

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19887

研究課題名(和文) 胃切除術前後のグレリン産生細胞についての前向き追跡研究

研究課題名(英文) Prospective follow-up study on ghrelin-producing cells before and after sleeve gastrectomy

研究代表者

新野 直樹 (Shinno, Naoki)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10724122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：袖状胃切除術前後に胃体上部小弯粘膜のグレリンmRNAを比較したところ、平均値では術前後で有意な差を認めなかった(1:0.87)。しかし、体重リバウンドをきたしている症例では、術前平均の1.8-2.4倍高いグレリンmRNAの発現を認めた。また、マウスに袖状胃切除術を施行したところ、膵臓、十二指腸、視床下部においては、グレリンmRNA、タンパクともに術前後で有意差は認めなかった。しかし、胃小弯においては、術後30日で1.5倍のグレリン産生細胞数の増加を認めた。以上より、袖状切除後残胃における代償性のグレリン産生細胞数の増加が、体重リバウンドに寄与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Comparison of ghrelin mRNA expression of upper gastric mucosa before and after sleeve gastrectomy revealed no significant difference before and after surgery on average (1:0.87). However, in case of weight regain, ghrelin mRNA expression was 1.8 - 2.4 times higher than the preoperative average. Sleeve gastrectomy was performed on the C57/BL6 mice. In pancreas, duodenum, hypothalamus, heart, there was no significant difference on ghrelin mRNA and protein expression between before and after operation. However, in upper-lesser gastric mucosa, the number of ghrelin-producing cells increased by 1.5 times on 30 days after surgery. From the above results, it is suggested that increasing compensatory ghrelin producing cell number in the remnant stomach may contribute to weight regain after sleeve gastrectomy.

研究分野：医歯薬学

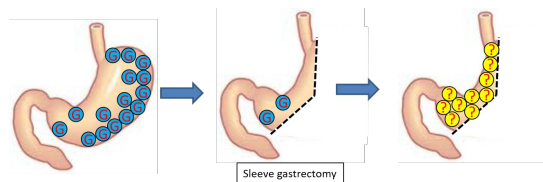
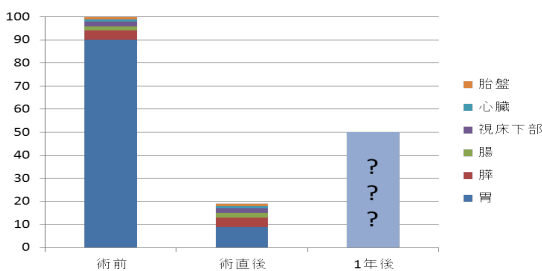
キーワード：グレリン 袖状胃切除 リバウンド 代償

### 1. 研究開始当初の背景

グレリンはアミノ酸残基 28 からなるペプチドホルモンで、中枢では視床下部弓状核から分泌され、Neuropeptide Y(NPY)や Agouti related peptide(AgRP)の分泌を促進し、食欲増進作用を持つ。また、末梢投与にて摂食亢進、体重増加作用を持つ唯一のホルモンとされており、迷走神経求心性繊維を介して延髄孤束核に至り、NPY や AgRP の分泌を促進する。実際、グレリンを正常被験者に持続投与したところ、平均摂取カロリーが生食投与群と比較し有意に増加したと報告されている(A.M.Wren, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2001)。

グレリン産生細胞(Ghrelin Producing cell;GPC)は、膵臓、腸、視床下部、心臓、胎盤などにも存在するが、生体での最大産生臓器は胃であり、全体の約 90%が分泌されている。実際、病的肥満症に対する袖状胃切除術(Sleeve gastrectomy;SG)では、このグレリン産生細胞の豊富な部分を摘出することが良好な減量効果に寄与するとされており、SG術後にグレリン値と BMI はともに低下し、両者の低下率は正の相関を示すと報告されている(B. Anderson, et al. Obes Surg, 2013)。

しかし一部の症例では体重のリバウンドを来すものがあり、それらの症例では血中グレリン値も再上昇していると言われている。このグレリン値再上昇が、他臓器での代償性産生増加によるものなのか、残胃での産生増加によるものなのかはこれまでのところ明らかとなっていない(図 1)。そこで今回は、グレリン環境が劇的に変化する胃切除術症例 LSG を対象とし、術後の代償および分泌調節メカニズムを解明することとした。



(図 1)

### 2. 研究の目的

本研究は、袖状胃切除術の術後残胃でのグレリン産生能の変化とグレリン分泌刺激の

メカニズムを解明し、治療に応用することを目的とする。胃切除術後には、食欲増進作用をもつグレリンの産生が低下し、体重減少を来す。一方で、袖状胃切除術を受けた患者の中でも体重のリバウンドを認める症例ではグレリン値が再上昇していると報告されている。しかし、この再上昇が他臓器での代償性産生増加なのか、残胃での産生増加なのかはこれまでのところ明らかとされており、加えてこの増加のメカニズムもはっきりしていない。そこで、このメカニズムを明らかにし、肥満症術後リバウンド症例に対する新たな治療開発へと応用したい。

### 3. 研究の方法

(1)体上部小弯側の粘膜を LSG 術前、術後 1 年で採取する。標本はホルマリン固定し、グレリン抗体による免疫染色を行い、細胞数を顕微鏡学的に評価する。また組織サンプルの一部にて凍結標本作製し、ここからグレリン mRNA を抽出、RT-PCR にて発現を定量化する。

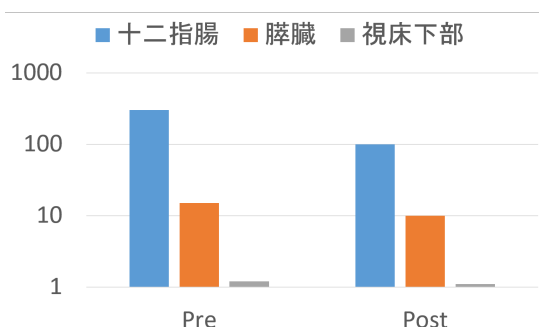
(2)術前、および LSG を施行し術後 30 日間の通常飼育を行った C57/BL6 マウスから、それぞれグレリン産生臓器である胃、膵臓、十二指腸、視床下部を摘出。グレリン mRNA を抽出し、各臓器における発現量を RT-PCR にて定量、比較する。また、血液サンプルも採取し、各臓器のグレリン mRNA 発現量と血清 acyl グレリン値、des-acyl グレリン値の比較も行う。

### 4. 研究成果

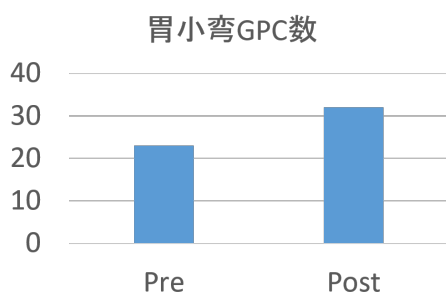
(1)当科で袖状胃切除術を施行した病的肥満症患者 50 人のうち、5 例で術後体重のリバウンドを来した。リバウンドした患者としなかった患者では、臨床背景(年齢、性別、ピロリ菌感染の有無など)や術前グレリン値を含めた血液検査には有意な差は認められなかった。また、術前後(術前 12 症例、術後 7 症例)に胃体上部小弯部分から粘膜組織を採取し、RT-PCR にてグレリン mRNA の発現を比較したところ、平均値では術前後で有意な差は認められなかった(1:0.87)。しかしながら、術後 7 症例のうち体重リバウンドをきたしている 3 症例では、術後血中総グレリン値は術前の 18-23%と低値を維持しているにも関わらず、術後体上部小弯部分のグレリン発現量については、術前平均の 1.8-2.4 倍高いグレリン mRNA の発現を認めた。

(2)また、C57/BL6 マウスに袖状胃切除術を施行したところ、全例で約 20%の体重減少を認めたものの、30 日後にはほぼ術前と同レベル(術前比 88-109%)までのリバウンドを認めた。血中グレリンの値に関しても、術後 2 日目に術前の約 50%まで低下したが、7 日目には術前レベルまで再上昇した。グレリン産生臓器

(胃、膵臓、十二指腸、視床下部)を摘出し、術前後でグレリン mRNA と免疫組織染色でのグレリン産生細胞の数を比較したところ、膵臓、十二指腸、脳下垂体においては、グレリン mRNA、タンパクともに術前後で有意な差は確認できなかった(図 2)。しかしながら、胃小弯において、1.5 倍のグレリン産生細胞数の増加を認めた(図 3)。



(図 2)



(図 3)

以上のことから、袖状切除後残胃における代償性のグレリン産生(細胞数)の増加が、体重のリバウンドに寄与している可能性が示唆された。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

新野直樹、当院における腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の治療成績、第 5 回 肥満と消化器疾患研究会、2015 年 4 月 22 日、仙台

新野直樹、当院における腹腔鏡下スリーブ状胃切除術の治療成績、第 33 回 日本肥満症治療学会学術集会、2015 年 6 月 27 日、幕張

新野直樹、腹腔鏡下袖状胃切除術単独でのメタボリックサージェリーとしての可能性、第 23 回 日本消化器関連学会週間、2015 年 10 月 10 日、東京

新野直樹、病的肥満症におけるグレリン産生細胞数と袖状胃切除術治療効果の関係、第 116 回 日本外科学会定期学術集会、2016 年 4 月 15 日、大阪

新野直樹、メタボリックサージェリーとしての腹腔鏡下袖状胃切除術、第 53 回 日本外科代謝栄養学会学術集会、2016 年 7 月 7 日、東京大学

新野直樹、病的肥満症に対する LSG 術後リバウンドの克服に向けて～モデルマウスを用いたグレリン産生能変化の検討～、第 117 回 日本外科学会定期学術集会、2017 年 4 月 28 日、横浜

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

新野 直樹 (SHINNO, Naoki)  
大阪大学・大学院医学系研究科・医員  
研究者番号：10724122

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号 :

(4)研究協力者 ( )