

## 論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1235 号	氏名	柏原 秀也
学位論文題目	Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhanced glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids			
<p>論文の要約</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>得られた結果は以下のごとくである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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)。</li> <li>(2) OLETF rat を DJB 群、開腹のみの Sham 群、GLP-1 アナログ製剤 Liraglutide 群 (200 <math>\mu</math>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)。</li> </ol> <p>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。</p>				