



学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課・論	第 号	氏 名	遠藤 裕一
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	吉松博信	
	副査氏名	青野裕士	
	副査氏名	福井 功	印
論文題目 Additional effect of visceral fat resection in an obese rat model of gastric banding. (肥満ラット胃バンディングモデルにおける内臓脂肪切除の意義)			
論文掲載誌名 Obesity surgery			
論文要旨 本研究は、肥満症の外科手術として用いられる胃バンディング術を施したモデル動物を作成し、体重、摂食量、肥満症関連代謝異常、アディポサイトカイン動態などに対する胃バンディングおよび内臓脂肪切除の効果を解析したものである。 肥満動物モデルとして Zucker fatty rat (fa/fa)を用い、対照群、内臓脂肪(両側精巣上体脂肪)単独切除群、胃バンディング群、胃バンディング+内臓脂肪切除群の4群において比較検討を行っている。測定指標として、術後8週間までの1週間毎の体重および食事摂取量変化、術後8週時の血糖、総コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、インスリン、TNF- α 、アディポネクチン値を用い、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-Rを算出している。また、同時期に腸間膜脂肪組織を採取し、TNF- α mRNA およびアディポネクチン mRNA を測定している。 以上の実験結果、胃バンディング群と胃バンディング+内臓脂肪切除群の両群は対照群と比べ有意な体重および摂食量の減少が観察され、血糖値、中性脂肪値、遊離脂肪酸値など総コレステロール値を除く血液代謝指標の改善がみとめられた。また両群ともに対照群に比べHOMA-Rの改善、血中アディポネクチンの増加、血中TNF- α の減少がみとめられた。胃バンディング+内臓脂肪切除群は胃バンディング単独群と比べ、腸間膜アディポネクチン mRNA が有意に増加し、遊離脂肪酸値と血中TNF- α が低下傾向を示した。しかし、体重、摂食量、血糖値、中性脂肪値、HOMA-R、血中アディポネクチン値は両群で有意差はなかった。内臓脂肪切除単独群は対照群に比べ、いずれの指標においても有意差がみとめられなかった。 本論文は肥満症に対する胃バンディング術の効果を摂食量や体重変化だけでなく、アディポサイトカインレベルで実証したものである。さらに胃バンディング術に内臓脂肪切除を加えたコンビネーション治療の有効性を示唆しており、今後の同領域の研究発展および臨床応用に貢献する研究と考えられる。したがって審査員の合意のもとに学位論文に値するものと判定した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 遠藤 裕一

論 文 題 目

Additional effect of visceral fat resection in an obese rat model of gastric banding(肥満ラット胃バンディングモデルにおける内臓脂肪切除の意義)

要 旨

【緒言】近年肥満患者は徐々に増加しており、肥満患者の増加は医療経済を圧迫し、世界中で問題となっている。肥満患者に対する治療法は食事療法、運動療法、薬物療法、行動療法など内科的治療が主体であるが、治療抵抗性のものも多く存在し、また長期間有効な体重減少を維持することは難しい。現在、腹腔鏡下調節性胃バンディング術や Roux-en-Y 胃バイパス術を含めた肥満外科手術が、臨床上重度の肥満患者に対し有効かつ永続的な治療法であるとの認識が広まっており、そのため肥満外科手術は全世界で年間 20 万例以上に行われている。近年になり内臓脂肪より種々の重要なホルモン分泌が明らかになり、内臓脂肪蓄積がメタボリックシンドロームの成因に重要な役割を果たしていることから、内臓脂肪は内分泌臓器の一つとして考えられるようになってきている。しかし内臓脂肪切除の意義については一編の論文が報告されているのみであり、基礎的実験を含めた詳細は明らかではない。本論文の目的は肥満ラット胃バンディングモデルにおける内臓脂肪合併切除の意義を明らかにすることである。

【研究対象及び方法】体重 280~300g の雄性 Zucker fatty rat (fa/fa)40 匹をコントロール群(10 匹)、内臓脂肪切除単独群(10 匹)、胃バンディング群(10 匹)、胃バンディング+内臓脂肪切除群(10 匹)の 4 群に分類した。胃バンディング作成方法は、当科にて確立した手技にて行い (*Obes. Surg. 2007; 17: 815-819*)、腹部内臓脂肪として左右の精巣上体脂肪を摘出した。術後 8 週まで 1 週間毎の体重変化と食事摂取量を測定し、血液採取を術後 8 週目に行い、血糖、総コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、TNF- α 、アディポネクチン、およびインスリンを ELISA 法などにて測定した。また術後 8 週目に腸間膜脂肪組織を一部同時に採取し、脂肪組織内の TNF- α 、アディポネクチン mRNA をそれぞれ real-time PCR 法にて測定した。

【結果】胃バンディング群、胃バンディング+内臓脂肪切除群はコントロール群と比べ有意な体重減少、食事摂取量の低下、インスリン抵抗性およびメタボリックパラメーターの改善を認めたが、両胃バンディング群間において体重増加、食事摂取量に有意差は認めなかった。しかしながら胃バンディング+内臓脂肪切除群は胃バンディング群と比べ遊離脂肪酸、血清 TNF- α において低い傾向を認め、腸間膜脂肪組織内アディポネクチン mRNA は有意に増加していた。またコントロール群と内臓脂肪切除群間においては、いずれのパラメーターに関しても有意な差を認めなかった。

【考察】メタボリックシンドローム成因の上位に内臓脂肪蓄積が存在し、その内臓脂肪より分泌されるアディポネクチン、TNF- α 、遊離脂肪酸、PAI-1 といったアディポサイトカインの相互作用によりインスリン抵抗性、動脈硬化などが惹起され、様々な病態を形成していくことが明らかになっている。また肥満患者ではアディポネクチンは低く、TNF- α は高いとされ、これらは TNF- α によりアディポネクチンが負のフィードバックを受けているためとされている。TNF- α は内臓脂肪増加とともに上昇し、様々な影響を及ぼすため、メタボリックシンドローム治療の根幹は内臓脂肪を減少させることに他ならない。本実験では胃バンディング術に内臓脂肪切除を併施することにより、胃バンディング術単独に比べ腸間膜脂肪内アディポネクチン mRNA の有意な上昇と血中遊離脂肪酸の低下を認めた。また、血清アディポネクチンや TNF- α は改善傾向を示し、胃バンディング+内臓脂肪切除はより効果的な術式となる可能性が示唆された。

【結語】内臓脂肪切除を胃バンディング術に併施することで、アディポサイトカインを改善する可能性が示唆された。今後新たな術式として確立するためには更なるデータの蓄積が必要であると考えられた。