

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462013

研究課題名(和文) 胃切除術における迷走神経温存の消化管運動およびホルモン分泌からみた生理学的評価

研究課題名(英文) Effect of vagotomy on gastrointestinal motor activity and hormone after gastrectomy

研究代表者

持木 彫人 (Mochiki, Erito)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：80312883

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：胃切除後の障害は術後の大きな問題であり、改善する方策が求められている。今回の研究では胃切除後において迷走神経の切離、温存が消化管ホルモンの作用、分泌に影響するかを検討した。正常な状態において空腹期には90～100分間隔で生じるIMCが観察される。またmotilin agonistによってIMCが誘発される。さらにghrelin agonistによって消化管収縮が惹起される。しかし迷走神経を切離することによって、正常なIMCは観察されず、Motilin、ghrelin agonistを投与しても収縮反応を示さなかった。以上の結果から消化管運動においては迷走神経の存在が重要である。

研究成果の概要(英文)：Post gastrectomy syndrome is a serious problem after gastrectomy. To improve post gastrectomy syndrome, variations of functional-preserving gastrectomy were performed. This study was performed to examine the influence of the vagus nerve on gastrointestinal function and hormone. Three types of animal model were prepared (control, truncal vagotomy and distal gastrectomy). The motility was recorded using strain gauge force transducers. A silastic tube was inserted into the gastric body or abdominal cavity for drug administration. Experiments were conducted 1 week after surgery. Interdigestive migrating motor contractions (IMC) was observed at interval of 90-100 minutes during interdigestive state. Motilin and ghrelin agonist stimulated GI motor activities. However truncal vagotomy inhibited an appearance of IMC and motilin induced motor activity. We concluded that vagus was a major modulating system for motilin induced motor activity.

研究分野：胃外科

キーワード：胃切除 消化管運動 神経温存 モチリン グレリン

1. 研究開始当初の背景

胃切除術後の高頻度な合併症は食欲低下、体重減少であり、主な原因は胃が切除されることであるが、消化管ホルモンの分泌異常、作用障害も原因の一つと考えられる。消化管運動生理機能に作用する代表的な消化管ホルモンとして motilin と ghrelin があるが、ghrelin は胃に分泌細胞が多く存在するため、胃切除術後の食欲不振に関係していると考えられている。また motilin は十二指腸から上部空腸にその細胞が分布し、生理作用発現には迷走神経が重要と考えられている。近年、胃切除術後の消化管機能障害を緩和することを目的として神経温存術式が施行されるようになり、術後の QOL を改善すると報告されている。

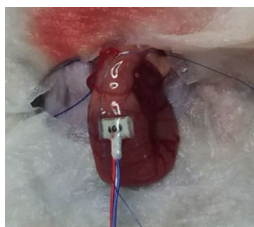
2. 研究の目的

今回の研究では胃切除後に伴う迷走神経切除が消化管ホルモンの分泌、作用を障害するか、また神経を温存することによって消化管ホルモンの分泌、作用障害を改善するかを検討した。

3. 研究の方法

ジャコウネズミ属の事件動物であるスunksを用いて行った。実験モデルはコントロール、幹迷切、幽門側胃切除の3つを作成した。コントロールではスunksを全身麻酔下(ペントバルビタール)に開腹し、消化管収縮測定用のフォーストランスデューサー(F-04IS)を胃または十二指腸の漿膜面に逢着する(図1)。また胃内、腹腔内にシリコンチューブを挿入固定し薬剤注入に使用する。幹迷切では腹部食道を全周にわたって剥離、露出させ神経を切離する。トランスデューサー、チューブは同様に逢着、挿入する。幽門側胃切除術は胃を3分の2切除し、残胃と十二指腸を吻合する。トランスデューサーは十二指腸に逢着する。5-7日後に意識下、無拘束で消化管運動を測定する。薬剤の投与は motilin agonist としてエリスロマイシン(0.1mg/100g)を腹腔内投与し、腸管神経刺激には腸管神経末梢からのアセチルコリンリリースを刺激する大建中湯を空腹期に 7.5mg/100g で胃内に注入した。また ghrelin の作用確認には ghrelin 分泌刺激作用のある立君子湯(Yanai M, Mochiki E, J Gastroenterol 48:611-9, 2013)を胃内に注入し確認した(6mg/100g)。

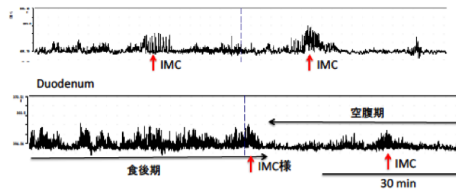
図1



4. 研究成果

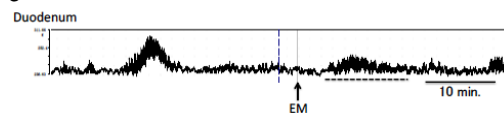
1) コントロールモデルでは、空腹期にはヒトと同じ 90-100 分間隔で伝播性強収縮運動 (Interdigestive migrating motor contraction; IMC) が観察された(図2、画像は全て十二指腸収縮)。食後期収縮の終了時点でヒトと同様に IMC 様強収縮運動が発生し、空腹期収縮に移行した。また食事摂取(液体食 0.3ml)によって律動的で連続する食後期収縮に移行した。

図2



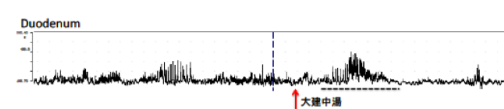
コントロールモデルに motilin agonist であるエリスロマイシン (EM) を投与すると(腹腔内投与) 自然発生の IMC と同様な収縮波形を引き起こした(図3)。

図3



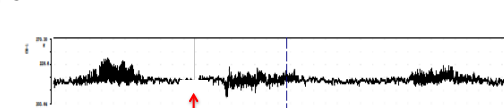
コントロールモデルに胃内に大建中湯を投与すると5分後に食後期様収縮を惹起し、約10分持続した(図4)。

図4



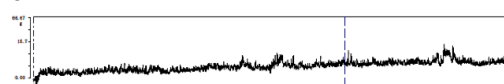
立君子湯を胃内に投与すると投与後平均11分で十二指腸に大建中湯よりは弱い収縮を惹起した(図5)。

図5



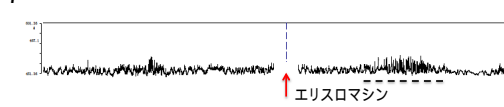
2) 幹迷切モデルでは消化管収縮は空腹期に明らかな IMC は観察されず不規則な収縮のみが観察された(図6)。

図6



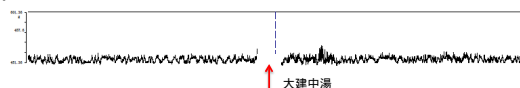
幹迷切モデルに対するエリスロマイシンの反応(破線)は確認できたが、コントロールに比べて明らかに弱い反応であった(図7)。

図7



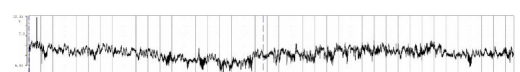
大建中湯、立君子湯共に幹迷切モデルでは消化管収縮に対する反応は確認できなかった(図8)。

図 8



3) 幽門側胃切除モデルでは小動物でも技術的には可能であるが、術後の栄養管理、維持が難しく、正確に測定できるモデルの確立が困難であった。図 9 は胃切除術後の十二指腸収縮であるが、収縮が安定せず、また測定可能時間が短く、消化管ホルモンの作用を確認できなかった。

図 9



#### 考察

正常な状態における消化管運動は空腹期には 90-100 分間隔で生じる IMC が観察される。また外因性に motilin agonist を投与することによって IMC が誘発される。さらに ghrelin agonist に準じた作用を示す立君子湯の投与によって消化管収縮を惹起する。しかし迷走神経を切離することによって、正常な IMC は観察されず、不規則な収縮のみになる。Motilin agonist を投与しても正常な IMC は誘発されず、さらには ghrelin agonist に対しても反応を示さなかった。以上の結果から消化管運動においては迷走神経の存在が重要であり、また消化管ホルモン、特に motilin、ghrelin に対する収縮反応においても迷走神経の存在が重要であることが認識された。

胃切除を行うことによって ghrelin の分泌は減少する (Takiguchi S, World J Surg; 37:2172-9, 2013)。Motilin の分泌は細胞が十二指腸に存在するため胃切除を行っても減少せず、また周期的分泌は幹迷切をおこなっても存続するが収縮は変化する (Mochiki E, Am J Physiol; 274:G87-95, 1998)。今回の実験結果と過去の報告より motilin による消化管機能に対する作用は迷走神経を温存することが重要と考える。しかし、癌に対する胃切除術ではリンパ節郭清において迷走神経を完全に残すことは難しく、温存可能な神経は肝枝、腹腔枝のみとなる。肝枝は消化管運動機能に関係なく (Nakabayashi T, Mochiki E, World J Surg; 26(5):577-83, 2002)、腹腔枝は十二指腸以下の収縮および insulin 分泌に重要であること報告した (Ando H, Mochiki E, Ann Surg; 247:976-86, 2008)。以上の結果を総合的に考察すると、胃切除術における消化管運動障害、特に motilin による作用を改善するには、迷走神経腹腔枝の温存が重要と考える。

#### 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 1 件)

- 1) Watanabe A, Mochiki E, Kimura A, Kogure N, Yanai M, Ogawa A, Toyomasu Y, Ogata K, Ohno T, Suzuki H, Kuwano H. Nesfatin-1 suppresses gastric contractions and inhibits interdigestive migrating contractions in conscious dogs. Dig Dis Sci, 60(6), 1595-602, 2015

#### 〔学会発表〕(計 7 件)

- 1) 持木彫人、石畝亨、今泉英子、小野澤寿志、鈴木興秀、傍島潤、熊谷洋一、福地稔、石田秀行・腹腔鏡補助下幽門側胃切除術における迷走神経腹腔枝温存は機能温存に有効か？第 70 回日本消化器外科学会総会 . 2015 年 7 月 15~17 日 . 浜松
- 2) 持木彫人、石畝亨、傍島潤、熊谷洋一、福地稔、石田秀行・噴門側胃切除術後の逆流性食道炎は再建腸管収縮機能が関係する . 第 45 回胃外科術後障害研究会 . 2015 年 11 月 6~7 日 . 名古屋
- 3) 持木彫人、石畝亨、福地稔、石田秀行、伊藤一真、三上 堯、坂井貴文・新規実験動物スunksによる消化管運動研究の可能性と漢方の作用 . 第 17 回日本神経消化器病学会 . 2015 年 11 月 12-13 日 . 沖縄
- 4) 持木彫人・癌治療により消化管の運動機能はどのように変化するか . 第 28 回日本バイオセラピー学会学術集会総会招請講演 . 2015 年 12 月 3~4 日 . 川越
- 5) 持木彫人、石畝亨、牟田優、傍島潤、熊谷洋一、福地稔、石田秀行・早期胃癌に対する迷走神経腹腔枝温存、腹腔鏡下幽門側胃切除術の機能評価 . 第 88 回日本胃癌学会総会 . 2016 年 3 月 4~5 日 . 別府
- 6) 持木彫人、石畝亨、傍島潤、熊谷洋一、福地稔、石田秀行・新規実験動物スunksによる消化管運動研究の開発と大建中湯の作用 . 第 116 回日本外科学会定期学術集会 . 2016 年 4 月 14~16 日 . 大阪
- 7) 持木彫人・胃の生理・運動機能と病態 . 第 31 回日本消化器内視鏡学会関東セミナー 招請講演 . 2016 年 1 月 24 日 . 東京

#### 〔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

持木彫人 (Erito Mochiki)  
埼玉医科大学医学部 教授  
研究者番号：80312883

### (2) 研究分担者

緒方杏一 (Kyouichi Ogata)  
群馬大学医学部附属病院 助教  
研究者番号：10448897

横堀武彦 (Takehiko Yokobori)  
群馬大学医学系研究科 講師  
研究者番号：60420098

桑野裕之 (Hiroyuki Kuwano)  
群馬大学医学系研究科 教授  
研究者番号：90186560

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：