




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第509号	氏名	川野 雄一郎
審査委員会委員	主査氏名	楠厚久司	
	副査氏名	柴田 洋孝	
	副査氏名	伊奈啓輔	
<p>論文題目 Effects of sleeve gastrectomy on lipid metabolism in an obese diabetic rat model (肥満糖尿病ラットにおけるスリーブ状胃切除術の脂質代謝に対する効果の検討)</p> <p>論文掲載雑誌名 : Obesity Surgery</p> <p>論文要旨</p> <p>肥満外科手術は減量効果のみならず、糖尿病などの肥満関連疾患や生命予後の改善効果も報告されている。川野氏らは、肥満糖尿病ラットにおいてスリーブ状胃切除術が脂質代謝に与える影響を明らかにすることを目的として以下の研究を行った。</p> <p>10週齢のオスのZucker diabetic fatty rat (ZDF)に対して手術を行い、コントロール群、胃バンド群、スリーブ群の3群に分けた。術後6週間の食事摂取量と体重変化を測定し、その後に肥満や脂質代謝に関する各種パラメーター（血清アディポネクチン、small bowel transit、肝、骨格筋のperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α、後腹膜脂肪のPPAR_γのアディポネクチンのmRNA発現、肝、骨格筋の中性脂肪濃度など）を測定した。</p> <p>体重減少、メタボリックパラメーターは胃バンド群、スリーブ群がコントロール群と比べ有意に改善していた。総コレステロール、遊離脂肪酸はスリーブ群がコントロール群、胃バンド群と比べ有意に低値、高分子量アディポネクチンは有意に高値であった。食物排泄能の評価でSmall bowel transit timeはスリーブ群で他の2群と比べ有意に短縮していた。また、スリーブ群における肝、骨格筋のPPARα、後腹膜脂肪のPPAR_γ、アディポネクチンのmRNA発現は他の2群と比べ有意に高発現であった。さらに、肝、骨格筋の中性脂肪濃度はスリーブ群において他の2群に比べて有意に低値であった。</p> <p>以上の結果から、スリーブ状胃切除の施行により食物通過時間が短縮し、脂質吸収の低下させることが判明した。脂質吸収の低下により脂肪細胞の小型化、血中FFAが低下し、それに伴い、脂肪組織中のアディポネクチンが活性化したと考えられた。アディポネクチンの分泌により肝、筋組織中のPPARαが活性化、肝、筋の中性脂肪濃度が低下し、脂質代謝の改善につながると考察している。スリーブ状胃切除術は胃バンディング術と体重減少に関しては同程度であるが、脂質代謝に関してはより効果的であることが示された。</p> <p>本研究は、学術上のみならず、临床上においても意義あるものと考えられ、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 ①・論	第 509 号	氏 名	川野 雄一郎
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	橋本久司	
	副査氏名	柴田 洋孝	
	副査氏名	伊奈啓輔	
<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"> 1. ZDFラットの遺伝的背景とこのラットをモデルとして用いた理由は？ 2. スリーブ型の手術（SG）は、胃全摘術に近いので、Oxyhyperglycemiaとその反応としての低血糖は起こらないのか。採血はいつ行ったのか。Table 2でcontrolの採血結果も示した方がよいのでは。 3. HOMA-Rによるインスリン抵抗性の評価は、空腹時血糖値が140mg/dl以下で適用されるが、ZDFラットでは血糖が400mg/dlを超えている。インスリン抵抗性とは言い切れないのでは。 4. Fig.3aで、ZDFは糖尿病から自律神経障害を来し胃排泄遅延が起こり、SGで血糖が改善したために自律神経障害も良くなり胃排泄能が回復したと考えられないか。 5. Small bowel transitは液体の色素を注入しその最先端の位置により評価しているが、液体の胃排泄は速く、固体のしかも脂質排泄は最も遅いとされている。脂質の排泄を見ていることになるのか。 6. Gastric banding（GB）およびSGモデルラットの作成は3群各15匹ずつとなっているが、モデル作成時にはどの程度の数の手術を行って、手術成功率は何%であったか？ 7. GBおよびSG群はGLP-1濃度が上昇しているにもかかわらず、血中インスリン濃度は反対に減少している理由は？ 8. GBおよびSG群でGIP濃度が減少している理由は？ 9. GBとSG群で同程度に摂食料が減り、体重減少を認めているが、adiponectinなどの発現量や血中濃度には有意差を認めることから、両群モデルラットの脂肪の質的および機能的差異はあるのか？ 10. GBおよびSG群でインスリン濃度が減少しているが、膵臓のB細胞のインスリンの免疫染色などの検討は行っているか？ 11. GBおよびSG群では食べた食物の小腸への到達速度が速いことが、脂質代謝改善の主な理由と論じているが、腸管内に筒を挿入して、食べ物が腸管壁に摂食しないようにした場合は、同じ手術を行っても代謝改善は見られない可能性はあるか？ 12. 食べたものの小腸への到達速度が速いことが代謝改善効果をもたらしていると過程すると、胃全摘術を行った場合、さらに代謝改善を認めるのか？ 13. GBおよびSG群ラットは、6週間後にsacrificeして血液や組織の検討を行っているが、そのまま飼育するとどの程度長期間生存するか？ 14. GBおよびSG群ラットにおける血圧値はどうか？ 15. ヒトでは、SGにより体重減少の効果は術後どのくらいの期間で現れるか。 <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 川野 雄一郎

論 文 題 目

Effects of sleeve gastrectomy on lipid metabolism in an obese diabetic rat model

(肥満糖尿病ラットにおけるスリーブ状胃切除術の脂質代謝に対する効果の検討)

要 旨

緒 言: 近年の肥満人口の急速な増加に伴い、肥満に対する外科的治療が世界中で施行されてきた。肥満外科手術は減量効果のみならず、糖尿病などの肥満関連疾患や生命予後の改善効果も報告されている。今回、肥満糖尿病ラットにおいてスリーブ状胃切除術が脂質代謝に与える影響を明らかにすることを目的とした。

研究対象および方法: 10週齢、オスの Zucker diabetic fatty rat (ZDF) に対して手術を行い、コントロール群、胃バンド群、スリーブ群の3群に分けた。術後6週間の食事摂取量と体重変化を測定し、その後に肥満や脂質代謝に関する各種パラメーター（血清アディポネクチン、small bowel transit、肝、骨格筋の peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α 、後腹膜脂肪の PPAR γ のアディポネクチンの mRNA 発現、肝、骨格筋の中性脂肪濃度など）の測定を行った。

結 果: 体重減少、メタボリックパラメーターは胃バンド群、スリーブ群がコントロール群と比べ有意に改善していた。総コレステロール、遊離脂肪酸はスリーブ群がコントロール群、胃バンド群と比べ有意に低値、高分子量アディポネクチンは有意に高値であった。食物排泄能を示す Small

