

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09096

研究課題名（和文）代謝改善手術によるNASH改善機序の解明 胆汁酸動態の変化からの検証

研究課題名（英文）Mechanism of NASH improvement by metabolic surgery: the role of changes in bile acid circulation

研究代表者

田中 直樹 (Tanaka, Naoki)

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） 3,300,000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。すなわち、バイパス手術の効果にはBPLの存在が重要な役割をもつ。今回、食餌誘発性NASHモデルラットに対する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した。

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.

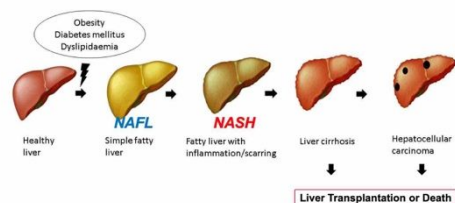
研究分野：消化器外科学

キーワード：NASH Metabolic surgery duodeno-jejunal bypass

1. 研究開始当初の背景

肥満やそれに伴う糖尿病は肝臓に脂肪蓄積をもたらし、NAFLD(non-alcoholic fatty liver disease)を高率に合併する。NAFLDは「単純性脂肪肝」および慢性炎症の加わった「NASH(Non-alcoholic steatohepatitis)」に分類される。NAFLDの患者数は国内で1000万人にのぼるといわれ、そのうち約10%がNASHに進行し、さらに10%が肝硬変や肝癌を発症するとされている。即ち、10万人の肝硬変・肝癌患者候補が準備状態にある。ウイルス性肝炎の治療が革新的に進歩したことにより肝硬変、肝癌が減少傾向にある中、このNAFLDを基礎疾患とする肝硬変、肝癌は増加の一途にあり、対策が急がれている。NAFLDに対する有効な治療法はいこれまでに開発されておらず、治療の難しい疾患である。近年、NAFLDを合併する病的肥満症患者が減量手術後に高率に寛解または軽快することが明らかになり、NAFLDの有効な治療法としても減量手術が注目されるようになってきている。

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

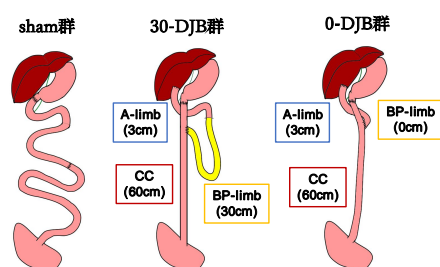


2. 研究の目的

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’である「十二指腸空腸バイパス術 (Duodenal-jejunal bypass)」のNASH改善メカニズムを胆汁酸動態の変化から検証することである。我々は以前より食餌誘発性NASHモデルラットに対して十二指腸空腸バイパス (Duodenal-jejunal bypass: DJB) を施行し研究・検討をしてきており、特に胆汁・膵液のみが通過する空置空腸であるBilio-Pancreatic Limb (BPL) の存在が重要であり、かつ同部位において胆汁酸の再吸収が起こり「腸肝循環の短絡化」が生じることを見だし、代謝改善メカニズムの重要な一端を担っていることを報告してきた。本研究では、さらに研究を掘り下げ、そのメカニズムの解明に迫る。

3. 研究の方法

肝硬変や肝細胞癌に進行しうる非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)に対しては減量治療が唯一の治療法であり、病的肥満に対する減量手術 (bariatric surgery) が併存する本疾患を高率に改善させることが報告されている。当研究グループは、食餌誘発性非アルコール性脂肪性肝炎 non-alcoholic steatohepatitis (NASH)モデルラットを作成し、十二指腸空腸バイパス術



duodenal jejunal bypass (DJB) を施行することで、NASH 所見の改善が得られることを報告した。また、肥満糖尿病モデルラットでは、DJB 術後の体重増加抑制効果・糖尿病改善効果が胆膵路 (bilio-pancreatic limb: BP-limb) を切除することでキャンセルされることを見だし、BP-limb の重要性を見出した。

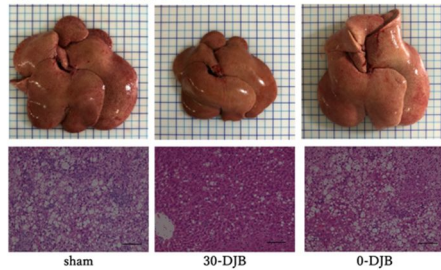
今回、NASH に対する DJB の治療効果における BPL の重要性を確認するため、以下のモデルを作成した。Sprague-Dawley ラットに高脂肪・高フルクトース食を12週間与え食餌誘発性肥満 NASH モデルを作成し DJB を施行した。DJB はそれぞれ BP-limb を 0 cm

とした 0-DJB 群 , 30 cm 群とした 30-DJB 群の 2 群を
作成し、これに腸管を切離・再吻合するのみの sham 群を加え計 3 群で比較検討した。

4 . 研究成果

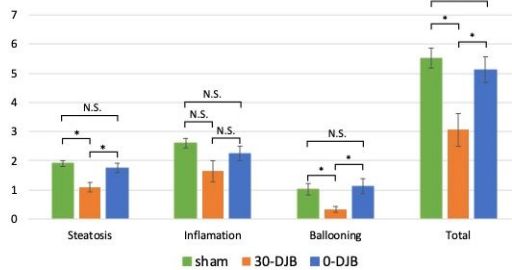
30-DJB 群は他の 2 群に対して術後体重増加が抑制された。術後 16 週には、30-DJB 群では他の 2 群と比較して、血漿 ALT、NAFLD activity score、肝臓および小腸組織における nuclear factor-kappa B などの炎症性サイトカインおよび LPS 受容体の遺伝子発現が有意に低かった。また、30-DJB 群を sham 群と比べると、肝臓の免疫染色で CD68 陽性

肝臓の肉眼的/組織学的所見

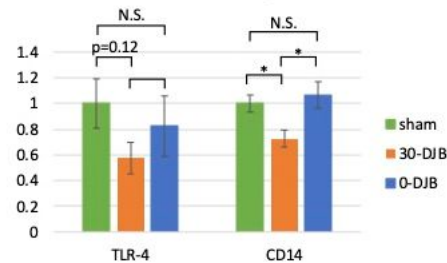


細胞 (マクロファージ) が占める面積割合や、CD3 陽性細胞 (リンパ球) の個数が有意に低く、門脈血中の LPS binding protein 濃度も低値の傾向を認めた。しかし、上記所見は sham 群と 0-DJB 群の間に有意差を認めなかった。

(D) NAFLD activity score (NAS)



(A) 肝組織における LPS receptor 遺伝子発現



肥満に伴う NASH モデルラットにおいて、DJB における BP-limb は NASH 改善効果にも寄与していることが判明し、小腸における炎症抑制と門脈血中への LPS 流入の軽減がその機序の一端を担っていることが示唆された。

以上の内容は、Surgery 誌 (Ichikawa *et al.*, Surgery. 2021) に採用された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Hidetaka Ichikawa, Hirofumi Imoto, Naoki Tanaka, Fumiyoshi Fujishima, Takahiro Tsuchiya, Kazuhiro Watanabe, Takeshi Aoki, Atsushi Kohyama, Takanori Morikawa, Shinobu Ohnuma, Takeshi Naitoh, Takashi Kamei, Michiaki Unno	4. 巻 170
2. 論文標題 The role of bilio-pancreatic limb in nonalcoholic steatohepatitis improvement after duodenal-jejunal bypass in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1006-1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2021.07.003	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 Ueno Tomotaka, Tanaka Naoki, Imoto Hirofumi, Maekawa Masamitsu, Kohyama Atsushi, Watanabe Kazuhiro, Motoi Fuyuhiko, Kamei Takashi, Unno Michiaki, Naitoh Takeshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Mechanism of Bile Acid Reabsorption in the Biliopancreatic Limb After Duodenal-jejunal Bypass in Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Obesity Surgery	6. 最初と最後の頁 2528 ~ 2537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11695-020-04506-3	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中直樹、井本博文、宮地智洋、土屋堯裕、伊勢一郎、上野知堯、市川英孝、渡辺和宏、青木豪、神山篤史、内藤剛、大沼忍、亀井尚、海野倫明
2. 発表標題 Metabolic surgeryの代謝改善効果における胆汁酸の意義 十二指腸・空腸バイパスモデルからの検証
3. 学会等名 第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川英孝、田中直樹、井本博文、神山篤史、青木豪、渡辺和宏、大沼忍、内藤剛、亀井尚、海野倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス術の非アルコール性脂肪肝炎改善効果におけるBilio-Pancreatic Limbの重要性
3. 学会等名 第38回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川 英孝, 田中 直樹, 井本 博文, 神山 篤史, 青木 豪, 渡辺 和宏, 大沼 忍, 藤島 史喜, 内藤 剛, 石田 孝宣, 亀井 尚, 海野 倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス術の非アルコール性脂肪肝炎改善効果における胆膵路の役割
3. 学会等名 第121回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川英孝、井本博文、田中直樹、土屋堯裕、山村明寛、杉沢徳彦、森川孝則、大沼忍、亀井尚、海野倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス術の炎症性サイトカイン軽減を介したNASH改善効果
3. 学会等名 第27回外科侵襲とサイトカイン研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野 知堯(東北大学 消化器外科), 田中 直樹, 井本 博文, 前川 正充, 市川 英孝, 小野 翼, 神山 篤史, 渡辺 和宏, 元井 冬彦, 亀井 尚, 海野 倫明, 内藤 剛
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 日本外科学会定期学術集会抄録集120回
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市川 英孝、田中 直樹、井本 博文、神山 篤史、青木 豪、渡辺 和宏、大沼 忍、内藤 剛、亀井 尚、海野 倫明
2. 発表標題 十二指腸空腸バイパス術の非アルコール性脂肪肝炎改善効果 における Bilio-Pancreatic Limb の重要性
3. 学会等名 第38回 日本肥満症治療学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中直樹、井本博文、宮地智洋、土屋堯裕、伊勢一郎、上野 知堯、市川 英孝、渡辺 和宏、青木 豪、神山 篤史、内藤 剛、大沼忍、亀井 尚、海野 倫明
2. 発表標題 Metabolic surgery の代謝改善効果における胆汁酸の意義 十二指 腸・空腸バイパスモデルからの検証
3. 学会等名 第38回 日本肥満症治療学会学術総会
4. 発表年 2021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)	

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
---------	---------