







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第617号	氏名	高山洋臣
審査委員会委員	主査氏名	杉尾 賢二 	
	副査氏名	宮本 伸二 	
	副査氏名	花田 俊勝 	
<p>論文題目 Additional effects of duodenojejunal bypass on glucose metabolism in a rat model of sleeve gastrectomy (スリーブ状胃切除術ラットモデル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)</p> <p>論文掲載雑誌名 Surgery Today</p> <p>論文要旨</p> <p>緒言：現在、世界中で肥満外科手術が行われており、糖尿病治療を主目的とした、メタボリックサージェリーも行われるようになってきている。わが国で最も行われている肥満外科手術はスリーブ状胃切除術(SG)であるが、バイパス系の手術の方が、SGよりも糖尿病に対する寛解効果は高いと考えられ、その場合、わが国ではスリーブ状胃切除術+十二指腸空腸バイパス術(スリーブバイパス術:SG-DJB)が選択されることが多い。これまでSGや胃バイパス術において、糖代謝の変化、特に肝臓や腸管内における糖新生の変化やグルコーストランスポーターの変化について様々な報告がなされてきているが、SG-DJBについての報告はない。本研究では、SG-DJB前後の各種メタボリックパラメーターとの関連、特に糖代謝変化における、SGと比較した上乗せ効果について検討した。</p> <p>研究対象および方法：3週齢のSprague-Dawleyラットに高脂肪食を6週間与えたラット肥満モデルを作成し、SG群とSG-DJB群の2群に分けた。各群術後の体重変化、食事量を測定し、6週後にメタボリックパラメーターの測定及び経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行った。また、空腸組織(alimentary limb:AL, biliopancreatic limb:BPL, common channel:CC)における糖新生や糖輸送に関わるmRNAの発現についてRT-PCRで測定、有意差を認めたタンパクの発現を免疫組織化学染色にて確認した。またAL、BPL、CCにおける絨毛長を測定した。</p> <p>結果：2群間に体重変化及び食事量に明らかな差は認めなかった。OGTTではSG-DJB群でSG群に比較し、早期よりインスリン分泌が増加し、血糖値が速やかに改善した。各種メタボリックパラメーターについては両群に有意差は認めなかった。SG-DJB群のALにおいて、グルコーストランスポーターであるGLUT1およびSGLT-1の発現が有意に亢進していた。また、SG-DJB群でALにおいて絨毛長が有意に長くなっていた。</p> <p>考察：肥満外科手術における糖代謝改善効果について様々なメカニズムが提唱されている。本研究ではSG群と比較しSG-DJB群で、早期インスリン分泌に伴う血糖改善、ALにおけるGLUT1及びSGLT1の有意な発現上昇及び粘膜の肥厚が認められた。同様の変化は胃バイパス術でも報告されている。GLUT1及びSGLT1はいずれもグルコースの取込みに関わっており、腸管粘膜における血管あるいは腸管内からの糖の吸収及び消費の亢進が血糖改善に寄与する可能性が考えられた。またSGLT1はGLP-1の分泌にも関わっており、SGLT1発現亢進が早期のインスリン分泌増加に寄与している可能性も考えられた。</p> <p>結語：SGに対する十二指腸空腸バイパス術の上乗せ効果はALにおけるGLUT1とSGLT1の発現亢進が関連している可能性が考えられた。</p> <p>本論文は、肥満手術の術式が及ぼす糖代謝への効果の一つのメカニズムを示唆する意義のある研究と考えられ、審査委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617号	氏名	高山洋臣
審査委員会委員	主査氏名	杉尾 賢二 	
	副査氏名	宮本 伸二 	
	副査氏名	花田 俊勝 	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、結果、考察について以下のような質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RYGB手術は、胃癌の発症率が高いため日本では避けられているとのことだが、ピロリ菌感染と関係があるのか。 2. SG-DJB手術は、II型糖尿病だけでなくI型糖尿病患者においてもその改善効果が認められるということであるが、その機序は何か。 3. この肥満ラットモデルがモデルとして正しくできているのかの確認はしているのか。 4. 何匹のラットを用いた実験なのか。組織学検査、血液検査、OGTT検査などの個体は、各々異なるのか。 5. 作成したすべてのラットは生存したという表現は必要ないのではないか。 6. 6週間で作成した肥満ラットのその時点（手術前）での血液生化学データ、各部位の組織所見などの基本データがあるとよいのではないか。 7. SGやSG-DJBの手術が安定してできるようになるのに、どれくらいのトレーニング期間を要したのか。 8. SG-DJB 群のalimentary limb(AL)に相当する部位として、SG群では、Treiz靱帯から17.5cm離れた部位を採取しているが、これは適切であるのか。また、common channel(CC)部分はどうにして決めたのか。 9. 他の実験ではP値0.05有意としているにも関わらず、リアルタイムPCRの実験だけP値0.01以下をもって有意としているのはなぜか。 10. BPLのmRNA発現を示したFigure 3bで、有意差はないもののSG群のほうがSG-DJBよりSGLT1が高く見えるのはなぜか。それに関連して、検体採取部位のもう少し詳細な場所を説明せよ。 11. GLUT1およびSGLT1の免疫組織染色において、その染色の強さにより分子の発現を論じているが、定量性を検討するのであればWestern blot等の実施を検討すべきではないか。 12. 免疫組織化学解析において、GLUT1分子の染色部位は腸管上皮細胞とのことであるが、図示された染色では腸絨毛の間隙がより強く染色されていることについてどのように考察するか。 13. SGLT1分子は小腸上皮細胞に広く発現するが、図示された染色ではSGグループにおいてはあまり発現していないように観察される。これはどのように考察するか。 14. 免疫組織化学解析で、GLUT1およびSGLT1の細胞での発現部位は、細胞膜なのか細胞質なのか説明せよ。 15. GLUT1およびSGLT1の染色は、SG-DJB群でSG群より強いと示しているが、解析例数と評価方法などを述べよ。 16. 本研究の結論として、バイパス部の腸管において糖代謝が亢進したため糖代謝異常が改善したとしているが、果たして腸管の一部での糖代謝亢進のみで全身の糖代謝を改善しうるのか。糖代謝に大きく関与する肝臓や脳、筋組織での変化については解析したか。 17. GLUT1やSGLT1の発現亢進がグルコース代謝に効果的であるとの考察であるが、一方、SGLT1阻害剤すなわち発現抑制が有効との報告がある。この違いを説明せよ。 <p>これらの質問に対し、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。