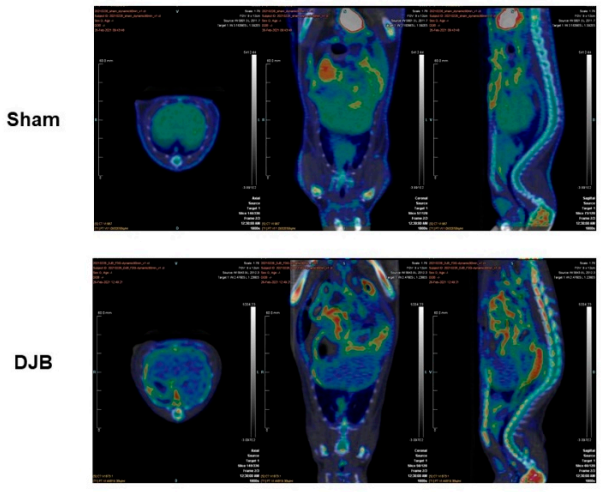
176　Bariatric surgery術後早期血糖上昇抑制に関する研究	柏原　秀也

【目的】近年、日本でも肥満手術である腹腔鏡下スリーブ状胃切除（LSG）が保険収載され、体重減少以外のさまざまな効果が報告されている。我々はこれまでに Duodenal-jejunal bypass（DJB）の耐糖能異常・非アルコール性脂肪肝炎（NASH）改善効果は、胆汁酸により産生増加した Glucagon-like peptide-1（GLP-1）が増加することによると報告した。また我々は DJB が術後腸内細菌叢を変化させることも報告している。さらにこの DJB の腸内細菌叢の変化が腸管炎症の抑制や腸管透過性の維持を引き起こし、これがインスリン抵抗性の改善や NASH 改善に寄与することを報告した。実臨床においては、内科的治療に抵抗性であった糖尿病患者に対し Bariatric surgery を施行すると、術後早期よりインスリン不要となる症例をしばしば経験する。しかし、これまでの基礎・臨床での報告をみてみると、術後 4 週以降の報告しかなく、術後早期での血糖上昇抑制効果に関する検討は未だ報告がない。本研究では Bariatric surgery による術後早期血糖上昇抑制効果のメカニズムについて検討を行った。

【方法】非肥満・糖尿病モデルラットである 12 週齢 Goto Kakizaki ラットを DJB 群と開腹のみの Sham 群に分け、24 時間後に sacrifice を行い、血糖・インスリン・GLP-1 測定、小腸（上部・中部・下部）の炎症性サイトカイン（IL-1β、TNF-α、IL-6、IFN-γ）、FXR、SGLT1 発現、腸内細菌叢を解析した。また、術後 24 時間で 18F-FDG PET を撮影し、糖利用の変化を評価した。

【結果】1. DJB 術後 24 時間での血糖、インスリン、GLP-1 値：術後 24 時間の血糖値は術前と比較し、有意に低下していた。さらに DJB 群では術後 24 時間でインスリンの上昇がみられ、回腸 L 細胞より分泌されインスリン分泌促進作用のある GLP-1 上昇がみられた。2. DJB における小腸炎症性サイトカイン、FXR、SGLT1 発現：肝臓や小腸、腎臓等で高発現し、胆汁酸が内因性リガンドで脂質代謝や胆汁酸代謝、インスリン抵抗性改善に関与しているとされる Fernesoid X receptor（FXR）を小腸各 segment で測定してみると、いずれの segment でも DJB 群で高発現していることが判明した。また小腸での糖吸収の調節に関わっており、GLP-1 分泌にも関与しているとされる Na／グルコース共輸送坦体（SGLT1）も上部・中部・下部三つの segment すべてにおいて DJB 群で高発現していた。3. 18F-FDG PET を用いた DJB 術後 24 時間での糖取り込みの変化：DJB 術後 24 時間でブドウ糖の取り込みにどのような変化がみられるのかを検討するため、18F-FDG PET を施行した。すると DJB において他の臓器と比べ、小腸に強く ^{18}F-FDG が集積することが明らかとなった。

DJB 術後 24 時間での 18F-FDG PET 画像



176. Bariatric surgery 術後早期血糖上昇抑制に関する研究

柏原　秀也

*徳島大学病院 栄養部

Key words：Bariatric surgery，Duodenal-jejunal bypass（DJB），腸内細菌，炎症性サイトカイン，SGLT1

緒　言

近年、日本でも肥満手術である腹腔鏡下スリーブ状胃切除（LSG）が保険収載され、本来の目的である体重減少以外のさまざまな効果が報告されている。我々はこれまでに Duodenal-jejunal bypass（DJB）の耐糖能異常・非アルコール性脂肪肝炎（NASH）改善効果は、胆汁酸により産生増加した Glucagon-like peptide-1（GLP-1）が増加することによると報告した［1］。また我々は DJB が術後腸内細菌叢を変化させることも報告している［2］。さらに、この DJB の腸内細菌叢の変化が腸管炎症の抑制や腸管透過性の維持を引き起こし、これがインスリン抵抗性の改善や NASH 改善に寄与することを報告した［3］。このように Bariatric surgery のメカニズム解明については全世界中で盛んに研究されている分野の一つである。

実臨床において、内科的治療に抵抗性であった糖尿病患者に対し Bariatric surgery を施行すると、術後早期よりインスリン不要となる症例をしばしば経験する［4］。しかし、これまでの基礎・臨床での報告をみてみると、術後 4 週以降の報告しかなく、術後早期での血糖上昇抑制効果に関する検討は未だ報告がない。これまで Bariatric surgery の血糖上昇抑制効果に関するメカニズムについては、1. GLP-1 や PYY、Ghrelin といった消化管ホルモンの増加、2. 胆汁酸シグナルの変化、3. 小腸での糖代謝の亢進、4. 神経系も含めた腸管での栄養素感知の変化、5. SGLT1 を介した糖輸送の低下、6. 循環分岐鎖アミノ酸の減少、7. 腸内細菌叢の変化、等が報告されている。本研究では Bariatric surgery による術後早期血糖上昇抑制効果のメカニズムについて検討を行った。

方　法

非肥満・糖尿病モデルラットである 12 週齢 Goto Kakizaki ラットを DJB 群と開腹のみの Sham 群に分け、24 時間後に sacrifice を行った。DJB については過去の報告をもとに、十二指腸で切離し、断端を閉鎖後、トライツ靭帯から 10 cm の小腸で切離し、十二指腸小腸吻合、小腸小腸吻合を行った。なお、十二指腸小腸吻合と小腸小腸吻合の間は 15 cm とした（図 1）。術直後より食事摂取（MF、Oriental Yeast、Tokyo, Japan）を開始した。

1. 体重測定：術前、術後 24 時間で測定した。
2. 血糖・インスリン・GLP-1 測定：術後 24 時間で測定した。
3. 術後 24 時間での検体採取：小腸（上部・中部・下部）、肝臓を採取し、小腸の炎症性サイトカイン（IL-1β、TNF-α、IL-6、IFN-γ）、FXR、SGLT1 を Real time PCR を用いて評価した。
4. 術前・術後 24 時間の腸内細菌叢を網羅的 16S rRNA 解析により解析した。
5. 術後 24 時間で 18F-FDG PET を撮影し、糖利用の変化を評価した。

*現在の所属：徳島大学病院 消化器・移植外科

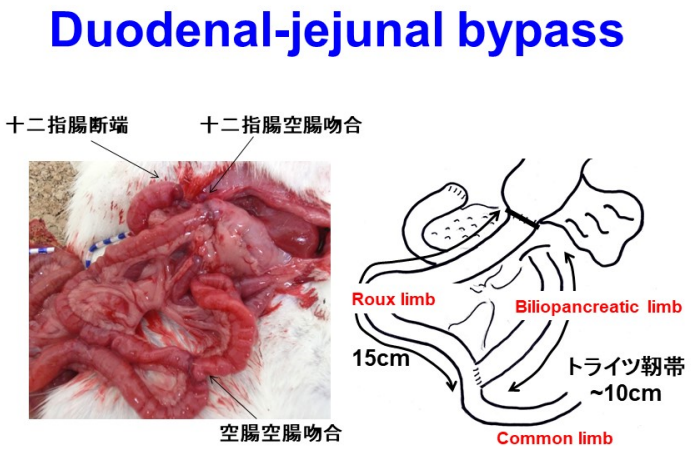


図 1. Duodenal-jejunal bypass のシェーマ
十二指腸とトライツから 10 cm 肛門側小腸を切離した後、十二指腸小腸吻合と小腸小腸吻合を行った。吻合間の距離は 15 cm とした。

結果および考察

1. DJB 術後 24 時間での体重変化

体重変化については術前、術後 24 時間で有意差はみられなかった。

2. DJB 術後 24 時間での血糖、インスリン、GLP-1 値

術後 24 時間の血糖値は術前と比較し、有意に低下していた。DJB を施行すると術後早期より血糖低下が得られることが判明した。さらに DJB 群では術後 24 時間でインスリンの上昇がみられ、回腸 L 細胞より分泌されインスリン分泌促進作用のある GLP-1 上昇がみられた（図 2)。これまで術後 4 週以降での GLP-1 分泌促進の報告はあったが、本検討により術後 1 日という術後早期でも GLP-1 の上昇がみられることが判明した。

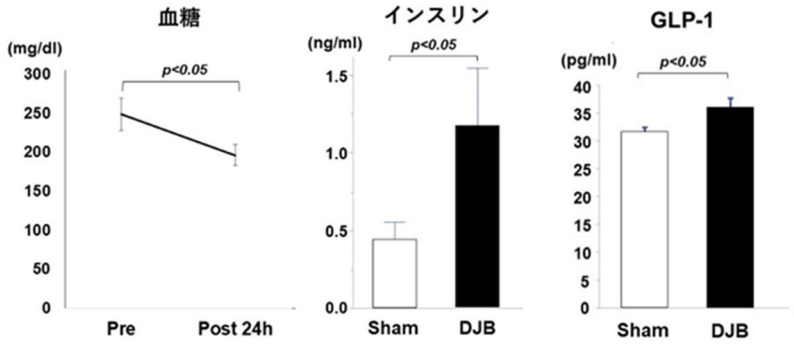


図 2. 術後 24 時間での血糖、インスリン、GLP-1
DJB 術後 24 時間で血糖低下がみられ、DJB 群のインスリン、GLP-1 は Sham 群と比較し有意に上昇していた（Mann-Whitney の U 検定、$P<0.05$)。

3. DJB における小腸炎症性サイトカイン・FXR・SGLT1 発現

これまでに我々は、肥満・糖尿病ラットを用い、DJB 術後 8 週で小腸炎症性サイトカインが沈静化されることを報告いている［3]。しかし、術後 24 時間という術後早期においては DJB の小腸炎症性サイトカインは上部・中部・下部どの segment においても Sham と比べ上昇していた。これは手術による腸管へのストレスが影響していると考えられ

た。肝臓や小腸、腎臓等で高発現し、胆汁酸が内因性リガンドで脂質代謝や胆汁酸代謝、インスリン抵抗性改善に関与しているとされる Fernesoid X receptor（FXR）を小腸各 segment で測定してみると、いずれの segment でも DJB 群で高発現していることが判明した。同じく胆汁酸受容体で糖・脂質代謝改善作用のある TGR5 については両群間で差を認めなかった。また小腸での糖吸収の調節に関わる Na／グルコース共輸送担体（SGLT1）も上部・中部・下部三つの segment すべてにおいて DJB 群で高発現していた（図 3）。SGLT1 を介したグルコース取り込みと GLP-1 分泌は密接に関係するとされており、さらにこの SGLT1 を介する GLP-1 分泌は短時間で起こることが報告されているが、この DJB による SGLT1 の upregulation は GLP-1 分泌上昇に関与しているのかもしれない。

このように DJB には FXR によるインスリン抵抗性改善効果と SGLT1 upregulation を介した GLP-1 の上昇が関与していることが示唆された。

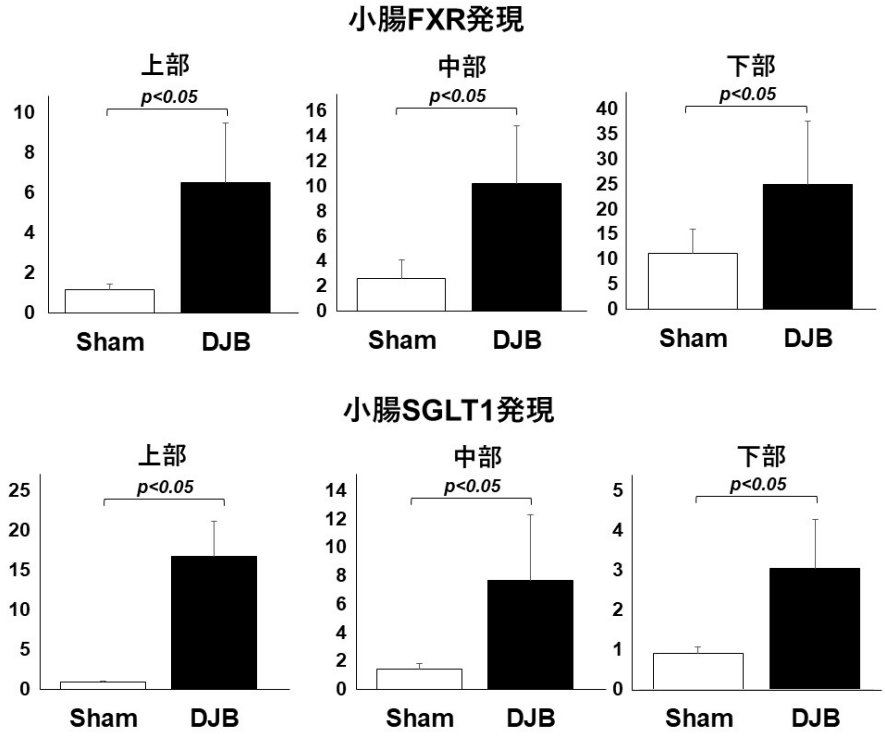


図 3. 小腸各 segment における FXR および SGLT1 発現

上）小腸 FXR 発現。

下）小腸 SGLT1 発現。

DJB 群における小腸 FXR、SGLT1 発現は Sham 群と比較して有意に高発現していた（Mann-Whitney の U 検定、$P<0.05$）。

4. DJB による腸内細菌叢の変化

これまでに我々は DJB を行うと術後 8 週で腸内細菌叢を変化させ、この変化がインスリン抵抗性や NASH の改善に寄与していることを報告している［2］。本検討ではこのような DJB による腸内細菌叢の変化が術後 24 時間でもみられるのか検討した。しかし、術後 24 時間でインスリン感受性の低下や白色脂肪組織の炎症増悪、肥満と関連があるとされる Turicibacter が低下していたものの、DJB 前後で腸内細菌はほぼ同一のクラスターに配置され、この期間（術後 24 時間）での腸内細菌の動きは小さいものと思われた（図 4、5）。

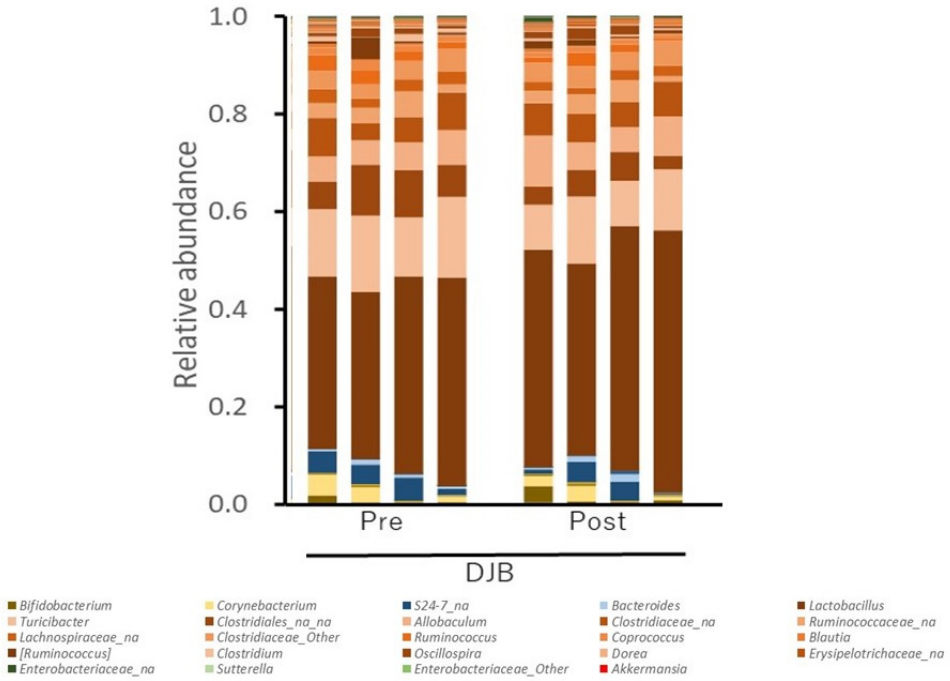


図 4. DJB 前後での腸内細菌叢の変化

DJB 前後において腸内細菌叢の劇的な変化はみられなかった。

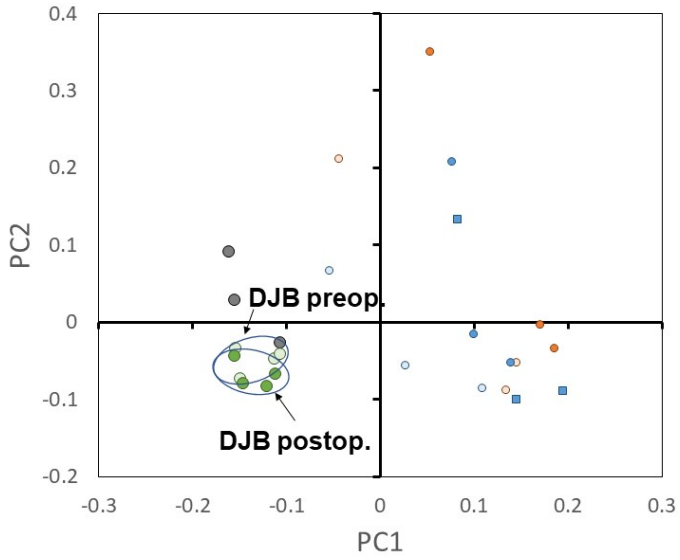


図 5. DJB 前後での PCA analysis

DJB 前後において腸内細菌叢の劇的な変化はみられなかった。

5. 18F-FDG PET を用いた DJB 術後 24 時間での糖取り込みの変化

DJB 術後 24 時間でブドウ糖の取り込みにどのような変化がみられるのかを検討するため、18F-FDG PET を施行した。すると DJB において他の臓器と比べ、小腸に強く ^{18}F-FDG が集積することが明らかとなった。これは DJB を行うことで小腸でのブドウ糖の取り込み・利用がより強調されることを示唆しており、このことが早期の血糖上昇抑制効果に繋がっていると思われた（図 6）。

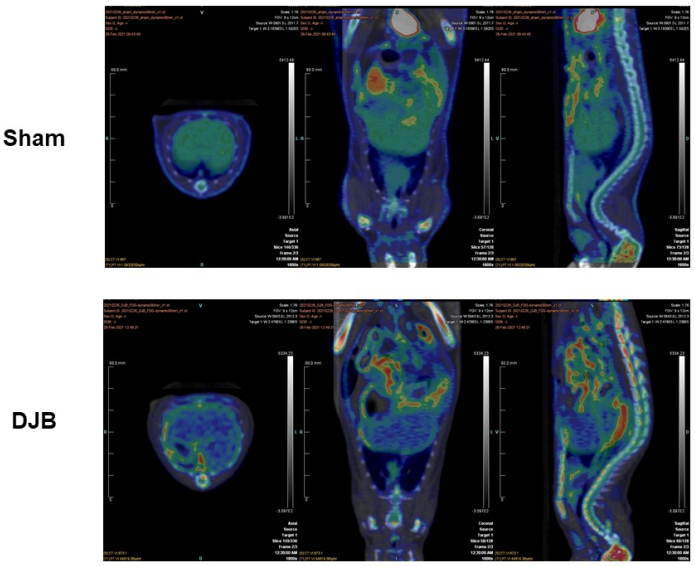


図 6. DJB 術後 24 時間での 18F-FDG PET 画像
DJB において小腸で強く ^{18}F-FDG が集積していた。

本研究において、metabolic surgery を施行することで術後早期に血糖上昇抑制効果がみられることが判明した。またそのメカニズムとして、小腸 SGLT1 を介した GLP-1 分泌の増加、脂質代謝や胆汁酸代謝・インスリン抵抗性改善に関与している小腸 FXR 発現の上昇、小腸での糖取り込み・利用の増加といった変化が関与していることが示唆される。従来より、体重減少やインスリン抵抗性に関与するとされてきた腸内細菌叢の変化については、術後早期の段階では、その影響は小さいと考えられた。これまで Bariatric surgery 術後早期での血糖上昇抑制効果に関する検討は未だ報告がなく、本研究は Bariatric surgery の術後早期血糖抑制効果を示しただけでなく、そのメカニズムの解明に迫っており、非常に価値ある研究であったと思われる。当科では今後もさらなるメカニズム解明に努めていく予定である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器・移植外科研究室の島田光生、森根裕二、吉川幸造、徳永卓哉、西正暁、高須千絵である。

文　献

1) Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Sato H, Yoshikawa K, Higashijima J, Chikakiyo M, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass improves diabetes and liver steatosis via enhanced glucagon-like peptide-1 elicited by bile acids. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Feb;30(2):308-15. doi: 10.1111/jgh.12690.PMID: 25088988
2) Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Nakao T, Nishi M, Takasu C. Duodenal-jejunal bypass changes the composition of the gut microbiota. Surg Today. 2017 Jan;47(1):137-140. doi: 10.1007/s00595-016-1373-x. Epub 2016 Jul 13.
3) Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Higashijima J, Miyatani T, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C. Duodenal-Jejunal Bypass Maintains Gut Permeability by Suppressing Gut Inflammation. Obes Surg. 2019 Sep;29(9):2745-2749. doi: 10.1007/s11695-019-03922-4.
4) Seki Y, Kasama K, Umezawa A, Kurokawa Y. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy with Duodenojejunal Bypass for Type 2 Diabetes Mellitus. Obes Surg. 2016 Sep;26(9):2035-2044. doi: 10.1007/s11695-016-2057-8.