

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：16101
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2015～2016
課題番号：15K19859
研究課題名(和文) GLUT1・胆汁酸吸収に着目したDJBの有用性に関する研究

研究課題名(英文) The effect of colon in metabolic surgery

研究代表者
西 正暁(NISHI, Masaaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教

研究者番号：70464344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：肥満症に対する外科治療(Metabolic surgery)の効果について、特に今回は大腸に注目して検討を行った。肥満モデルラットに、外科手術Duodeno-jejunal bypass (DJB)を行うことで非アルコール性脂肪肝炎、糖尿病、肥満が改善し、腸内細菌叢にも変化を認めた。しかしながら、大腸バイパスの意義については、その有用性をみつけることができなかった。

研究成果の概要(英文)：We herein investigated the role of metabolic surgery, especially in the colon, for the morbid obesity. Metabolic surgery (Duodeno-jejunal bypass) had the effect for the nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, and changed the gut microbiota. However, the colon bypass was not effective in our experiments

研究分野：医学薬学

キーワード：肥満 metabolic surgery 大腸

1. 研究開始当初の背景

肥満症に対する外科治療 (Metabolic surgery) の糖尿病改善効果について、我々は Duodenal-jejunal bypass (DJB) において、Common limb の胆汁酸吸収の上昇が L 細胞を増殖させ、GLP-1 分泌を促進し、肥満、糖尿病、NASH を改善することを報告してきた (J Gastroenterol Hepatol. 2014)。大腸はこれまで水分および電解質の吸収器官と考えられてきたが、大腸に GLP-1 分泌を促進する胆汁酸受容体 (TGR5) が発現しており (Gastroenterology 2013)、大腸 microbiome が肥満を規定することが報告され (Science 2013)、その重要性が注目されている。そして、Duodeno-jejunal bypass (DJB) に大腸バイパス術を併施することで減量・糖尿病改善・NASH 改善効果を減弱するとの着想に至った。

2. 研究の目的

大腸の役割を解明し、肥満外科手術における大腸の意義を明らかとすることである。

3. 研究の方法

肥満症の In Vivo model を用いて、肥満外科手術 (DJB) 手術および大腸バイパスモデルを作成し、その効果を検討する。

4. 研究成果

OLETF rat を DJB 群 (D 群 n=4)、開腹のみの Sham 群 (S 群 n=4)、GLP-1 アナログ製剤 Liraglutide 投与群 (L 群 n=4) に分け、術後 8 週で OGTT を施行、全血・小腸・肝臓・糞便を採取し、各群の小腸・大腸における GLP-1 分泌細胞 (L cell) を免疫染色にて count。3 群間で肝 NASH grading/staging、microbiota を比較した。体重増加抑制効果は D>L>S であった (図 1)。D・L 群における OGTT30、60、120 分の血糖は S 群と比較し有意に低値であり、insulin 抵抗性の改善を認めた (D、L 群は n.s.) (図 2)。D 群の胆汁酸は他 2 群に比し高値を示しており、GLP-1 (15、30 分) も高値を示していた。D 群の回腸 L cell 数は他 2 群と比較し有意に増加 (図 3)。また、D 群の AST、FFA、ヒアルロン酸は他 2 群と比較し有意に低値を示し (図 4)、NASH grading/staging においても軽度であった (図 5・図 6)。さらに D 群 microbiota では Gammaproteobacteria の増加、Bacteroidia の減少を認めた (図 7)。大腸バイパスについては手術を施行したが、そのほとんどが下痢、脱水で死亡する結果となりマウスモデルにおいて有用性を実証できなかった。

Body weight change

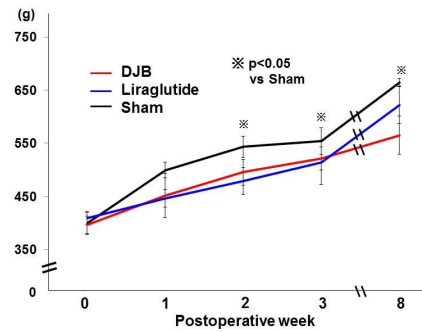


図 1: Body weight change

BS and GLP-1

- Postoperative 8 week -

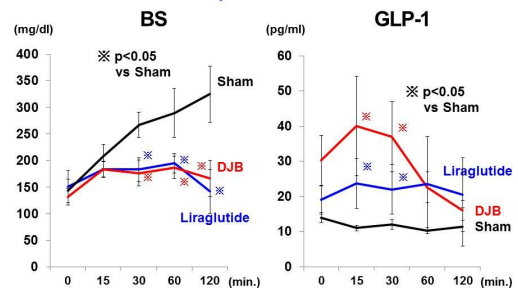


図 2: BS and GLP-1-Postoperative 8week-

L cells in ileum

- Postoperative 8 week -

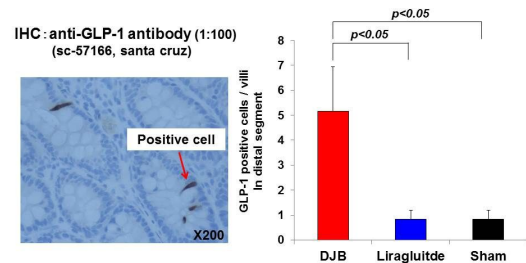


図 3: L cells in ileum-Postoperative 8week-

Blood analysis

- Postoperative 8 week -

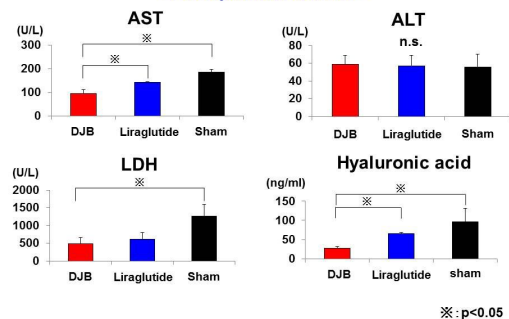
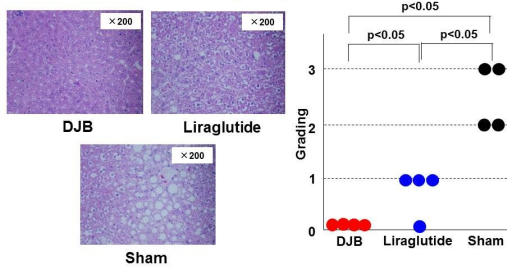


図 4: Blood analysis-Postoperative 8week-

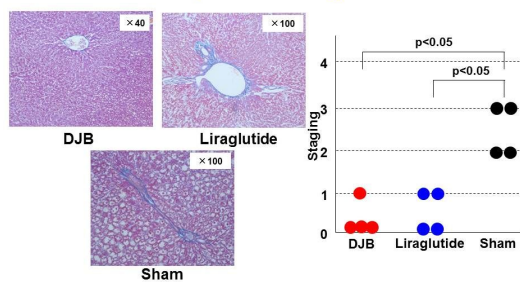
The effect of DJB on NASH (H.E.)



DJB suppressed ballooning and inflammation in the liver.

図 5 : The effect of DJB on NASH(H.E.)

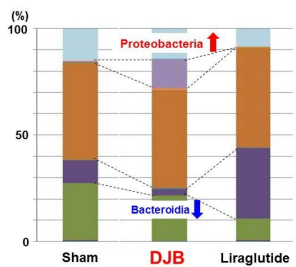
The effect of DJB on NASH (Azan staining)



DJB suppressed liver fibrosis.

図 6 : The effect of DJB on NASH (Azan staining)

Gut microbiota



Proteobacteria increased in DJB

図 7 : GUT microbiota

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass changes the composition of the gut microbiota. doi:10.1007/s00595-016-1373-x SurgToday. 2017.47(1):137-140. 査読有

2. Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Kashihara H, Eto S. Combined liver mobilization and retraction: A novel technique to obtain the optimal surgical field during laparoscopic total gastrectomy. doi: 10.1111/ases.12271. Asian J Endosc Surg. 2016.9(2):111-115. 査読有
3. Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Sato H, Yoshikawa K, Higashijima J, Chikakiyo M, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhanced glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids. doi: 10.1111/jgh.12690. J Gastroenterol Hepatol. 2015.30(2):308-315. 査読有
4. Eto S, Yoshikawa K, Shimada M, Higashijima J, Tokunaga T, Nakao T, Nishi M, Takasu C, Sato H, Kurita N. The relationship of CD133, histone deacetylase 1 and thrombospondin-1 in gastric cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+relationship+of+CD133%2C+histone+deacetylase+1+and+thrombospondin-1+in+gastric+cancer>. Anticancer Res. 2015.35(4):2071-2076. 査読有
5. Nakao T, Iwata T, Hotchi M, Yoshikawa K, Higashijima J, Nishi M, Takasu C, Eto S, Teraoku H, Shimada M. Prediction of response to preoperative chemoradiotherapy and establishment of individualized therapy in advanced rectal cancer. doi: 10.3892/or.2015.4196. Oncol Rep. 2015.34(4):1961-1967. 査読有

[学会発表](計8件)

1. 吉川幸造, 島田光生, 東島潤, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 石川大地, 吉川雅登. The influence of the obesity in gastrectomy and our strategy for obese patients 第 89 回日本胃癌学会総会.2017 年 3 月 8 日 ~ 10 日. 広島国際会議場(広島県広島市)
2. 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 西正暁, 高須千絵.

The effect of Roux en Y reconstruction on glucose intolerance and NAFLD/NASH

第 89 回日本胃癌学会総会.2017 年 3 月 8 日 ~ 10 日.広島国際会議場(広島県広島市)

3. 吉川幸造, 島田光生, 東島潤, 西正暁, 柏原秀也, 高須千絵, 石川大地, 吉川雅登.
胃切除術における肥満の影響と治療成績改善への取り組み
第 25 回徳島外科術後管理研究会.2017 年 2 月 11 日.徳島県医師会館(徳島県徳島市)
4. 柏原秀也, 島田光生, 吉川幸造, 東島潤, 中尾寿宏, 西正暁, 高須千絵.
A possible effect of metabolic surgery on diabetes and NASH.
第 71 回日本消化器外科学会総会.2016 年 7 月 14 日 ~ 16 日.アスティ徳島,あわぎんホール(徳島県徳島市)
5. Nishi M.
Sarcopenia with modified glasgow prognostic score is a predictor of long term survival in patients with gastric cancer.
American Society of Clinical Oncology 2016 Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO-GI 2016)
2016 年 1 月 21 日-23 日 Moscone Convention
Center(USA,SanFrancisco)
6. 西正暁,島田光生,東島潤,吉川幸造,中尾寿宏,徳永卓哉,柏原秀也,高須千絵
直腸癌手術における縫合不全回避のための術中血流評価の有用性
第 24 回日本コンピュータ外科学会大会.2015 年 11 月 21 日 ~ 23 日.東京大学本郷キャンパス(東京都文京区)
7. 西正暁,島田光生,吉川幸造,東島潤,中尾寿宏,徳永卓哉,柏原秀也,高須千絵,江藤祥平.
胃癌における PD-1 発現の意義
第 74 回日本癌学会学術総会.2015 年 10 月 8 日 ~ 10 日.名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)
8. Nishi M
Resveratorol inhibit tumor growth of pancreatic cancer cell line via induction of apoptosis and autophagy
American college of surgeons 2015
Chicago.2015 年 10 月 4 日-8 日.
McCormick Place(USA,Chicago)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

西 正暁 (NISHI , Masaaki)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教

研究者番号 : 70464344