

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 158g 号	氏名	沖川 昌平
審査委員	主査 滝沢 宏光 副査 常山 幸一 副査 松久 宗英		

題目 Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period

(十二指腸空腸バイパスの糖尿病に対する術後早期における効果)

著者 Shohei Okikawa, Hideya Kashihara, Mitsuo Shimada,
Kozo Yoshikawa, Takuya Tokunaga, Masaaki Nishi, Chie Takasu,
Yuma Wada and Toshiaki Yoshimoto.

2023年2月1日発行

Scientific Reports に発表済

Article number: 第13巻1号 1856

doi: 10.1038/s41598-023-28923-3

(主任教授 島田 光生)

要旨 2型糖尿病患者は世界的に増加傾向であり、公衆衛生上の大問題となっている。また内科的治療抵抗性の肥満糖尿病患者に対する新たな治療として metabolic surgery の有効性が報告されている。Metabolic surgery は体重減少が起こっていない術後数日というごく早期に高血糖を改善することが報告されているが、詳細なメカニズムは不明である。近年、metabolic surgery において、粘膜の過形成や肥大など腸のリモデリングが起こることによるグルコース消費の増加が、術後の血糖改善作用に重要な役割を果たすことが報告されている。

申請者らは、非肥満の2型糖尿病ラットである Goto-Kakizaki ラットを metabolic surgery である duodenal -jejunal bypass (DJB) 施行群、開腹のみの Sham 群に分け、術後1日目に体重、空腹時血糖値、および経口グルコース負荷試験 (oral glucose tolerance test ; OGTT) による血糖値、血漿インスリン濃度、

homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) を測定した。また、alimentary limb (AL)、biliopancreatic limb (BPL)、common limb (CL) から小腸組織を採取し、sodium glucose cotransporter 1 (SGLT1)、glucose transporter 1 (GLUT1)、glucose transporter 2 (GLUT2) の mRNA および免疫組織化学染色による蛋白発現を比較するとともに、[18F]-fluorodeoxyglucose ([18F]-FDG) positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) を用いて小腸および全身のグルコース代謝変化を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. DJB 群では、OGTT の血糖値が sham 群と比べ低値であったが、血漿インスリン濃度やインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は両群間で差はなかった。
2. DJB 群では、管腔側より腸上皮細胞へグルコースを取り込む *SGLT1* の mRNA 発現が、AL、BPL および CL で sham 群と比べ上昇していた。また DJB 群の AL で *SGLT1* 蛋白発現が強発現していた。
3. DJB 群では、腸上皮細胞より血液中へグルコースを輸送する *GLUT2* mRNA 発現が AL で低下していた。また DJB 群では、血液中より腸上皮細胞にグルコースを輸送する *GLUT1* mRNA 発現が AL、BPL で有意に上昇していた。さらに DJB 群の AL で *GLUT1* 蛋白発現が強発現していた。
4. DJB を施行したラットでは、sham 群と比べ上部小腸での PET-CT の [18F]-FDG 集積が亢進していた。

以上のことより、DJB 術後では、ごく早期よりグルコーストランスポートの発現変化を介して、小腸上皮細胞へのグルコース取り込みが増加することにより、高血糖を改善させることが示唆された。本研究は、糖尿病に対する metabolic surgery の早期血糖正常化メカニズムを明らかにしており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。