

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 543 号	氏 名	川 崎 貴 秀
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	吉 岡 秀 克	
	副査氏名	柴 田 洋 孝	
	副査氏名	松 浦 克 子	
<p>論文題目 Effects of sleeve gastrectomy and gastric banding on the hypothalamic feeding center in an obese rat model (ラット肥満モデルにおけるスリーブ状胃切除術と胃バンディング術の視床下部摂食中枢に与える影響)</p> <p>論文掲載雑誌名 Surgery Today</p> <p>論文要旨 高度肥満症に対する外科的治療は世界中で広く行われており、わが国においても 2014 年には 261 例が行われている。その手術の中心は腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (SG: laparoscopic sleeve gastrectomy) である。現在まで Roux-Y 胃バイパス術の視床下部に与える影響の報告はあるが、SG や胃バンディング術 (GB: gastric banding) が視床下部に与える影響はいまだ明らかにされていない。本研究で申請者らはラット肥満モデルに SG、GB を施行し、視床下部における摂食中枢に関わる因子の発現の変化について検討した。 Sprague-Dawley ラットに 60%高脂肪食を 6 週間与えラット肥満モデルを作製し、SO (Sham operation) 群、PF (Pair-fed) 群、SG 群、GB 群の 4 群に分けた (各群 n=15)。術後の体重変化および食事摂取量を測定し、術後 6 週間での血中の metabolic parameter (血中グルコース、総コレステロール、遊離脂肪酸、インスリン) 及び消化管ホルモンであるグレリン、PYY (peptide-YY)、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) を測定した。また、視床下部の摂食中枢に関わる NPY 及び POMC (pro-opiomelanocortin) の視床下部における mRNA の発現を RT-PCR で測定した。 PF 群、SG 群、GB 群のいずれも SO 群と比較して有意な体重減少効果や摂食量の低下を認めた。metabolic parameter に関しても SO 群と比較して、3 群では有意な改善を認めた。また SG 群においては他の群に比べ、消化管ホルモンである血中グレリンの有意な低下及び PYY、GLP-1 の有意な上昇を認めた。視床下部における神経内分泌ペプチドの mRNA の発現に関しては、SG 群は PF 群や GB 群に比べ有意な NPY mRNA 発現低下及び POMC mRNA 発現の上昇を認めた。 本研究において申請者らは SG による胃の切除により胃から分泌されるグレリンが低下することを明らかにした。申請者らは SG によるグレリン、PYY、GLP-1 の消化管ホルモンの変化が視床下部における NPY、POMC の発現に影響を及ぼすと考えた。</p> <p>本論文は SG が血中グレリン、PYY、GLP-1 などの消化管ホルモンに変化をもたらし、視床下部の摂食中枢に影響を与えることを示しており、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
学力の確認

審査区分 (課)・論	第 543 号	氏名	川崎 貴秀
審査委員会委員	主査氏名	吉岡 秀克 	
	副査氏名	柴田 洋彦 	
	副査氏名	松浦 恵子 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 学位論文要旨【緒言】で、食欲中枢という言葉があるが、摂食中枢ではないか。</li> <li>2. 摂食中枢とは、弓状核とは別の核のことを意味するのか。</li> <li>3. グレリン産生胃細胞の割合はいくらか。また、肥満の患者と正常人とでは数に差があるのか。</li> <li>4. PYY にはインスリン分泌促進作用はあるか。</li> <li>5. 一般に肥満患者において GLP-1、PYY は変化しているか。</li> <li>6. ホルモン量は日内変動するのか。計測はいつ行ったか。</li> <li>7. 用いたラット (SD ラット) はどのような背景のラットか。</li> <li>8. 摂食行動と食欲とはどのような関係にあるのか。</li> <li>9. 視床下部 mRNA 採取の際、視床下部単独で取り出したのか。</li> <li>10. RT-PCR のコントロールとして、解糖系に関係する GAPDH は変動するのではないか。他のコントロール遺伝子を検討すべきではないか。</li> <li>11. 肥満の治療効果を検討する実験であるが、ラットの成長により体重そのものは増加しているが、臨床との乖離はないのか。</li> <li>12. 過去の検討では糖尿病モデル ZDF ラットを用いた検討を報告しているが、今回の研究では高脂肪食飼育 SD ラットを用いた理由は何か。</li> <li>13. 4 群のラットにおける耐糖能の検討はしているか。血圧の変化はあるか。</li> <li>14. ヒト或いはラットにおいて、SG と GB の術式の難易度及び合併症に差があるか。</li> <li>15. 脂肪組織の採取に後腹膜を選んだ理由は何か。</li> <li>16. HOMA-R の意義は何か。</li> <li>17. GB 群において食物の通過時間に変化があるか。</li> <li>18. 糖尿病ラットでは、GB 群より SG 群の方が総コレステロールや遊離脂肪酸が低値を示したが、SD ラットでは有意差を示さなかった理由は何か。</li> <li>19. 術後 1 週目には摂食量が一時的に低下しているにもかかわらず、体重は減少していない理由は何か。</li> <li>20. SG 群において視床下部の NPY mRNA レベルが減少し、POMC mRNA レベルが増加したにもかかわらず、GB などと比べて、摂食量や体重は変化を認めていないのはどう考えられるか。</li> <li>21. 視床下部の NPY、POMC mRNA レベルは術後 6 週目の検討であるが、術後早期の結果は同じか。</li> <li>22. GB 群は摂食中枢に対して、摂食量が増加するような変化であるが、実際の臨床でも同じことが見られるか。</li> <li>23. 遺伝子異常による肥満など、肥満の原因によって治療は変わるのか。</li> <li>24. グレリンの減少は体重減少をもたらす手術効果にとって重要であるか。</li> <li>25. 将来、手術の代わりあるいは補助療法としてグレリンの抑制をもたらすものが考えられるのか。</li> <li>26. グレリン欠損マウスでの摂食の行動はどのように変化しているか。</li> <li>27. SG 群で視床下部の NPY 減少、POMC 増加を認めているが、実際に NPY ニューロンや POMC ニューロンが機能的な活性の変化を反映しているとは結論できないので、c-fos の発現などと合わせて活性化神経細胞における NPY、POMC の発現を検討すると本結果の説得力は強まる。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は 2 本線で抹消すること。

# 学 位 論 文 要 旨

氏名 川崎 貴秀

## 論 文 題 目

Effects of sleeve gastrectomy and gastric banding on the hypothalamic feeding center in an obese rat model

( ラット肥満モデルにおけるスリーブ状胃切除術と胃バンディング術の視床下部摂食中枢に与える影響 )

## 要 旨

### [ 緒 言 ]

高度肥満症に対する外科的治療は世界中で広く行われており、わが国においても 2014 年 261 例に行われた。その手術の中心は腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (laparoscopic sleeve gastrectomy: SG) である。Roux-Y 胃バイパス術の視床下部に与える影響の報告はあるが、SG や胃バンディング術 (gastric banding: GB) が視床下部に与える影響はいまだ明らかにされていない。ラット肥満モデルに SG や GB を施行し、視床下部における摂食中枢に関わる因子の発現の変化について検討した。

### [ 研究対象および方法 ]

Sprague-Dawley ラットに 60% 高脂肪食を 6 週間与えラット肥満モデルを作

成し、Sham operation (S0) 群、Pair-fed 群 (PF) 群、SG 群、GB 群の 4 群に分けた (各群 n=15)。術後の体重変化および食事摂取量を測定し、術後 6 週間での血中の Metabolic parameter (血中グルコース、総コレステロール、遊離脂肪酸、インスリン) やグレリン、peptide-YY (PYY)、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) を測定した。また、視床下部の摂食中枢に関わり、食欲促進効果を持つ神経内分泌ペプチドである Neuropeptide Y (NPY) と、食欲抑制効果を持つ Pro-opiomelanocortin (POMC) の視床下部におけるそれぞれの mRNA の発現を RT-PCR で測定した。

### [ 結 果 ]

SG 群、GB 群、PF 群のいずれも S0 群と比較して有意な体重減少効果や摂食量の低下を認めた。Metabolic parameter に関しても S0 群と比較して有意な改善を認めた。また、SG 群で他の 3 群と比べ血中グレリンの有意な低下と PYY、GLP-1 の有意な上昇を認めた。視床下部における神経内分泌ペプチド mRNA の発現に関しては、SG 群は PF 群や GB 群に比べ有意な NPY mRNA 発現の低下と、POMC mRNA 発現の上昇を認めた。

### [ 考 察 ]

SG 群、GB 群、PF 群のそれぞれで S0 群と比較して有意な体重減少効果や摂食量の低下、Metabolic parameter の有意な改善を認めた。今回の結果で、SG によるグレリンの低下は胃を切除することにより胃から分泌されるグレリンが低下し、PYY と GLP-1 の上昇は以前われわれが明らかにした、SG により食物の小腸を通過する時間が短縮することによることが考えられた。また、これらの消化管ホルモンの変化が視床下部における NPY mRNA 発現の低下と POMC mRNA 発現の亢進に影響を及ぼすと考えられた。

### [ 結 語 ]

SG は血中グレリン、PYY や GLP-1 などの消化管ホルモンに変化をもたらし、視床下部の摂食中枢に影響を与える可能性が示された。