

令和元年6月18日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10505

研究課題名(和文) 肥満外科バイパス手術モデルにおける消化管ホルモンと視床下部摂食中枢の変化について

研究課題名(英文) Additional effects of duodenojejunal bypass on glucose metabolism and hypothalamic feeding center in a rat model of sleeve gastrectomy.

研究代表者

太田 正之(Ohta, Masayuki)

大分大学・国際教育研究推進機構・教授

研究者番号：80271104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：今後メタボリックサージェリーとして普及することが予想されるスリーブバイパス術(SG-DJB)の糖代謝の研究を行った。スリーブ状胃切除術(SG)とSG-DJBのラットモデルを作成した。SGに比較し、SG-DJBはより良好なインスリン分泌や血糖値の改善効果を認めた。また腸管のグルコーストランスポーターの発現を検討したところ、GLUT1とSGLT-1がSGに比較し、SG-DJBの食物脚(AL)において有意に高発現していた。SGに十二指腸空腸バイパス術を加えることで、ALにおけるグルコーストランスポーターが活性化され、糖代謝がより改善すると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国では2014年4月腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(SG)が保険収載され、2018年4月に腹腔鏡下スリーブバイパス術(SG-DJB)が先進医療として承認されている。またわが国のデータでも重症の糖尿病患者に対してはSGよりもSG-DJBの方が糖尿病の改善効果は高いことが示されている。今回の検討では動物実験レベルではあるが、SGに十二指腸空腸バイパス術を加えることで糖代謝改善の上乗せ効果があることが明らかになり、さらにそのメカニズムとして食物脚のグルコーストランスポーター活性化が関与していることが示された。本研究結果により、今後さらにSG-DJBの普及がわが国で進むことが期待される

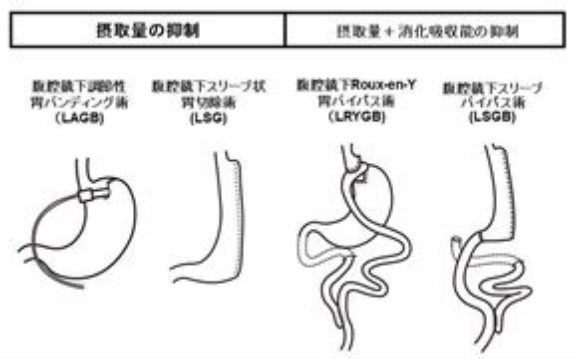
研究成果の概要(英文)：Sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass (SG-DJB) is expected to become a popular procedure. The aim of this study was to evaluate the effects of duodenojejunal bypass on glucose metabolism in a rat model of sleeve gastrectomy (SG). Twenty-four Sprague-Dawley rats were divided into two groups, SG-DJB and SG alone. Six weeks after surgery, oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed. Expression of factors related to gluconeogenesis and glucose transport were evaluated using jejunal samples. During the OGTT, SG-DJB group showed an early increase in serum insulin followed by an early decrease in blood glucose compared with SG group. Expression levels of glucose transporter 1 (GLUT1) and sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) mRNA and protein in the alimentary limb (AL) were greater in the SG-DJB group than in the SG group. The additional effects of duodenojejunal bypass on glucose metabolism after SG may be related to increased expression of GLUT1 and SGLT1 in the AL.

研究分野：医学 消化器外科

キーワード：肥満外科手術 メタボリックサージェリー スリーブ状胃切除術 スリーブバイパス術 バイパス手術

1. 研究開始当初の背景

現在、海外では高度の肥満患者(BMI 35kg/m²)に対しては、食事療法、運動療法などの内科的治療は無効とされ、積極的に肥満外科手術が行われている。2013年1年間に全世界で46万例の肥満外科手術が行われ、欧米諸国では年間5,000~15万例、東アジア諸国の中国、韓国、台湾においても年間1,600~4,000例の肥満外科手術が施行されている(Obes Surg 2015;25:1822)。その普及の背景には確実な減量効果と共に肥満関連健康障害の改善効果があり、術後の生命予後の改善も報告されている。さらに近年、国際糖尿病専門委員会(IDF)の声明が発表され、BMI30~35 kg/m²の2型糖尿病に対する治療として肥満外科手術の適応が世界的に拡大する方向にある(Lancet 2011;378:108)。その肥満外科手術の主な術式はRoux-en-Y胃バイパス術、調節性胃バンディング術、スリーブ状胃切除術であり、近年、スリーブ状胃切除術の急速な普及が著しい。また糖尿病に対してはバイパス手術の方がより効果が高いとされ、糖尿病に対するバイパス手術をメタボリックサージェリーと呼び注目を集めている。



代表的な腹腔鏡下肥満外科とその分類

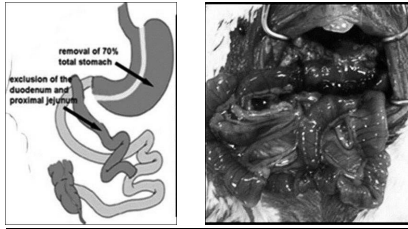
わが国では現在、BMI 30 kg/m²ならびに35kg/m²の肥満人口は全人口のそれぞれ3%、0.5%であり、肥満外科手術の適応と考えられる患者は50万人程度と推定されている。わが国では1982年に開腹手術としてRoux-en-Y胃バイパス術が導入されたが、その空置された遠位側の胃からの胃癌発見の遅れの危惧が問題視され、1984年には垂直遮断胃形成術に術式が変更された。そして垂直遮断胃形成術を指す胃縮小術が1988年に保険収載されている。その後、2000年台になり数々の腹腔鏡下肥満外科手術が導入されている。2002年に腹腔鏡下Roux-en-Y胃バイパス術が導入されたが、開腹時代と同様に胃癌の問題が起こり、Kasamaらは糖尿病に有効性の高い新たなバイパス手術として腹腔鏡下スリーブ状胃切除+十二指腸空腸バイパス術(スリーブバイパス術)を開発した(Obes Surg 2009;19:1341)。わが国では腹腔鏡下肥満外科手術は2010年頃までは年間70例程度であったが、2010年に腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が先進医療となったこともあり、2011年には150例を超えた。そして2014年4月腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を指す、K656-2腹腔鏡下胃縮小術が保険収載されている。2014年に施行された腹腔鏡下肥満外科手術は258例であり、スリーブ状胃切除術が179例(69%)を占め、スリーブバイパス術は53例(21%)でありわが国第二位の術式となっている。したがって重度の糖尿病に対するメタボリックサージェリーとして、わが国では腹腔鏡下Roux-en-Y胃バイパス術の代わりに、スリーブバイパス術が普及していくことが予想される。

2. 研究の目的

本研究は、今後わが国においてメタボリックサージェリーとして普及することが予想されるスリーブバイパス術の基礎的研究を行うことを目的とする。ラットを用いてスリーブバイパスモデルを作成し、スリーブ状胃切除モデルやコントロール群、ダイエット(食事制限)群と比較し、糖代謝や消化管ホルモン、胆汁酸、腸内細菌叢、視床下部摂食中枢の変化を検討する。そしてスリーブ状胃切除術に十二指腸空腸バイパス術を加える意義、つまり十二指腸空腸バイパス術の上乗せ効果を明らかにする。Preliminaryな検討では、ラットスリーブバイパスモデルは作成可能であり、5例程度ではあるが12週の経過観察も行い、スリーブモデルよりもやや高い減量効果を認めた。この研究によりスリーブバイパス術の糖代謝や消化管ホルモン、視床下部摂食中枢に与える影響が明らかと考えられる。また今後議論されると予想される、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術とスリーブバイパス術の肥満糖尿病患者に対する使い分けの基礎的ならびに理論的データになるものと思われる。

3. 研究の方法

本研究では、肥満糖尿病ラットであるZucker diabetic ratはレプチン耐性のため、視床下部摂食中枢の発現変化に適さないと考え、Sprague-Dawley ratに高脂肪食を与えた食餌性肥満ラットモデルを用いて肥満外科ラットモデルを作成する。食餌性肥満ラットでスリーブ状胃切除モデルとスリーブバイパスモデルを作成し、グレリン、GLP-1、PYYなどの消化管ホルモンやレプチン、糖・脂質代謝のパラメーターの変化、胆汁酸や腸内細菌叢の変化について検討するとともに、視床下部摂食中枢の発現の変化について検討を行う。



ラットスリーブバイパスモデルの模式図と術中写真

4. 研究成果

スリーブバイパス術モデルの手技の安定に予想以上に時間を要した。その後手技は安定化し、スリーブバイパス術を含め、ラットからデータや試料を蓄積し解析を行った。減量効果については、両術式ではほぼ同等の減量効果が得られた。またOGTTにおいてスリーブ状胃切除術に比較し、スリーブバイパス術はより良好なインスリン分泌や血糖値の改善効果を認めた。また腸管のグルコーストランスポーターの発現を検討したところ、GLUT1とSGLT-1がスリーブ状胃切除術に比較し、スリーブバイパス術のalimentary limb (AL, 食物脚)において有意に高発現していた。スリーブ状胃切除術に十二指腸空腸バイパス術を加えることで、ALにおけるグルコーストランスポーターが活性化され、糖代謝がより改善すると思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Takayama H, Ohta M, Tada K, Watanabe K, Kawasaki T, Endo Y, Iwashita Y, Inomata M. Additional effects of duodenojejunal bypass on glucose metabolism in a rat model of sleeve gastrectomy. Surg Today 2019 in press 査読有
2. Ohta M, Seki Y, Wong SK, Wang C, Huang CK, Aly A, Baijal M, Al-Sabah S, Udomsawaengsup S, Heo YS, Althuwaini SS, Celik A, El-Hadidi N, Sargsyan D, Gee T, Rao J, Wiradisuria ER, Oliveros E, Kitano S, Kasama K. Bariatric/metabolic surgery in the Asia-Pacific region: APMBSS 2018 survey. Obes Surg 2019; 49(1): 27-31 査読有
3. Endo Y, Ohta M, Tada K, Saga K, Takayama H, Hirashita T, Uchida H, Iwashita Y, Inomata M. Clinical significance of upper gastrointestinal endoscopy before laparoscopic bariatric procedures in Japanese patients. Surg Today 2019; 49(1): 27-31 査読有
4. Naitoh T, Kasama K, Seki Y, Ohta M, Oshiro T, Sasaki A, Miyazaki Y, Yamaguchi T, Hayashi H, Imoto H, Tanaka N, Unno M. Efficacy of sleeve gastrectomy with duodenal-jejunal bypass for the treatment of obese severe diabetes patients in Japan: A retrospective multicenter study. Obes Surg 2018; 28(2): 497-505 査読有
5. Watanabe K, Ohta M, Takayama H, Tada K, Shitomi Y, Kawasaki T, Kawano Y, Endo Y, Iwashita Y, Inomata M. Effects of sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease in an obese rat model. 2018; 28(6): 1532-1539 査読有
6. 太田正之, 遠藤裕一, 猪股雅史 肥満外科手術の現状 日本医事新報2017; 4855: 40-45 査読無
7. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 嵯峨邦裕, 多田和裕, 猪股雅史 肥満の外科療法 成人病と生活習慣病2017; 47(11): 1448-1451 査読無
8. Haruta H, Kasama K, Ohta M, Sasaki A, Yamamoto H, Miyazaki Y, Oshiro T, Naitoh T, Hosoya Y, Togawa T, Seki Y, Lefor AK, Tani T. Long-term outcomes of bariatric and metabolic surgery in Japan: Results of a multi-institutional survey. Obes Surg;2017; 27: 754 762 査読有
9. 遠藤裕一, 太田正之, 猪股雅史 高度肥満症に対する肥満外科手術 診断と治療2017; 105: 350-355 査読無
10. 太田正之, 遠藤裕一, 川崎貴秀, 渡邊公紀, 高山洋臣, 嵯峨邦裕, 猪股雅史 スリーブ状胃切除術の糖代謝や摂食中枢に与える影響 外科と代謝・栄養2016; 50: 223-228 査読有
11. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 嵯峨邦裕, 猪股雅史 糖尿病と肥満外科手術 肥満外科手術はどのくらい血糖コントロールを改善させるか 糖尿病診療マスター2016; 14: 255-259 査読無

〔学会発表〕(計 19 件)

1. Ohta M Symposium : The Japanese Report
IFSO-APC 2019、広州、中国 2019 年 3 月 22 日
2. Ohta M, Endo Y, Tada K, Saga K, Hirashita T, Masuda T, Iwashita Y, Inomata M
Oral : Comparison between ABCD and IMS scores in prediction of long-term
T2DM remission after sleeve gastrectomy
IFSO-APC 2019、広州、中国 2019 年 3 月 22 日
3. 太田正之, 遠藤裕一, 多田和裕, 関 洋介, 笠間和典, 猪股雅史, 北野正剛
シンポジウム : 肥満・糖尿病外科手術のアジア太平洋諸国とわが国の現状
第 31 回日本内視鏡外科学会総会、福岡 2018 年 12 月 7 日
4. Ohta M, Endo Y, Tada K, Saga K, Hirashita T, Iwashita Y, Uchida H, Inomata M
Poster : Predictive factor for insufficient weight loss 2 years after laparoscopic
sleeve gastrectomy?
IFSO 2018、ドバイ、UAE 2018 年 9 月 26 日-28 日
5. Ohta M, Endo Y, Watanabe K, Tada K, Saga K, Hirashita T, Iwashita Y, Uchida H, Inomata M
Poster : FXR pathway expression and nonalcoholic fatty liver disease in a rat sleeve model
IFSO 2018、ドバイ、UAE 2018 年 9 月 26 日-28 日
6. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 多田和裕, 嵯峨邦裕, 平下禎二郎, 内田博喜, 岩下幸雄, 猪股雅史
ビデオシンポジウム : 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術後の食道裂孔ヘルニアと逆流性食道炎の変化の検討
第 73 回日本消化器外科学会総会、鹿児島 2018 年 7 月 11 日
7. 太田正之 市民公開講座 : 肥満症治療の最前線-肥満外科治療ってなに?
第 36 回日本肥満症治療学会学術集会、東京 2018 年 6 月 16 日
8. Ohta M, Endo Y, Inomata M, Kitano S Symposium : Endoscopic intragastric balloon placement
in Japan: Results of national survey 2016
Asia-Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society Congress 2018、東京 2018 年 3 月 31 日
9. Ohta M, Endo Y, Takayama H, Tada K, Saga K, Hirashita T, Uchida H, Iwashita Y, Inomata M,
Kitano S Symposium : Japanese experience in laparoscopic adjustable gastric banding
Asia-Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society Congress 2018、東京 2018 年 3 月 30 日
10. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 多田和裕, 嵯峨邦裕, 岩下幸雄, 内田博喜, 平下禎二郎, 猪股雅史
シンポジウム : 肥満・糖尿病外科手術の適応と術式選択
第 30 回日本内視鏡外科学会総会、京都 2017 年 12 月 9 日
11. Ohta M, Endo Y, Takayama H, Tada K, Saga K, Iwashita Y, Uchida H, Hirashita T,
Inomata M Comparison of ABCD score with DiaRem score in type 2 diabetes remission after
laparoscopic sleeve gastrectomy
13th Asia-Pacific Congress of the Endoscopic and Laparoscopic Surgeons of Asia、セブ、フィリ
ピン 2017 年 11 月 17 日
12. 太田正之 ランチョンセミナー : 肥満・2 型糖尿病に対する外科治療の効果と実際
第 38 回日本肥満学会、大阪 2017 年 10 月 8 日
13. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 多田和裕, 猪股雅史 一般演題(ポスター) : DiaRem スコア の
スリーブ状胃切除術後の糖尿病寛解予測に関する検討
第 38 回日本肥満学会、大阪 2017 年 10 月 7 日

14. Ohta M, Endo Y, Hirashita T, Iwashita Y, Uchida H, Inomata M Poster : What is a good predictor of 2-year weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy?
22th World Congress of International Federation for the Surgery of Obesity & Metabolic Disorders、ロンドン、UK 2017年8月31日~9月2日
15. Ohta M, Endo Y, Hirashita T, Iwashita Y, Uchida H, Inomata M Poster : DiaRem score is a good predictors of diabetes remission after laparoscopic sleeve gastrectomy for Japanese obese patients
22th World Congress of International Federation for the Surgery of Obesity & Metabolic Disorders、ロンドン、UK 2017年8月31日~9月2日
16. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 多田和裕, 嵯峨邦裕, 平下禎二郎, 内田博喜, 岩下幸雄, 猪股雅史 一般口演：腹腔鏡下調節性胃バンド術後のスリーブ状胃切除術(revision surgery)
第42回日本外科系連合学会学術集会、徳島 2017年6月29日
17. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 多田和裕, 正木孝幸, 猪股雅史, 北野正剛
特別企画2：難治性高度肥満患者の予測因子の検討
第35回日本肥満症治療学会学術集会、盛岡 2017年6月23日
18. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 嵯峨邦裕, 多田和裕, 岩下幸雄, 内田博喜, 平下禎二郎, 猪股雅史 一般演題：肥満・糖尿病外科手術前の上部消化管内視鏡検査の意義
第93回日本消化器内視鏡学会総会、大阪 2017年5月13日
19. 太田正之, 遠藤裕一, 高山洋臣, 嵯峨邦裕, 多田和裕, 岩下幸雄, 内田博喜, 平下禎二郎, 猪股雅史
第117回日本外科学会定期学術集会、横浜 2017年4月27日

〔図書〕(計 2件)

1. 遠藤裕一, 太田正之, 猪股雅史, 北野正剛 肥満・糖尿病の外科治療 第1章 肥満症患者の病態と治療の基本 5 肥満症の治療：外科治療の位置づけ；メディカ出版 2017；29-32
2. 太田正之, 遠藤裕一, 猪股雅史 肥満・糖尿病の外科治療 第2章 肥満・糖尿病外科治療総論 2 肥満適応と種類 メディカ出版 2017；62-66

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：猪股 雅史

ローマ字氏名：(Masafumi Inomata)

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部 消化器・小児外科学講座

職名：教授

研究者番号(8桁)：60315330

研究分担者氏名：岩下 幸雄

ローマ字氏名：(Yukio Iwashita)

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部 消化器・小児外科学講座

職名：講師

研究者番号(8桁)：60534203

研究分担者氏名：遠藤 裕一

ローマ字氏名：(Yuichi Endo)

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部 消化器・小児外科学講座

職名：助教

研究者番号(8桁)：20468010

研究分担者氏名：高山 洋臣

ローマ字氏名：(Hiroomi Takayama)

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部 消化器・小児外科学講座

職名：客員研究員

研究者番号(8桁)：50733614

研究分担者氏名：嵯峨 邦裕

ローマ字氏名：(Kunihiro Saga)

所属研究機関名：大分大学

部局名：医学部 消化器・小児外科学講座

職名：客員研究員

研究者番号(8桁)：50770145

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。