

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：16101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20953

研究課題名(和文) Metabolic surgeryの術後早期血糖上昇抑制に関するメカニズムの検討

研究課題名(英文) Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period

研究代表者

和田 佑馬 (WADA, Yuma)

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：80773944

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではMetabolic surgeryにおける術後早期の血糖上昇抑制効果に関するメカニズムに関して検討を行うこととした。GK ratをSham(S群)、DJB(D群)に分け術後24時間でsacrificeし、OGTT、PET-CT、小腸グルコーストランスポーターSGLT1・GLUT1mRNA・蛋白発現を検討した。D群の血糖値は低下し、PET-CTでは上部小腸を中心に集積亢進を認めた。SGLT1・GLUT1mRNA・蛋白発現はD群で高発現しており、DJBによる糖尿病の急速な改善は、グルコーストランスポーターの発現が上昇し、小腸でのグルコース取り込みが増加した結果である可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Metabolic surgeryは術後早期から血糖抑制効果を示し、そのメカニズムには小腸glucose transporterの関与が示唆された。このようにmetabolic surgeryのメカニズムを解明することは、新たな創薬・低侵襲治療の開発といった今後の肥満治療の展開に寄与すると思われる。

研究成果の概要(英文)：Metabolic surgery is an effective treatment for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). The aim of this study was to investigate the effect of duodenal-jejunal bypass (DJB) in a rat model of T2DM during the early postoperative period. A rat model of non-obese T2DM was allocated to two groups: a sham group and a DJB group. [18F]-fluorodeoxyglucose ([18F]-FDG) uptake was measured in sham- and DJB-operated rats using positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). DJB improved the glucose tolerance of the rats on 1POD. The expression of sodium-glucose cotransporter 1 (SGLT1) and glucose transporter 1 (GLUT1) was high in the alimentary limb (AL) of rats in the DJB group. PET-CT showed that [18F]-FDG uptake was high in the proximal jejunum of DJB-operated rats. These results may show that DJB improve glucose tolerance in very early postoperative period as the result of glucose accumulation in the AL because of changes in glucose transporter expression.

研究分野：医歯薬学、外科系臨床医学、外科学一般

キーワード：糖尿病 Metabolic surgery GLP-1 glucokinase (GK)

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、研究者個人に帰属します。

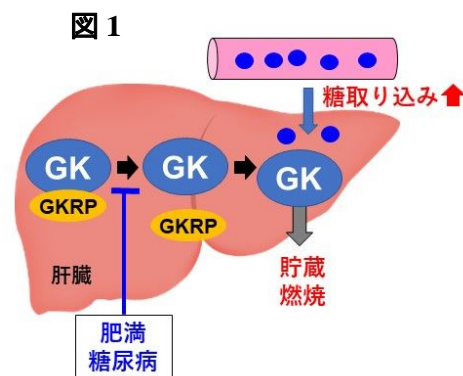
## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 肥満症に対する Metabolic surgery の効果

「肥満症」の治療の一つである Metabolic surgery では、Gastric bypass、Duodenal-jejunal bypass (DJB)などの術式が考案されている。この DJB はカロリー摂取量の減少だけでなく、上部空腸の K cell より分泌される gastric inhibitory peptide (GIP)、回腸・大腸の L cell より分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の変化を介して、糖代謝異常、脂質異常、高血圧などの動脈硬化性疾患の risk を直接軽減させることが注目されている。我々はこれまでに肥満・糖尿病ラットを用い、DJB 施行群が糖代謝異常・nonalcoholic steatohepatitis (NASH) の改善効果を認め、胆汁酸により産生増加した GLP-1 の分泌上昇による効果である事を報告している (JGH. 2015)。

### (2) 肝臓での糖取り込みと肥満・糖尿病

肝臓は、食事により血液中に入流するブドウ糖の 3分の1 を取り込むことによって、食後に急激に血糖値が上昇するのを防ぎ、血糖値を正常に保つために重要な役割を担っている。肥満や 2 型糖尿病では、肝臓のブドウ糖を取り込む機能(糖取り込み)が低下しており、このことが食後に血糖値が上昇する原因となっている。肝臓での糖取り込みは、糖取り込み酵素である glucokinase (GK) とその制御因子である glucokinase regulatory protein (GKRP) によって調節されることが知られている。GK は、GKRP と結合している状態では働くことができず、GKRP から解離することで活性化して糖取り込みを促進している (図 1)。

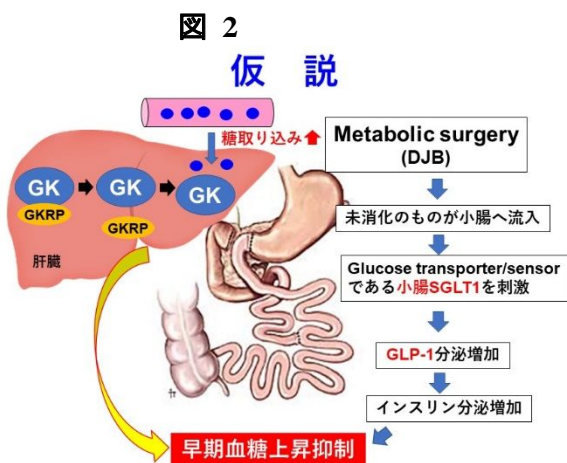


### (3) Metabolic surgery の早期血糖上昇抑制効果

内科的治療に抵抗性であった糖尿病患者に対し LSG を施行すると、術後早期よりインスリン不要となる症例をしばしば経験する。しかし、これまでの基礎・臨床での検討では術後 4 週以降の報告であり、術後早期での血糖上昇抑制効果に関する検討は未だ報告がない。

## 2. 研究の目的

これまで不明とされていた術後早期の Metabolic surgery における血糖上昇抑制のメカニズムをここまで詳細に検討した報告は他に類を見ず、今後の肥満・糖尿病治療の一助となり得ると考える。また、本仮説が判明した際にはこれまで内科的治療では到底改善できなかった肥満・糖尿病やこれに関連する疾患に対する治療アプローチが一変する可能性がある。肥満・糖尿病ラットを用い、小腸 glucose transporter/sensor である SGLT1 刺激による GLP-1 分泌と肝臓での糖取り込み調節に与える GK とその制御因子である GKRP に着目し、Metabolic surgery における術後早期の血糖上昇抑制効果のメカニズムを明らかにする (図 2)。



## 3. 研究の方法

### (1) Metabolic surgery 術前・術後に関する検討

スリーブ状胃切除(SG)を施行した糖尿病合併肥満症例 12 例、腹腔鏡下スリーブバイパス症例 (LSGB)1 例の術前・術後インスリン投与量、DM 寛解を検討した。

### (2) DJB 術後早期における糖取り込み臓器の経時的変化に関する検討

15-18 週齢雄性 GK ラットをランダムに 2 群 (DJB 施行群、プラセボ群) に分けて以下の項目を検討した。

- ① 術後超初期の体重測定、空腹時血糖濃度の測定、ブドウ糖負荷試験 (OGTT)、インスリン濃度の測定。
- ② 採取したラットの small intestine におけるグルコーストランスポーター SGLT1、GLUT1、GLUT2 の mRNA 発現、免疫組織化学染色を比較。
- ③ PET/CT を用いて、手術後 24 時間にどの臓器でブドウ糖を取り込んでいるかを 2 群で検討。

## 4. 研究成果

### (1) Metabolic surgery 術前・術後に関する検討

SG 術前の insulin 投与量は 15.1 単位であったが POD1 2.2、POD3 1.0、POD7 1.1、退院時 0.2 単

位と減少した。術後1年DM寛解CR58.3%。LSGBも同様の現象がみられ退院時insulinを離脱し術後3年CRを維持していた。

図 3

(2) DJB における血糖上昇メカニズムに関する検討

術後超初期には体重に群間差はなかったが、DJB 群の空腹時血糖濃度はプラセボ群に比べ有意に低かった ( $P=0.03$ )。OGTT では、DJB 群の耐糖能が急速に改善し、グルコース投与後 30 分からの血糖値が、DJB 群ではプラセボ群に比べ低くなった。しかし、OGTT 中の血漿インスリン濃度には、両群間で有意差は認めなかった (図 3)。

術後超初期における高血糖を抑制する原因を明らかにするため、ラットの小腸におけるグルコーストランスポーター-SGLT1、GLUT1、GLUT2 の mRNA 発現を測定した。DJB 群では、SGLT1 mRNA、GLUT1 mRNA が有意に高かった ( $P=0.02$ )。一方、GLUT2 mRNA は、DJB 群において、有意に低かった ( $P=0.03$ )。腸の免疫組織化学染色により、タンパク質レベルでも同様の結果が得られた (図 4)。このようなグルコーストランスポーターの発現の急激な変化が、術後ごく早期の耐糖能の改善に寄与しているのかもしれない。

DJB の近位空腸におけるグルコーストランスポーターの発現量の変化とグルコース摂取量および代謝活性の変化が関連しているかどうかを調べるために、両群で [18F]-FDG PET-CT を実施した。[18F]-FDG PET スキャンでは、DJB を受けたラットはプラセボ手術を受けたラットと比較して、小腸近位部における FDG の取り込みが顕著に増加した。脳、心臓、肝臓、小腸の [18F]-FDG 取り込みに関連する SUVmax 値を測定したところ、DJB 手術ラットは小腸でのグルコース取り込みが亢進していたことが示された (図 5)。これらのことから、DJB 手術後の術後超初期において、グルコーストランスポーターの発現量の変化、特に GLUT1 の発現量の増加が、腸管リモデリングに続き、腸管でのグルコースの取り込みと利用の増加をもたらすと考えられる。

結論として、本研究では、術後超初期における糖尿病ラットに対する DJB の効果が実証された。DJB は、インスリン分泌を改善することなく、1POD の耐糖能を急速に改善する。小腸のグルコーストランスポーターの発現は DJB によって大きく影響を受け、[18F]-FDG PET-CT によって DJB 後に近位空腸で FDG の取り込みが上昇することがわかった。これらの変化は、小腸でのグルコース取り込みを増加させることにより、高血糖の抑制に寄与していると考えられる (図 6)。したがって、DJB による糖尿病の急速な改善は、グルコーストランスポーターの発現が変化し、小腸でのグルコース取り込みが増加した結果である可能性を示した。

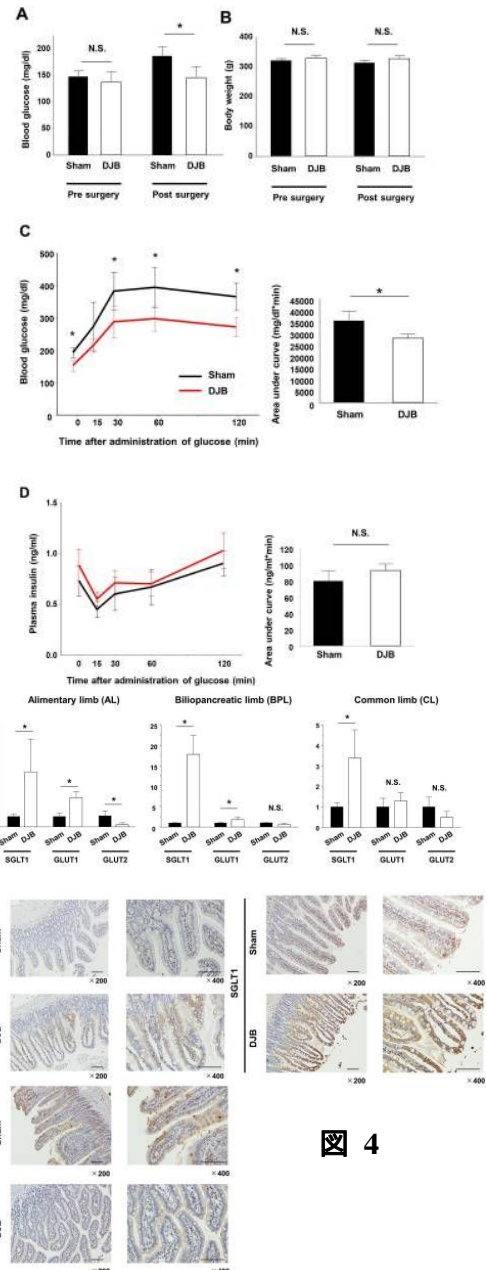
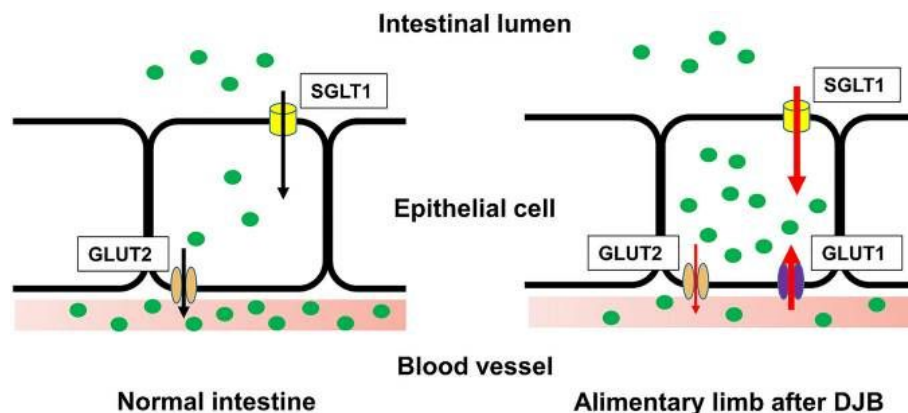
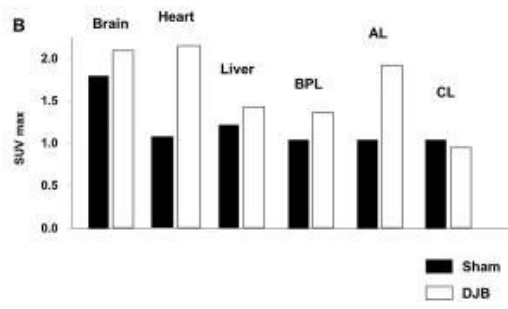
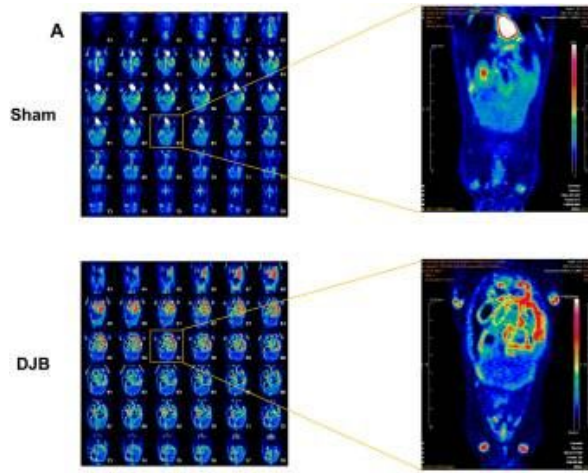


図 4

図 6





5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Okikawa S, Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Wada Y, Yoshimoto T	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1856-1856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-28923-3.	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 Wada Y, Shimada M, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Baba H, Mori M, Goel A.	4. 巻 126
2. 論文標題 A blood-based noninvasive miRNA signature for predicting survival outcomes in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Cancer.	6. 最初と最後の頁 1196-1204
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41416-022-01710-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 Wada Y, Shimada M, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Baba H, Mori M, Goel A.	4. 巻 163
2. 論文標題 A transcriptomic signature that predicts cancer recurrence after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Cancer.	6. 最初と最後の頁 66-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejca.2021.12.013.	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 Wada Y, Nishi M, Yoshikawa K, Takasu C, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Preoperative nutrition and exercise intervention in frailty patients with gastric cancer undergoing gastrectomy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 1421-1427
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-022-02202-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 Wada Y, Nishi M, Yoshikawa K, Takasu C, Tokunaga T, Nakao T, Kashihara H, Yoshimoto T, Shimada M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Lymph node response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor in gastric cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters.	6. 最初と最後の頁 415-415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13535.	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 Wada Y, Shimada M, Yamamura K, Toshima T, Banwait JK, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Baba H, Mori M, Goel A.	4. 巻 74
2. 論文標題 A Transcriptomic Signature for Risk-Stratification and Recurrence Prediction in Intrahepatic Cholangiocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1371-1383
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 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 Wada Y, Shimada M, Murano T, Takamaru H, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Balaguer F, Bujanda L, Pellise M, Kato K, Saito Y, Ikematsu H, Goel A.	4. 巻 161
2. 論文標題 A Liquid Biopsy Assay for Noninvasive Identification of Lymph Node Metastases in T1 Colorectal Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 151-162
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 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 Wada Y, Shimada M, Morine Y, Ikemoto T, Saito Y, Zhu Z, Wang X, Etxart A, Park Y, Bujanda L, Park IJ, Goel A.	4. 巻 2
2. 論文標題 Circulating miRNA Signature Predicts Response to Preoperative Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCO Precis Oncol	6. 最初と最後の頁 21-21
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 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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 和田佑馬, 吉川幸造, 西正暁, 徳永卓哉, 中尾寿宏, 高須千絵, 柏原秀也, 良元俊昭, 島田光生
2. 発表標題 進行胃癌に対するロボット支援下胃切除術の有用性
3. 学会等名 第117回例会日本消化器病学会四国支部（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田 佑馬
2. 発表標題 腹腔鏡・ロボット支援下胃癌手術のトレーニングプログラムの構築
3. 学会等名 第34 回日本内視鏡外科学会総
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 和田 佑馬
2. 発表標題 腹腔鏡下胃癌手術における術前減量プログラムの有用性
3. 学会等名 第83回日本臨床外科学会総会
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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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