




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第698号	氏名	藤永淳郎
審査委員会委員	主査氏名	柴田 洋孝	
	副査氏名	久保田 敏昭	
	副査氏名	西田 欣広	
論文題目 Changes of Short-Chain Fatty Acids and Their Receptors in an Obese Rat Model After Sleeve Gastrectomy (スリーブ状胃切除後の肥満ラットモデルにおける短鎖脂肪酸とその受容体の変化)			
論文掲載雑誌名 Obesity Surgery			
論文要旨 【緒言】短鎖脂肪酸（SCFA）は食物繊維が腸内細菌により分解されることで産生される炭素数6個以下の脂肪酸である。酢酸、酪酸、プロピオン酸を主とするSCFAは、Gタンパク質共役型受容体GPR41およびGPR43の活性化を介してエネルギー恒常性調節に作用する。近年、高度肥満症に対するスリーブ状胃切除術（SG）により体重減少や代謝改善効果の機序を明らかにするために肥満ラットモデルを用いてSG後のSCFAおよび受容体と腸内細菌叢の変化を検討した。 【対象と方法】3週齢の雄Sprague-Dawleyラット30匹を高脂肪食で6週間飼育し肥満ラットモデルを作成した。9週齢で偽手術（SO）対照群、Pair-fed（PF）対照群、SG群の3群に分けて手術を行った。術後の食餌摂取量、体重測定を行い、手術6週間後に安楽死させ、血中の代謝パラメーター、血中、便中のSCFA濃度、回腸および精巣上体脂肪中のSCFA受容体のmRNAおよびタンパク発現および便中の腸内細菌叢を解析した。 【結果】PF群とSG群はSO群に比べて有意な食餌摂取量の低下、体重減少を認めた。SG群の代謝パラメーターはSO群より有意に改善した。血中および便中の酪酸濃度は、SG群でPF群と比べて有意に高値であった。回腸および精巣上体脂肪におけるGPR41およびGPR43のmRNAおよび蛋白レベルはSG群でPF群と比べて有意に高値であった。腸内細菌叢では、SG群ではEnterococcus属、Lactobacillus属、Lactococcus属、Clostridium属の有意な増加を認めた。 【考察】消化管ホルモンであるglucagon-like peptide-1（GLP-1）やpeptide YY（PYY）はインスリン分泌や食欲に関連し、それらの分泌にはSCFA受容体の活性化の関与が示されている。本研究において、SG群で他の2群と比べて血中GLP-1やPYYの有意な増加を認めていることから、SGによるSCFA受容体の発現増加からSCFA受容体の活性化を介してSGによる代謝改善効果に関与することが示唆された。 本研究は、高度肥満症に対する肥満外科手術であるSGによる代謝改善効果の新たな機序を肥満モデル動物を用いて明らかにした。このため、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。			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第698号	氏名	藤永淳郎
審査委員会委員	主査氏名	柴田 謙彦	
	副査氏名	久保田 敏昭	
	副査氏名	西田 欣広	

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。

1. 短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸、長鎖脂肪酸の糖代謝に対する影響はどのように異なるのか？
2. スリーブ状胃切除術 (SG) と胃全摘術では、糖・脂質代謝や腸内細菌叢への影響は異なるか？
3. SG が減量手術の中で、最も普及している理由は何か？
4. ヒトのSGによる短鎖脂肪酸の変化、影響についてどのくらいこれまでに報告されているか。
5. SG群は食餌を自由摂取させると、術後どれぐらいの期間でSO群と体重に差がなくなるか？
6. HOMA-Rは3群共にヒトより低値であるが、インスリン抵抗性はどのように評価できるか？
7. コントロール群として実験開始前のラットを結果に入れていないがその理由は何か。
8. 精巣上体脂肪を内臓脂肪の代表として材料に使った理由は何か。
9. ラットのSGは技術的な難易度はどうか。顕微鏡での手術か。周術期に注意する点はあるか。
10. 犠死を手術後6週間後に設定しているが、ヒトではどのくらいの期間に相当するか。
11. Table 1でSG群ではGLP-1濃度が上昇しているのに、インスリン濃度はなぜ減少したのか？
12. 膵臓β細胞におけるGPR41, GPR43の発現レベルは検討しているか？
13. 短鎖脂肪酸は腸管内で食物繊維が腸内細菌叢により発酵されて産生されるので、食餌中のセルロースフリーにした群との比較をしているか？
14. SG群で認めた腸内細菌叢の変化は、体重のリバウンド後はSO群と同様に変化するのか？
15. Fig.3 で酢酸と酪酸は有意差があるがプロピオン酸では差が無いのはなぜか？
16. Fig.3 および4ではSO群とSG群でSCFAの有意差を認めないのはどのように解釈するか？
17. ヒトにおけるSCFA濃度は末梢血、門脈、糞便でそれぞれどれ位か？
18. Fig.5でGPR43の発現はSO群とSG群で差がないようにみえるがどのように考えるか？
19. 精巣上体脂肪の重さがSG群で有意に低下しているが免疫染色など脂肪燃焼に関連するマーカーを確認するとよいと思われるがどのように考えるか？
20. GPR43アゴニストではなくGPR43拮抗薬が2型糖尿病治療薬として検討されているが、本研究との乖離はどのように考察できるか？
21. SGの代謝改善メカニズムを解明する研究は、外科臨床においてどのような意味を持つか。
22. 本研究成果をヒトで証明するには、どのような研究が考えられるか。
23. 糖尿病治療薬としてGLP-1受容体作動薬やGIP/GLP-1受容体作動薬は体重減少効果が強く、これらの内科的治療の選択肢が増える中でSGの適用や意義についてどのように考えるか？

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。

(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 藤永 淳郎

論 文 題 目

Changes of Short-chain Fatty Acids and Their Receptors in an Obese Rat Model After Sleeve Gastrectomy
(スリーブ状胃切除後の肥満ラットモデルにおける短鎖脂肪酸とその受容体の変化)

要 旨

緒言: 短鎖脂肪酸 (SCFA) と腸内細菌叢は、生体機能の調整に作用する。SCFA は食物繊維が腸内細菌によって分解されることで産生される炭素数 6 個以下の脂肪酸である。酢酸、酪酸、プロピオン酸を主とする SCFA は、G タンパク質共役型受容体 GPR41 および GPR43 の活性化を介して、エネルギー恒常性の調節や抗炎症、免疫調節に作用する。近年、減量・代謝改善手術後には、SCFA と腸内細菌叢が変化し、その変化が体重減少や代謝改善に関与することが指摘されている。スリーブ状胃切除術 (SG) は世界でもっとも行われている減量・代謝改善手術であり、SG 後の代謝変化のメカニズムも徐々に解明されつつある。しかしながら SG 後の SCFA とその受容体の変化については、明らかになっていない。本研究の目的は、肥満ラットモデルを用いて、SG 後の SCFA、その受容体、および腸内細菌叢の変化を検討することである。

研究対象および方法：

3 週齢 30 匹の Sprague-Dawley ラットに高脂肪食を 6 週間給餌し、肥満ラットモデルを作成した。

9 週齢で偽手術 (SO) 対照群、Pair-fed (PF) 対照群、SG 群の 3 群に群分けし手術を行った。術後の食餌摂取量、体重測定を行い、手術 6 週間後に犠死させ、血中の代謝パラメータ、血中および便中の SCFA 濃度、回腸および精巣上体脂肪中の SCFA 受容体の mRNA およびタンパク発現、ならびに便中の腸内細菌叢を調べた。

結果：

PF 群と SG 群は SO 群に比べ有意な食餌摂取量の低下、体重減少を認めた。SG 群の血中の代謝パラメータは SO 群に比べ有意に改善された。血中および便中の酢酸濃度は、PF 群に比べ SG 群で有意に高かった。便中の酪酸濃度も PF 群に比べ SG 群で有意に高かった。回腸および精巣上体脂肪において、GPR41 の mRNA およびタンパクの発現は、SG 群で他の 2 群より有意に高く、GPR43 の mRNA およびタンパク質の発現は、SG 群で PF 群より有意に高かった。腸内細菌叢においては、SG 後の便では、Enterococcus 属、Lactobacillus 属、Lactococcus 属、Clostridium 属の有意な増加が認められた。

考察：

消化管ホルモンである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) や peptide YY (PYY) はインスリン分泌や食欲に関連があり、その分泌には SCFA 受容体の活性化が関与している。また今回は検討していないが、GPR41 受容体の活性化により交感神経が活性化され、エネルギー代謝に関与することもよく知られている。今回の検討では SG 群で他の 2 群に比較し血中 GLP-1 や PYY が有意に上昇しており、SCFA 受容体の発現増加から、SG により SCFA 受容体が活性化したものと考えられた。SG は単なる摂食量を減少させる手術ではなく、SCFA やその受容体、腸内細菌に変化を及ぼし、消化管ホルモンを分泌させるメタボリックサージェリーと思われた。

結語：

SG 後は腸内細菌叢の変化を介して SCFA 経路が活性化する可能性がある。今回の結果から、SG は減量手術としてだけでなく、メタボリックサージェリーとして肥満治療に有効な治療戦略であることが示唆された。