

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10619

研究課題名(和文)代謝手術のNASH改善効果 酸化ストレスからみた空置空腸の意義

研究課題名(英文)Effects of metabolic surgery on improving NASH: Impact of bypassed jejunum related to the oxidative stress

研究代表者

田中 直樹 (Naoki, Tanaka)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：60547404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：十二指腸空腸吻合術(Duodenal-jejunal bypass: DJB)を施行すると著明な体重増加抑制効果および糖尿病改善効果を認める一方、胆膵路(Bilio-pancreatic limb: BPL)を切除すると、減量・代謝改善効果がキャンセルされる。つまり、BPLの存在が重要である。今回、食餌誘発性NASHモデルラットに対して手術効果を検討した。DJB群では、組織学的なNASH改善効果を認めたが、BPL切除群では効果がキャンセルされることを見いだした。糖尿病改善効果と同様に、BPL切除によりDJBのNASH改善効果がキャンセルされることを確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満の増加と共にNASHは増加傾向であり、肝硬変や肝細胞癌の原因となり得る疾患である。NASHに対して減量以外の有効な治療法が無いが、近年、減量手術(代謝改善手術)によるNASHの改善が報告されており、手術が有効な治療法として注目されている。本研究は、NASHに対する代謝改善手術の理論的背景やバイパス長に一定の根拠を付すものである。また、今回得られた知見は、病因や改善機序の解明の一助となり、予防や創薬を含めた治療法の確立に貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：After duodenal-jejunal bypass (DJB) is performed, remarkable effects of suppressing weight gain and improving diabetic control are observed. Although the effect is canceled by resection of the bilio-pancreatic limb (BPL). In other words, the existence of BPL is important for the effect of metabolic surgery. In this study, we examined the effects of surgery on diet-induced NASH model rats. In the DJB group, a histological improvement in NASH was observed, but the effect was canceled in the BPL resection group. Similar to the diabetic improvement effect, it was confirmed that DJB's NASH improvement effect was canceled by BPL resection.

研究分野：代謝改善手術

キーワード：代謝改善手術 NASH duodeno-jejunal bypass bilio-pancreatic limb

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD : nonalcoholic fatty liver disease) の代表的な原因は肥満である。NAFLD には肝硬変、肝臓へと進行しうる非アルコール性脂肪肝炎 (NASH : Non-alcoholic steato-hepatitis) が含まれ、その進展機序に腸管との関係が注目されている。高脂肪や高フルクトースの食餌が腸管内細菌の異常増殖をもたらす、腸管の炎症と腸管壁透過性が亢進、腸管由来のエンドトキシンが血中へ流入し炎症性サイトカイン分泌が刺激され、肝臓においては Toll Like Receptor (TLR) を介し炎症が惹起することが報告されている。

NASH の治療は減量を中心とした内科的治療であるが、NASH 合併病的肥満患者に対する減量手術において肝炎の改善が報告されている。当グループでは、以前に食餌誘発性 NASH モデルラットを作成し、十二指腸空腸バイパス術 (DJB : Duodenal-jejunal Bypass) により NASH 改善が得られることを見出した。

また、糖尿病モデルのラットに対する DJB において、胆汁膵液のみが通過する Biliopancreatic limb (BPL) の長さを 30cm に設定した群で体重増加抑制や糖代謝改善効果が確認されるが、BPL の長さを 0cm にするとこれらの効果がキャンセルされるため BPL の存在が重要であることを見出している。

2. 研究の目的

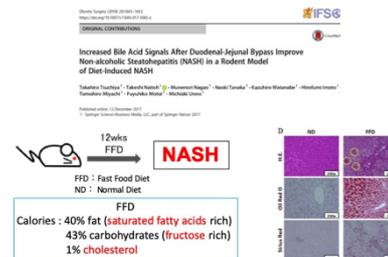
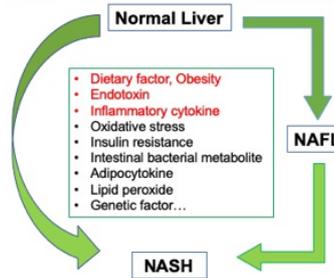
食餌誘発性 NASH モデルラットにおける DJB 後の肝炎改善に関して、BPL の役割から改善機序の検討を行う。

3. 研究の方法

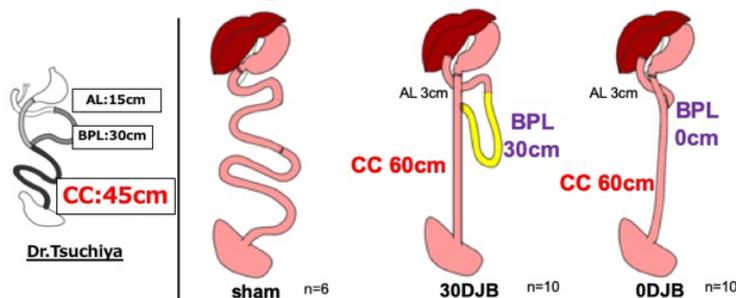
・ 雄性の Sprague-Dawley (SD) ラットを 5 週齢で購入、NASH の病態を再現するため、高脂肪・高フルクトース飼料 (Fast food diet : FFD) を 12 週給餌する (当グループ既報の NASH モデルラット)。これに対し、①BPL30cm の DJB 群(30-DJB 群)、② BPL を切除する DJB 群(0-DJB 群)、③Sham 群を作成する。

Trigger of NASH

Multiple parallel hits hypothesis



Surgical procedure



CC is set to 60 cm to eliminate the element of absorption suppression by the short intestine and to purely evaluate the function of BPL.

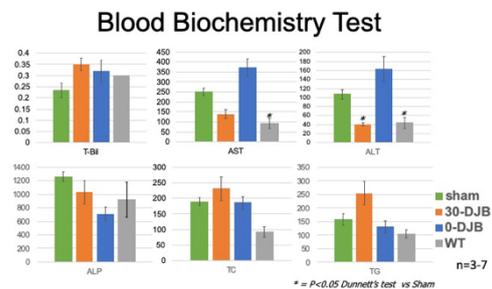
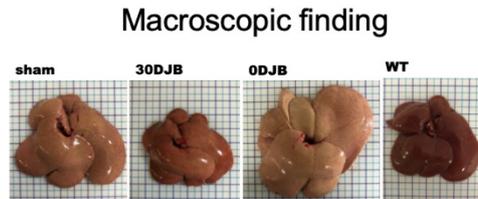
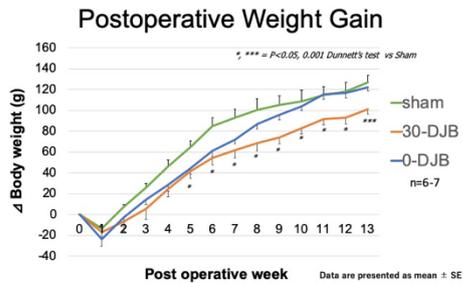
・ 術後 1 日目より FFD の自由摂食を再開。体重・摂餌量を 1 週間毎に測定し、術後 13 週目に食事負荷試験、14 週目にインスリン負荷試験、16 週目に犠死を行い、血液や肝組織、腸管組織、リンパ節などのサンプルを採取する。

4. 研究成果

・術後から食事負荷試験までの総摂取カロリーは、Sham 群、0-DJB 群に比較し 30-DJB 群で多い傾向があった。

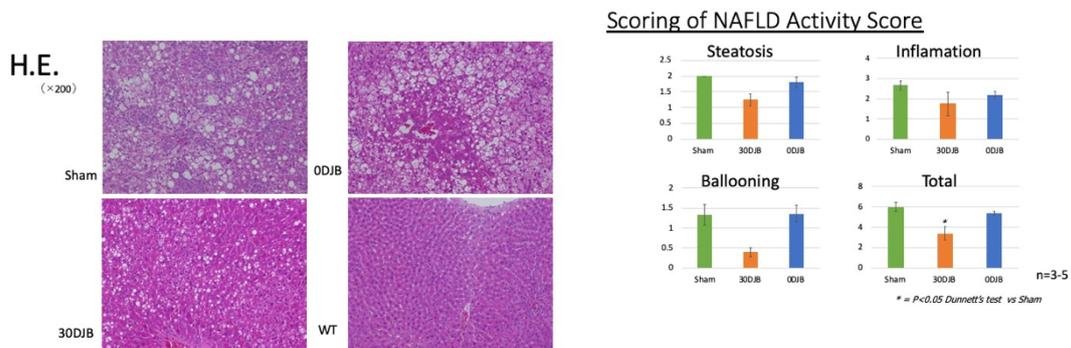
・体重増加量は、Sham 群に対して 30-DJB 群で 5 週以降有意に増加が抑制された。一方で、Sham 群と 0-DJB 群の間には差を認めなかった。

・血液検査では、Sham 群に比較し 30-DJB 群で有意に ALT の抑制を認めた。また、AST も低値の傾向があった。一方で、Sham 群と 0-DJB 群には差を認めなかった。その他の項目では 3 群間に差を認めなかった。

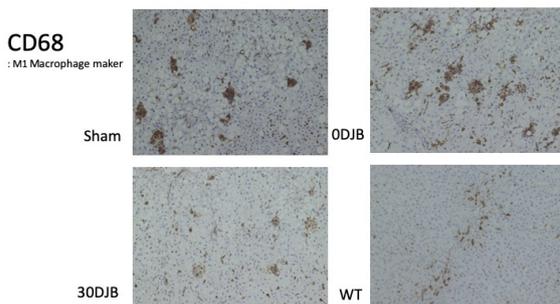


・病理学的に、Sham 群および 0-DJB 群で認める肝細胞のブルーニングが 30-DJB 群では改善していた。

・NAFLD Activity Score (NAS) のスコアリングでは合計点で、Sham 群に比較し有意差をもって 30-DJB 群で低値であった。



・Sham 群および 0-DJB 群ではマクロファージの集簇が目立った一方で、30-DJB 群では改善が見られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ise I, Tanaka N, Imoto H, Maekawa M, Kohyama A, Watanabe K, Motoi F, Unno M, Naitoh T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Changes in Enterohepatic Circulation after Duodenal-jejunal Bypass and Reabsorption of Bile Acids in the Bilio-Pancreatic Limb.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obes Surg.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11695-019-03790-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya T, Naitoh T, Nagao M, Tanaka N, Watanabe K, Imoto H, Miyachi T, Motoi F, Unno M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Increased Bile Acid Signals After Duodenal-jejunal Bypass Improve Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) in a Rodent Model of Diet-Induced NASH.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Obes Surg.	6. 最初と最後の頁 1643-1652
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11695-017-3065-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内藤剛	4. 巻 81
2. 論文標題 【肥満症例に対する腹腔鏡下手術】総論 肥満症例に対する腹腔鏡下手術のpros and cons(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 外科	6. 最初と最後の頁 207-210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内藤剛	4. 巻 37
2. 論文標題 【NAFLDとNASHの現況と展望-国民病となったNAFLD/NASHの疾患概念の変遷と問題点】Key words 減量手術 (bariatric surgery)とNASH改善効果(解説/特集)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 カレントセラピー	6. 最初と最後の頁 96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya T, Naitoh T, Nagao M, Tanaka N, Watanabe K, Imoto H, Miyachi T, Motoi F, Unno M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased Bile Acid Signals After Duodenal-jejunal Bypass Improve Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) in a Rodent Model of Diet-Induced NASH.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Obes Surg.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11695-017-3065-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naitoh T, Kasama K, Seki Y, Ohta M, Oshiro T, Sasaki A, Miyazaki Y, Yamaguchi T, Hayashi H, Imoto H, Tanaka N, Unno M.	4. 巻 28
2. 論文標題 Efficacy of Sleeve Gastrectomy with Duodenal-jejunal Bypass for the Treatment of Obese Severe Diabetes Patients in Japan: a Retrospective Multicenter Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Obes Surg.	6. 最初と最後の頁 497-505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11695-017-2874-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 井本 博文, 内藤 剛	4. 巻 35
2. 論文標題 【肥満症 概念・診断・治療の現状と展望】 セミナー 肥満症に対処するための具体的知識 肥満外科治療に伴う減量・代謝改善のメカニズム	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 255-258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田中直樹, 井本博文, 海野倫明, 内藤剛	4. 巻 3
2. 論文標題 減量手術・代謝改善手術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 消化器・肝臓内科	6. 最初と最後の頁 203-208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 伊勢 一郎, 田中 直樹, 上野 知堯, 小野 智之, 井本 博文, 神山 篤史, 渡辺 和宏, 前川 正充, 亀井 尚, 内藤 剛, 海野 倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス手術における胆膵路の長さの違いが代謝に及ぼす影響とその機序の検
3. 学会等名 第36回 日本肥満症治療学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内藤 剛, 井本 博文, 田中 直樹, 元井 冬彦, 亀井 尚, 海野 倫明
2. 発表標題 肥満治療の最前線 新規薬剤開発から外科治療 日本における肥満と糖尿病の外科的治療の現状と将来展望(Forefront research into obesity management: from development of novel agents to surgical therapy Current status and future perspective of surgical treatment for obesity and diabetes in Japan)
3. 学会等名 第61回 日本糖尿病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 E. Kono, N.tanaka, H. Imoto, T. Naitoh
2. 発表標題 The effect of the biliopancreatic limb on energy expenditure after duodenal-jejunal bypass in diet induced obesity rats.
3. 学会等名 22nd world congress, international federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H. Imoto, N.tanaka, T. Naitoh
2. 発表標題 Impact of sleeve gastrectomy with duodenal-jejunal bypass for the treatment of T2DM with low mABCD score patients in japan.
3. 学会等名 22nd world congress, international federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Naitoh T, Tanaka N, Imoto H et al.
2 . 発表標題 Efficacy of sleeve gastrectomy with duodenal-jejunal bypass for the treatment of obese severe diabetes patients in Japan Speaker: Takeshi Naito
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Naitoh T, Tanaka N, Imoto H et al.
2 . 発表標題 The need of laparoscopic sleeve bypass surgery -Mechanism and Effect-
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Naitoh T, Tanaka N, Imoto H et al.
2 . 発表標題 Mechanism of the anti-diabetic effect of metabolic surgeries
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tanaka N, Naitoh T, Imoto H et al.
2 . 発表標題 Preoperative intensive weight loss program by multidisciplinary team approach for super obese patients scheduled for bariatric surgery
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Imoto H, Tanaka N, Naitoh T, et al.
2 . 発表標題 Outcomes of bariatric surgery for Japanese morbid obese patients
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Tsuchiya T, Naitoh T, Tanaka N, Imoto H et al.
2 . 発表標題 Duodenal-jejunal bypass improves non-alcoholic steatohepatitis in rats
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kono E, T, Naitoh T, Tanaka N, Imoto H et al.
2 . 発表標題 The effect of the biliopancreatic limb on energy expenditure after duodenal-jejunal bypass in diet induced obesity rats
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Ise I, T, Naitoh T, Tanaka N, Imoto H et al.
2 . 発表標題 The function of the biliopancreatic limb after duodenal-jejunal bypass in type2 diabetes rat model
3 . 学会等名 Congress of the Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 河野 えみ子, 長尾 宗紀, 上野 知堯, 伊勢 一郎, 土屋 堯裕, 井本 博文, 田中 直樹, 武者 宏昭, 内藤 剛, 海野 倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス術後のエネルギー代謝におけるbiliopancreatic limbの役割
3. 学会等名 第35回 日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野 えみ子, 長尾 宗紀, 土屋 堯裕, 井本 博文, 渡辺 和宏, 田中 直樹, 大沼 忍, 大塚 英郎, 水間 正道, 坂田 直昭, 中川 圭, 林 洋毅, 森川 孝則, 武者 宏昭, 元井 冬彦, 内藤 剛, 海野 倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパスにおけるbiliopancreatic limbがエネルギー代謝に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第117回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	井本 博文 (Imoto Hirofumi) (20754922)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究 分担者	内藤 剛 (Takeshi Naitoh) (50291258)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	