

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第618号	氏名	吉田雄一
審査委員会委員	主査氏名	中川 幹子	中川
	副査氏名	花田 礼子	花田
	副査氏名	秦 聡彦	秦
論文題目 Effects of Sleeve Gastrectomy on Blood Pressure and the RenalRenin-angiotensin System in Diet-induced Obese Rats (スリーブ状胃切除術が食餌誘導性肥満ラットに与える血圧と腎レニン・アンジオテンシン系への影響の検討)			
論文掲載雑誌名 Obesity			
論文要旨 <p>【緒言】 肥満関連高血圧は交感神経の活性化によるレニン・アンジオテンシン系(RA系)の亢進が原因の一つと考えられている。一方、スリーブ状胃切除術(SG)は世界中で最も選択される肥満外科手術の手法である。SGを受けると、手術直後の体重減少が始まる前から血圧が改善することが知られているが、その機序は未だ不明な点が多い。本研究では、肥満ラットを用いて、SGによる血圧変動やRA系の変化を検討した。</p> <p>【対象及び方法】 I) 標準食餌ラット群(S-sham群)、食餌誘導性肥満ラットに対して sham 術群(HF-sham群)、SG 施行群(HF-SG群)、SG 施行群と同量の餌しか与えられない(Pair-fed:PF)群 (HFPF-sham群)の4群を対象とした。術後4週目に血圧測定、尿中ナトリウム(Na)、クレアチニン(Cr)測定、血中の各種消化管ホルモンを測定した。また腎組織のRA系ホルモンを測定し、交感神経活性(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ:COMT)の評価を行った。</p> <p>II) 絶飲食にして交感神経活性化状態にあるSDラットに対し、コレシストキニン(CCK)または生理食塩水を投与して血圧および腎RA系の変化を評価した。</p> <p>【結果】 I) HF-SG群はHFPF-sham群と比較して、有意に収縮期血圧の低下、尿中Na/Cr比の上昇、血中CCK濃度の上昇、腎組織のレニン・アンジオテンシンII発現およびCOMTの低下を認めた。II) CCKを急性投与すると、血圧低下、腎組織のCOMT、腎レニン・アンジオテンシン発現の低下が認められた。</p> <p>【考察】 食餌誘導性肥満ラットにおいて、SGは内科的体重減量と比較して、有意なNa利尿と降圧効果を認めた。その作用機序として、SGによる血中CCK濃度の上昇に伴って腎交感神経活性が抑制され、その結果腎RA系も抑制され、血圧が低下することが示唆された。</p>			
本研究は、肥満患者に対する外科治療であるスリーブ状胃切除後に高血圧が改善する機序を、肥満ラットを用いて明らかにした重要な研究であると考えられ、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 (誤)・論	第618号	氏名	吉田 雄一
審査委員会委員	主査氏名	中川 幹子	(中)
	副査氏名	花田 礼子	(花)
	副査氏名	秦 聡彦	(秦)

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、方法、結果、考察等に関して以下の質問を受けた。

1. CCKに注目した理由を述べよ。グレリンは測定していないのか？
2. Sham operationはSGとは侵襲程度が異なるが、術後の炎症は結果に影響を与えないか？
3. HF-SG群では4週以後には体重はどう変化するのか？
4. Fig. 3では、leptinはHF-SG群もHPPF-sham群も同様に低下しているのはなぜか？
5. なぜSleeve Gastrectomy (SG) の術式を選択したのか？
6. SGでは血圧の改善効果はいつ頃から認められるか？
7. 腎臓におけるNa⁺再吸収機構に関して、腎臓内の物理的作用とはなにか？
8. 飼育環境に関して、室内温度が21度前後と低めだが、なにか意図があるのか？
9. 実験やサンプル採取時間が午後4時～6時となっているが、時間設定の根拠はなにか？
10. 血液採取時に門脈血ならびに右心房からの採血を行っているが全血を採血したのか？
11. 血漿採血時にDPP4阻害剤を添加しているが、GLP-1以外のパラメーターに影響はないのか？
12. COMT抗体を複数種使用しているがなぜか？
13. S-sham群とHF-sham群では、HF-sham群のほうが通常では体重増加が大きくなるような印象があるがどうか？
14. 尿中のNa⁺レベル (Fig2) に関しては、NHF-SG群とHPPF-sham群との比較はどうだったか？
15. CCK受容体は腎臓に発現しているのか？
16. 本研究でのCCKの作用としてはホルモン作用と考えているのか？神経作用と考えているのか？
17. CCKシグナルがCOMTを低下させる分子メカニズムはどう考えているか？
18. 研究の発想を得た「ヒト」と実際に本研究に用いた「ラット」では、上部消化管の解剖構造や神経支配に差異があるか否かについて述べよ。
19. COMTないしCCKに、血圧変動に伴うfeedback機構の存在が知られているか否かについて述べよ。
20. 実験デザイン1について、論文中にラット32匹を用いたとの記載があるが、実際には合計31匹ではないか、合理的説明をせよ。
21. 実験デザイン1について、餌の接種後20時間で検体採取を行った理由を述べよ。
22. Fig. 1(b)において、3週目以降は餌の摂取量に有意差がなくなっているが、解剖学的に切離した胃が再拡張していたのか否か検討していれば、説明せよ。
23. Fig. 3において、CCK以外のleptin、PYY、GLP-1については各群間で差がなかったが、他研究では差があったとするものもある。この結果の乖離に関する合理的説明をせよ。
24. 高度肥満の胃癌症例で胃切除を行った後、速やかに血圧低下をきたしたとする臨床研究、症例報告などがあるか否かについて述べよ。

様式第20号

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。