

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・(論)	第322号	氏名	野口仁志
審査委員会委員		主査氏名	吉岡秀克 (印)
		副査氏名	横井功 (印)
		副査氏名	阿部航 (印)
論文題目 Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. (Cross-intestinal parabiotic ratの摂食・体重制御における小腸分泌グレリンの役割) 論文掲載雑誌名 Endocrine Journal 58, 625-632, 2011			
論文要旨 Bariatric surgeryは人間の肥満治療において、治療効果が長期にわたって持続することが知られている唯一の治療方法である。しかし、同じ手術を実験動物に対して行った場合、対象の動物の体重が減少するため、手術による反応か減量による反応か識別することが困難である。従って、摂食量が大きく変化しながら、体重変化を来さないモデルを使って研究する必要がある。そこで申請者らはcross-intestinal parabiotic rat modelを採用した。 従来、bariatric surgeryは機械的に通過障害や吸収障害をきたすことにより効果を発現すると考えられている。しかし、この手術はグレリンなどの消化管ホルモンの分泌の変化により効果を発揮する内分泌手術とも考えられる。この可能性を調べるために、cross-intestinal parabiotic rat modelを用いて、摂食・体重制御における小腸分泌グレリンの役割について調べた。 体重250-300g・週齢12-14週をマッチさせた2匹のLewis ratを用いて、まず、腹腔を交通させるように縫い合わせ、一体の動物とする。その2週間後、一方のラット (gain側) の小腸の一部を他方のラット (loss側) の消化経路に有茎移植する二期手術を行う。二期手術後、4週間後に血液や胃、小腸の臓器を採取し、グレリン量や各種パラメーターを測定した。グレリン量はRIA法で行った。 従来の報告と同様に、術後4週間におけるgain とlossの間に体重差は認められず、血糖値、インスリン、遊離脂肪酸等の各種パラメーターに有意差はないが、摂食行動はlossラットで亢進していた。グレリンの含有量はgainとlossラットの胃組織においてはその差は認めなかったが、小腸における含有量はlossラットで増加し、有意な差が見られた。同様に血清のグレリン量もlossラットで有意に増加していた。 Cross-intestinal parabiotic rat modelにおいて、動物は腸管の移植による栄養供給の状態に合わせて食行動を適応させているが、その食行動の変化の機序にグレリンが関与している可能性が示唆された。 この研究は消化管ホルモンであるグレリンの作用による摂食メカニズムの解明につながる研究であり、審査員の合議により、本論文は学位 (博士) に値するものと判断した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 野口 仁志

論 文 題 目

Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats.

(cross-intestinal parabiotic rat の摂食・体重制御における小腸分泌グレリンの役割)

要 旨

背景:

Bariatric surgery は、人間の肥満治療において、治療効果が長期にわたって持続することの知られている唯一の治療方法である。しかし、同じ手術を実験動物に対して行った場合、対象の動物が急激に体重減少を生じるため、手術に対する反応と減量による反応を識別することが困難となる。摂食量が大きく変化しながら、体重が変化を来さないモデルを使って研究する必要がある。そこで cross-intestinal parabiotic rat model を採用した。

目的:

従来、bariatric surgery は機械的な手段で通過障害や吸収障害を来すことにより効果を発現するのだと考えられていたが、実際にはグレリンなどの消化器ホルモンの分泌を変化させることによって効果を発現する内分泌手術である可能性を示唆することを目的とした。

方法：

体重・週齢をマッチさせた2匹の Lewis rat (移植モデル動物) をエーテル麻酔下に腹腔を交通させるように縫い合わせ、一体の動物とする。2週間回復させた後、一方のラット(gain側)の小腸の一部を他方のラット(loss側)の消化経路に有茎移植させる二期手術を行う。(論文 Fig.1a 参照) Loss側は移植された腸を介して摂食した栄養を gain側に奪われるため摂食量は亢進する。Gain側は移植した腸を介して loss側が摂取した栄養を奪うので摂食量はこれに合わせて低下する。このモデルにおいては、術後4週間後の sacrifice時に gainと lossの間に体重差は認められず、血糖値、インスリン、遊離脂肪酸などのパラメーターも両者の間で差が生じない。

一方のラットが経口摂取した栄養が他方のラットに奪われるため、両動物の体重や血糖値に変化を来さず、摂食量だけが変化する。

前述のごとく手術した動物を第二期手術終了から4週間回復させ、断頭、切離する。血液と臓器を採取し、各パラメーターの測定を行う。胃・小腸の採取場所は論文 Fig.1b に示す。

結果：

上記手術を施行した動物の解剖学的に相同の位置から胃および小腸の一部を採取しグレリン含有量を測定した。栄養価の等しい食餌が通過する胃においてはグレリンの濃度に差異は認められなかったが、栄養価に差がある小腸腸管壁のグレリン含有量には gainと lossの間に有意な差があった。

血清中の gainと lossのグレリンに有意差があり、かつ両者の食行動と矛盾していなかった。

結論：

cross-intestinal parabiotic rat modelにおいて、動物は腸管の移植による栄養供給の状態に合わせて食行動を適応させている。その機序にグレリンが関与している可能性が示唆された。腸管壁に接する chimeの栄養価によってグレリンの合成・分泌が左右される可能性が示唆された。