

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18077

研究課題名（和文）十二指腸空腸バイパス術後の代謝改善メカニズムにおける胆汁酸の意義と腸肝循環の変化

研究課題名（英文）The significance of bile acid and the change of enterohepatic circulation after duodenal-jejunal bypass

研究代表者

井本 博文 (Imoto, Hirofumi)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：20754922

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）：糖尿病ラットを用い、代謝改善手術の一術式である十二指腸空腸バイパス（DJB）で、通常のDJB-Pに加えて胆汁がBPLに流入しないモデルとしてDJB-Dを作成し比較検討した。DJB-P群では既報通り体重増加抑制効果と糖代謝改善効果が認められたが、DJB-D群ではShamと同等であり明らかな代謝改善効果は認められなかった。各胆汁酸濃度や分画、胆汁酸トランスポーターの発現、腸管の各セグメントの組織学的評価（免疫染色など）、また腸内細菌叢に関しては次世代シーケンサーでの解析を予定しており現在進行中であり、結果が揃い次第、学会発表、論文での報告を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内科的治療が主である糖尿病に対する治療法の中で、metabolic surgery、特にバイパスを伴った外科手術は、内科的治療抵抗性の重症糖尿病に対しても根治を得ることができる革命的な治療法であると言える。今後、糖尿病に対する外科治療が普及していくにあたり、そのメカニズムの解明は非常に重要な課題である。本研究はDJB後のBPLにおける胆汁の意義と胆汁酸再吸収のメカニズムに関する検討であり、手術モデルとしても独創性が高く、metabolic surgeryの糖代謝改善効果の核心に迫ることができると考えており、今後実臨床における糖尿病に対する外科治療の確立に向けて非常に意義のあるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：In this study, we compared the results of duodenal jejunal bypass (DJB), a type of metabolic improvement surgery, in diabetic rats, using DJB-D as a model in which bile does not flow into the BPL, in addition to the usual DJB-P.

As previously reported, the DJB-P group showed a suppression of weight gain and an improvement in glucose metabolism, while the DJB-D group was equivalent to Sham and showed no clear metabolic improvement.

We are currently planning to analyze each bile acid concentration and fraction, expression of bile acid transporters, histological evaluation of each segment of the intestinal tract (immunostaining, etc.), and intestinal microflora using a next-generation sequencer, and plan to present the results at a conference and in a paper as soon as they are complete.

研究分野：消化器外科

キーワード：減量手術 糖尿病外科 代謝改善手術 十二指腸空腸バイパス 胆汁酸 腸内細菌叢 肥満 糖尿病

## 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでにラットを用い、特に消化管バイパス術(十二指腸空腸バイパス術、Duodenal-jejunal bypass, 以下 DJB, 図 1) の代謝改善効果に着目し、研究成果を報告してきた。その結果、これらの手術においては GLP-1、PYY 等の消化管ホルモン環境が変わること、血中胆汁酸濃度の上昇が認められること、さらに腸内細菌叢にも変化が見られることを明らかにしてきた。

特に胆汁酸上昇のメカニズムに関しては、世界的にも注目され、数多くの研究が行われている。生体内では、胆汁酸は肝細胞でコレステロールから合成され十二指腸に分泌、その後主に回腸末端により吸収され門脈を経て肝臓に戻り、再び胆汁中に分泌されるという『腸肝循環』が行われることが知られている。これまでの定説では、DJB 術後には消化管流路改変により、胆汁の流出部である十二指腸と、胆汁酸が再吸収される回腸末端との距離が短くなることで、胆汁酸は早期に腸管から吸収され、腸肝循環の短絡化がおり、胆汁酸が体循環へ溢流することで血中胆汁酸濃度が上昇すると提唱されていた。

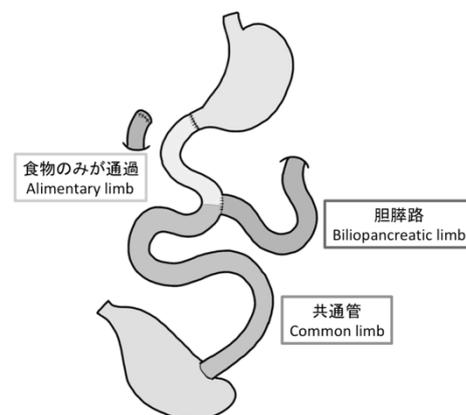


図 1. Duodenal-jejunal bypass (DJB)

我々は DJB において同様に術後の胆汁酸の上昇を確認し、さらには術後に見られる体重増加抑制効果、糖尿病改善効果といった代謝改善効果が胆膵路 (Bilio-Pancreatic Limb、以下 BPL) を切除することですべてキャンセルされることを発見し、BPL が代謝改善効果発現に大きく関与していることを報告した。また、直近の研究において、DJB では定説であった回腸からではなく、むしろ BPL 内で吸収されていることを発見した。さらには、それは BPL 内でのトランスポーターの発現亢進などよりも、むしろ胆汁酸濃度が上昇していること、すなわち食物で希釈されていない純粋な胆汁が BPL に流入することが大きな要素となっていると考えられた。これらを裏付けるために、本研究では胆汁が BPL に流入しないモデルとしての DJB-D (後述) を想起した。これは未だ報告がなく、完全に新規の知見となると思われる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、近年注目を集めている代謝改善手術 ‘metabolic surgery’ の一術式である「十二指腸空腸バイパス術 (Duodenal-jejunal bypass)」の代謝改善メカニズムの核心、特に BPL における胆汁の役割、BPL 内での胆汁酸再吸収のメカニズムを解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### 実験モデル動物

雄性の Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) ラットを使用する。OLETF ラットは CCK-A 受容体を欠損しており、過食から肥満・高血糖・高脂血症を呈し、2 型糖尿病やメタボリックシンドロームのモデル動物として使用されており、我々も以前より本モデルラットを使用してきた。19 週齢の時点で糖代謝異常を呈さないラットは除外する。

## 十二指腸空腸バイパス術 (DJB)

手術は20週齢で行うものとする。全身麻酔下に正中切開にて開腹し、DJBをRoux-en-Y再建法で施行する。幽門輪よりも肛門側で十二指腸を切離し、肛門側断端を閉鎖。Treitz 靭帯から30cm 肛門側の空腸を切離し、その肛門側断端を十二指腸の口側断端と端々吻合する。さらに空腸の口側断端は十二指腸-空腸吻合部から3cm 肛門側の遠位空腸に端側吻合する。十二指腸の切離位置の違いにより以下の2群作成する。

DJB-P(proximal)群は、幽門直後で十二指腸を切離し、通常通り純粋な胆汁がBPL内に流入するモデルであり、DJB-D(distal)群では、十二指腸乳頭部よりも遠位で十二指腸を切離する、すなわち純粋な胆汁がBPL内には流入しないモデルとなる。なお、Sham群も作成するが、十二指腸を切離後に再吻合し、Treitz 靭帯から30cm 肛門側の部位も同様に空腸の切離再吻合を行うものとした。(図2)

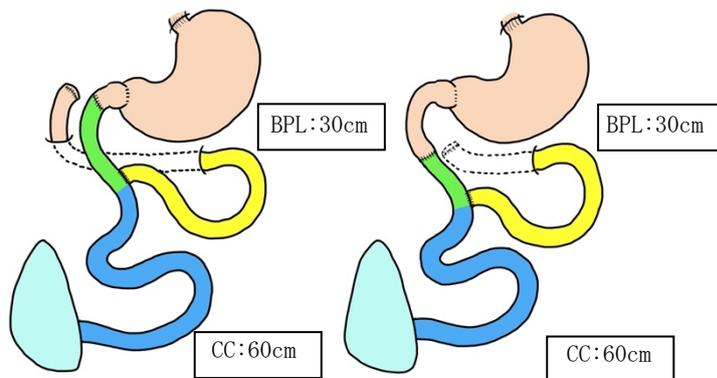


図2-1. DJB-P(proximal) 図2-2. DJB-D(distal)

## 研究スケジュール

上記の如く糖尿病発症の個体に20週齢で手術を行った。術後8週で食事負荷試験、11週でインスリン負荷試験を行い12週で犠死せしめ、各サンプルを採取した。搬入から毎週1回体重と食餌摂取量を測定。各個体において、胆汁酸濃度、胆汁酸分画、胆汁酸トランスポーター、肝組織、腸管組織、腸管内容、腸内細菌叢の解析(次世代シーケンサー)予定している。

## 4. 研究成果

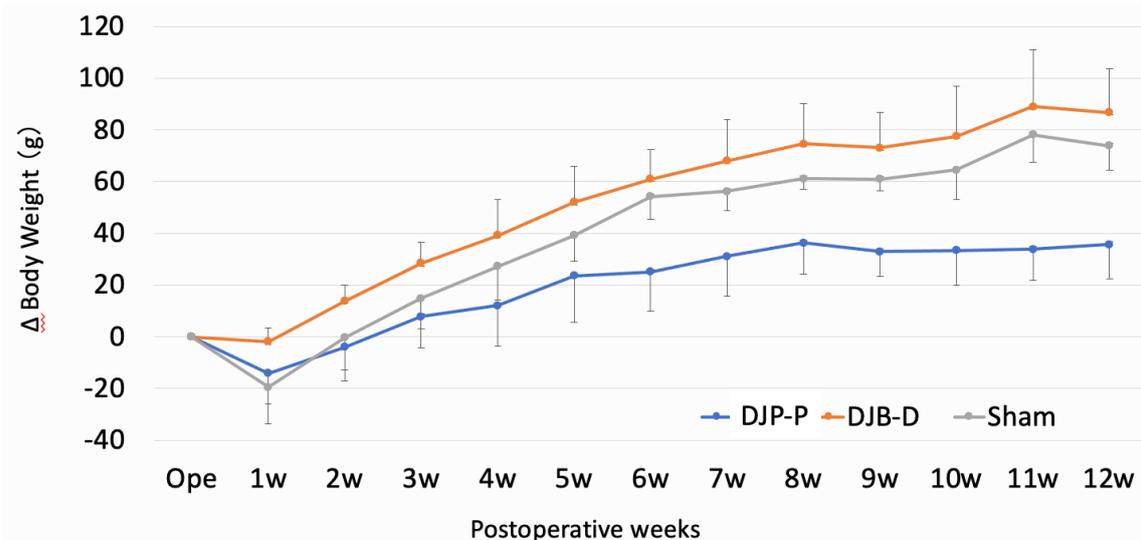
術後の体重変化ではDJB-P群のみ体重増加抑制効果が見られ、DJB-D群では認めなかった(グラフ①)。食餌摂取量は3群間で差は見られなかった。(グラフ②)

食事負荷試験ではDJB-P群では糖代謝改善効果が確認されたが、DJB-D群ではShamと同等であった(グラフ③)。また、インスリン負荷試験ではDJB群で速やかな血糖低下が認められたのに対して、食事負荷試験と同様にDJB-D群ではShamと同等であった(グラフ④)。

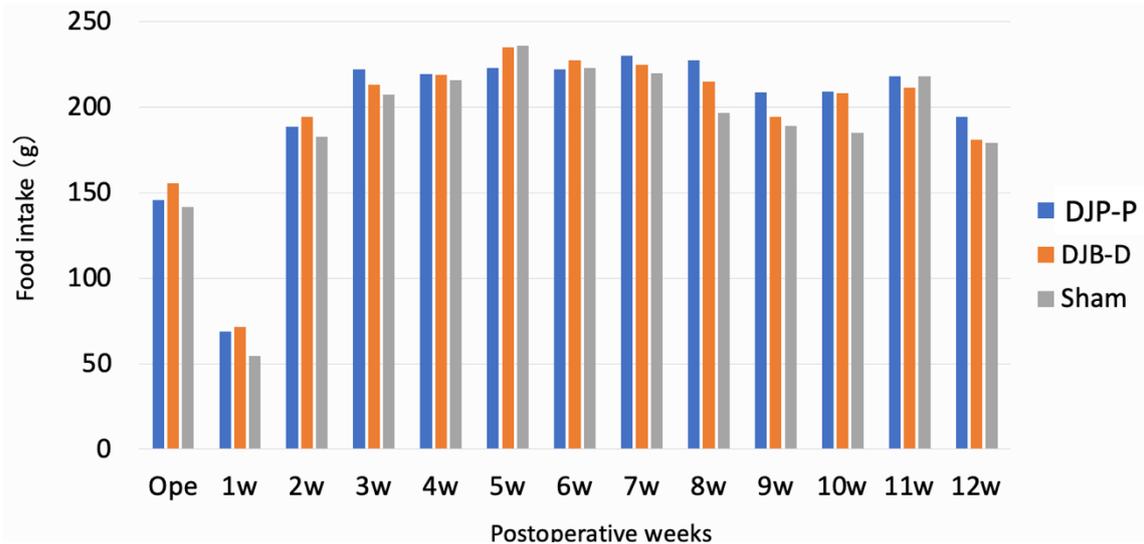
以上よりDJB-P群では既報通り体重増加抑制効果と糖代謝改善効果が認められたが、DJB-D群ではShamと同等であり明らかな代謝改善効果は認められず、仮説と一致した結果となっていると考えられる。

各胆汁酸濃度や分画、胆汁酸トランスポーターの発現、腸管の各セグメントの組織学的評価(免疫染色など)、また腸内細菌叢に関しては次世代シーケンサーでの解析を予定しており現在進行中であり、結果が揃い次第、学会発表、論文での報告を予定している。

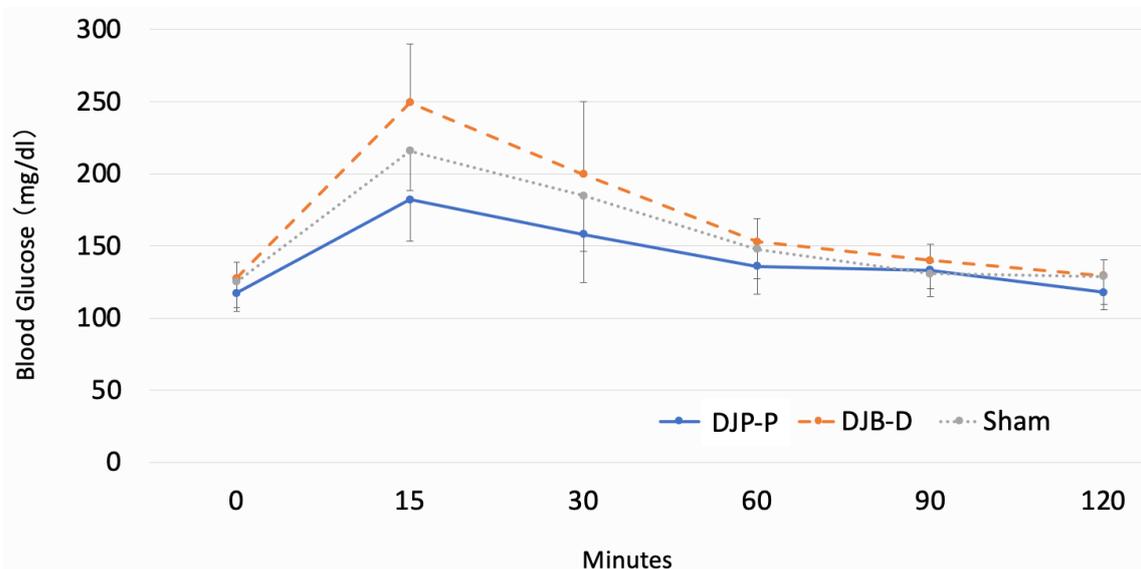
グラフ① 各群での体重変化量の推移



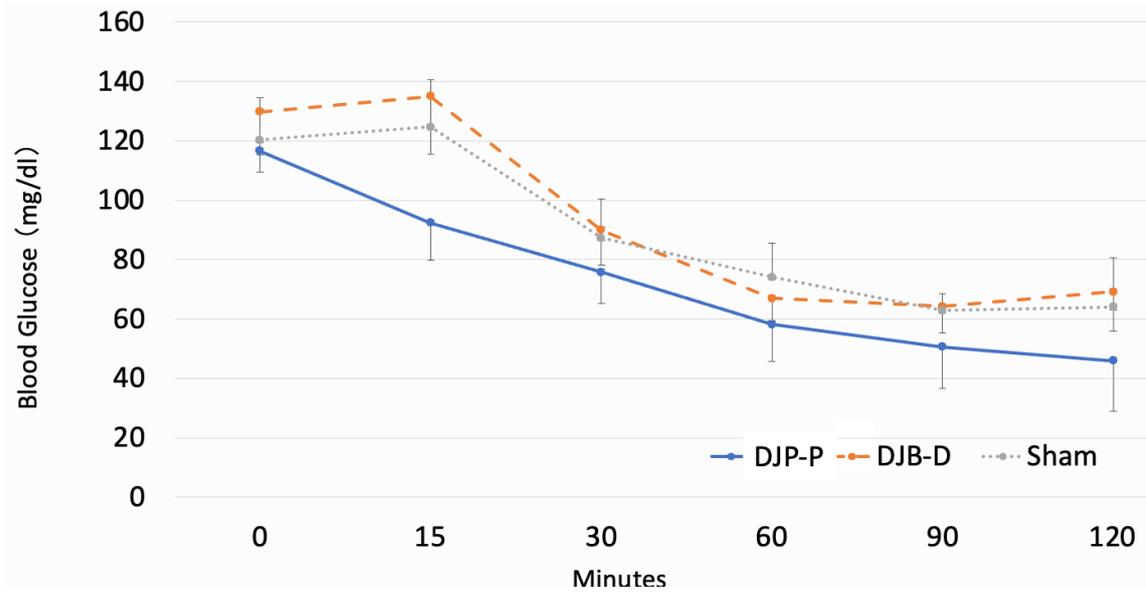
グラフ② 各群での食事摂取量の推移



グラフ③ 食事負荷試験



グラフ④ インスリン負荷試験



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井本 博文
2. 発表標題 糖尿病に対する外科手術の確立に向けた基礎研究 -十二指腸空腸バイパスの意義-
3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本 博文
2. 発表標題 スリーブ・バイパス術における至適limbの長さとは？
3. 学会等名 日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本 博文
2. 発表標題 各Limbの長さに着目したスリーブ・バイパス術の治療成績の検討
3. 学会等名 日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井本博文
2. 発表標題 Outcomes of bariatric surgery for Japanese morbid obese patients; in single institution
3. 学会等名 IFS0 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中直樹
2. 発表標題 減量手術における術前減量の効果の検討
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本博文
2. 発表標題 当院における病的肥満症に対する減量手術の治療成績と治療戦略
3. 学会等名 第74回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中直樹
2. 発表標題 胆汁酸の動態から見たMetabolic surgeryの作用機序
3. 学会等名 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野知堯
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス術後の胆膵路における胆汁酸吸収機序の解明
3. 学会等名 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本博文
2. 発表標題 The significance of bypass surgery in metabolic surgery for Japanese patients
3. 学会等名 JDDW 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井本博文
2. 発表標題 我が国における病的肥満症・糖尿病に対する外科治療の現状
3. 学会等名 第208回日本消化器病学会東北支部例会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------