

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09126

研究課題名(和文) 肥満外科手術バイパスモデルにおける消化管ホルモンと食欲の変化について

研究課題名(英文) Changes in gastrointestinal hormones and appetite in a rat model of bariatric bypass surgery

研究代表者

太田 正之(Ohta, Masayuki)

大分大学・グローバル感染症研究センター・教授

研究者番号：80271104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：今後わが国でメタボリックサージェリーとして普及することが予想されるスリーブバイパス術(SG-DJB)の研究を行った。ラットSG-DJBモデルとスリーブ状胃切除術(SG)モデル、コントロール群を作成し比較した。血中グレリンはコントロール群に比較し両手術群で低下し、GLP-1とPYYは手術群で上昇した。視床下部のNPYのmRNAの発現はSG-DJB群でコントロール群に比較し低下し、ObRbのmRNAの発現はSG-DJB群で他の2群に比較し増加していた。SG-DJBは消化管ホルモンを変化させ、SGに比較しより視床下部摂食中枢に変化をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

わが国では2014年4月腹腔鏡下スリーブ状胃切除術(SG)が保険収載され、2018年4月に腹腔鏡下スリーブバイパス術(SG-DJB)が先進医療として承認されている。またわが国のデータでも重症の糖尿病患者に対してはSGよりもSG-DJBの方が糖尿病の改善効果は高いことが示されている。今回の検討では動物実験レベルではあるが、SGに十二指腸空腸バイパス術を加えることで摂食抑制効果の上乗せ効果があることが明らかになり、さらにそのメカニズムとしてグレリンの低下やGLP-1やPYYの上昇が関与していることが示された。本研究結果により、今後さらにSG-DJBの普及がわが国で進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass (SG-DJB), which is expected to spread as metabolic surgery in Japan in near future, were investigated. A SG-DJB rat model, a sleeve gastrectomy (SG) rat model and a control with simple laparotomy were created and compared 6 weeks after operation. Blood ghrelin was significantly decreased in both surgical groups compared to the control group, and GLP-1 and PYY were significantly increased in the surgical groups. In addition, PYY was significantly increased in the SG-DJB group compared to the SG group. mRNA expression of NPY was lower the SG-DJB group than in the control group, and mRNA expression of ObRb was significantly increased in the SG-DJB group compared to the other 2 groups. SG-DJB may change gastrointestinal hormones and cause changes in the hypothalamic feeding center more than SG.

研究分野：医学 消化器外科

キーワード：肥満外科手術 メタボリックサージェリー スリーブバイパス術 スリーブ状胃切除術 バイパス手術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満外科手術は安全性と有効性を兼ね備えた手術として、世界で年間 66 万例以上行われるようになってきている。先進国といわれる国々では年間 5,000 例～1 万例行われ、米国では 20 万例、ブラジル 10 万例、フランス 4 万例以上行われている。東アジアでも中国 9,000 例、台湾 3,000 例、韓国 2,000 例程度行われている。わが国はアジア諸国の中でも遅れ、2010 年までは年間 70 例程度しか施行されていなかった。2010 年に腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が先進医療として承認され、2014 年に保険収載され年間 250 例程度施行されるようになった。さらに 2016 年の保険改正により自動縫合器加算が認められるようになり、2017 年以降症例数が増加し年間 500 例以上行われるようになった。術式の 90%以上は腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が占めている状況であるが、2 型糖尿病に対する効果はスリーブ状胃切除術よりもバイパス系手術の方が効果は高いとされている。またわが国では胃癌の問題から Roux-en-Y 胃バイパス術は問題視され、2007 年にスリーブ状胃切除術に十二指腸 - 空腸吻合術を加えるスリーブバイパス術が開発されている。わが国の多施設共同研究の結果ではより重症な糖尿病やインスリン使用患者において、バイパス手術である腹腔鏡下スリーブバイパス術はスリーブ状胃切除術に比較し有意に高い糖尿病の寛解率を示している。そして 2018 年には腹腔鏡下スリーブバイパス術が先進医療として承認され、現在までに全国の多施設で承認されているが、年間 20 例程度とまだまだ少ない状況であった。

2. 研究の目的

本研究は、今後わが国において 2 型糖尿病に対するメタボリックサージェリーとして普及することが予想されるスリーブバイパス術の基礎的研究を行うことを目的とした。以前に行ったラットモデルを使った基礎研究では、スリーブ状胃切除術においては食欲に関連するホルモンであるグレリンが低下し peptide YY (PYY) が上昇しており、視床下部では摂食に関連する neuropeptide Y (NPY) の発現が低下し満腹に関連する proopiomelanocortin (POMC) の発現が上昇していた。臨床上、スリーブ状胃切除術よりもスリーブバイパス術の方が長期観察でリバウンドが少ない傾向にあり、つまりスリーブ状胃切除術に十二指腸空腸バイパス術を加える意義、消化管ホルモンや視床下部摂食中枢の変化における十二指腸空腸バイパス術の上乗せ効果を明らかにすることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

Sprague-Dawley (SD) ラットに高脂肪食を与えた食餌性肥満ラットモデルを用いて肥満外科ラットモデルを作成した。食餌性肥満ラットでスリーブ状胃切除モデルとスリーブバイパスモデル、開腹のみのコントロールモデルを作成し、グレリン、glucagon-like peptide-1 (GLP-1)、PYY などの消化管ホルモンや視床下部摂食中枢の発現の変化について検討を行った。スリーブ状胃切除モデルの作成は報告のある確立したモデルに準拠し作成し、スリーブバイパスモデルの作成も報告のあるモデルに準拠し作成する。スリーブバイパスモデルは十二指腸を切離後、Treiz 靭帯から 10cm の空腸を切離し十二指腸空腸吻合を行い、さらに吻合部から 10cm 肛門側で空腸空腸吻合を行った。視床下部における摂食に関わる因子である neuropeptide Y (NPY) やレプチンレセプター (ObRb) などの発現を real time PCR で検討し、さらに免疫染色も行った。

4. 研究成果

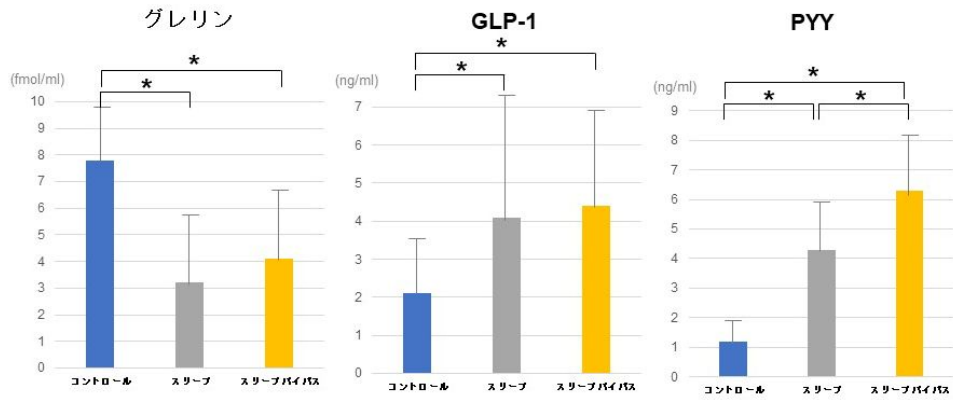
術後 6 週間後に 3 群を比較検討し、コントロール群は両手術群に比較し有意に体重が増加していた。また精巣上体脂肪重量は両手術群でコントロール群よりも有意に軽く、さらにスリーブバイパス群はスリーブ群よりも有意に軽かった。また肝重量はスリーブバイパス群はコントロール群よりも有意に軽かった。また血中グルコースやインスリンは両手術群でコントロール群に比較し有意に低下していた。

血中の消化管ホルモンについては、グレリンはコントロール群に比較し両手術群で有意に低下し、GLP-1 と PYY は手術群で有意に上昇した。また PYY はスリーブバイパス群でスリーブ群よりも有意に上昇していた。

視床下部の摂食中枢 NPY の mRNA の発現はスリーブバイパス群でコントロール群に比較し低下し、満腹中枢 ObRb の mRNA の発現はスリーブバイパス群で他の 2 群に比較し有意に増加していた。また免疫染色にてスリーブ群とスリーブバイパス群を比較した所、視床下部 NPY の発現はスリーブバイパス群で低下し、ObRb の発現はスリーブバイパス群で増加していた。

スリーブ状胃切除術に十二指腸空腸バイパス術を加えるスリーブバイパス術は、消化管ホルモンを変化させ、スリーブ状胃切除術に比較しより視床下部摂食中枢に変化をもたらす可能性が示唆された。

血中消化管ホルモンの変化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohta M, Kasama K, Sasaki A, Naitoh T, Seki Y, Inamine S, Oshiro T, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Current status of laparoscopic bariatric/metabolic surgery in Japan: The sixth nationwide survey by the Japan Consortium of Obesity and Metabolic Surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	6. 最初と最後の頁 170 ~ 177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12836	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 Ohta M, Seki Y, Ohyama T, Bai R, Kim SH, Oshiro T, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Prediction of Long-Term Diabetes Remission After Metabolic Surgery in Obese East Asian Patients: a Comparison Between ABCD and IMS Scores	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Obesity Surgery	6. 最初と最後の頁 1485 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11695-020-05151-6	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 Takayama H, Ohta M, Tada K, Watanabe K, Kawasaki T, Endo Y, Iwashita Y, Inomata M	4. 巻 49(7)
2. 論文標題 Additional effects of duodenojejunal bypass on glucose metabolism in a rat model of sleeve gastrectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Today	6. 最初と最後の頁 637-644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-1772-x	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 太田正之、遠藤雄一、多田和裕、中沼寛明、平下禎二郎、増田崇、岩下幸雄、猪股雅史	4. 巻 96(6)
2. 論文標題 肥満症：最新の治療 外科治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 690-694
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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中沼寛明、太田正之、遠藤裕一、藤永淳郎、河村昌弘、川崎貴秀、平下禎二郎、後藤孔郎、猪股雅史
2. 発表標題 ラットスリーブバイパスモデルのスリーブ状胃切除術に対する消化管ホルモンと摂食中枢の変化の検討
3. 学会等名 第39回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田正之、遠藤裕一、猪股雅史
2. 発表標題 わが国における肥満・糖尿病外科手術の現状と問題点
3. 学会等名 第33回日本内視鏡外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohta M, Takayama H, Endo Y, Tada K, Nakanuma H, Hirashita T, Masuda T, Iwashita Y, Inomata M
2. 発表標題 Changes in bile acid profile and gut microbiota in rat models of sleeve gastrectomy and sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass
3. 学会等名 IFS0 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高山洋臣、太田正之、中沼寛明、多田和裕、遠藤雄一、猪股雅史
2. 発表標題 スリーブ状胃切除術における十二指腸空腸バイパス術の糖代謝における上乗せ効果の検討
3. 学会等名 第37回日本肥満症治療学会
4. 発表年 2019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	遠藤 裕一 (Endo Yuichi) (20468010)	大分大学・医学部・講師 (17501)	
研究分担者	猪股 雅史 (Inomata Masaafumi) (60315330)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	中沼 寛明 (Nakanuma Hiroaki) (60837459)	大分大学・医学部・客員研究員 (17501)	

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