抑制効果を有していた(DJB: Sham: Liraglutide=Grading 0: 0.75: 2.5/ Staging 0.25: 0.5: 2.5)。

今回の研究により、DJB は胆汁酸吸収増加による回腸 L 細胞の増加を介して GLP-1 分泌増加をきたし、糖尿病・NASH を改善することが示唆された。また、NASH 抑制効果については Liraglutide 投与による内科的治療を凌駕する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1235号	氏名	柏原 秀也
審査委員	主査 丹黒 章 副査 阪上 浩 副査 松久 宗英		

題目 Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhanced glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids
 (Duodenal-jejunal bypass は胆汁酸により誘発された Glucagon-like peptide-1 を介して糖尿病・肝 steatosis を改善する)

著者 Hideya Kashihara, Mitsuo Shimada, Nobuhiro Kurita, Hirohiko Sato, Kozo Yoshikawa, Jun Higashijima, Motoya Chikakiyo, Masaaki Nishi, Chie Takasu
 平成27年発行 Journal of Gastroenterology and Hepatology に掲載予定
 (主任教授 居村 暁)

要旨 病的肥満に対する減量手術である Bariatric surgery のひとつである消化吸収抑制術には肥満改善だけでなく、糖尿病などの肥満関連疾患に対する効果も報告されており、回腸より分泌されるグルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon like peptide-1: GLP-1) の関与が示唆されているが、そのメカニズムは未だ不明である。申請者らはこれまでに、非肥満・非糖尿病ラットモデルを用いた Duodenal-jejunal bypass (DJB) は血清胆汁酸、GLP-1 を増加させることで血糖上昇を抑制することを報告している。

今回、DJB による糖尿病・非アルコール性脂肪肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) 改善効果のメカニズムを明らかにすることを目的に腸管内分泌細胞 (IEC-6) を用いて胆

胆汁酸が GLP-1 分泌に及ぼす影響を、また、肥満・糖尿病ラット (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty: OLETF rat) を用いて、DJB と GLP-1 アナログ製剤である Liraglutide による糖尿病改善効果ならびに NASH に対する効果を検討した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) リトコール酸投与群は PBS、コール酸投与群と比較し細胞が増加していた。また、培養液中の GLP-1 濃度は上昇し、GLP-1 mRNA 発現が増強した。
- 2) OLETF rat を DJB 群、Sham 群 (開腹のみ)、Liraglutide 群 (200 μ g/day 皮下注) に分け、8 週間メチオニン・コリン欠乏高脂肪食を摂取させた。8 週目に OGTT を施行後に全血・組織 (小腸・肝臓) を採取した。Sham 群と比較して、DJB 群は有意な体重増加抑制効果を認め、OGTT では DJB 群、Liraglutide 群とも有意に血糖上昇を抑制し、insulin 抵抗性を改善した。また、DJB 群は血清胆汁酸値、GLP-1 値ともに高値で、回腸の L 細胞数が有意に増加していた。さらに DJB 群は肝の炎症や線維化を軽減しており、組織学的にも NASH 抑制効果を示した。

以上の結果から、DJB は回腸 L 細胞の増加を介して GLP-1 分泌を促進し、糖尿病および NASH を改善することが示唆された。

本研究は、DJB の糖尿病、NASH 改善効果のメカニズムの解明に寄与するものと考えられ、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。