

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 434 号	学位申請者	山田和歌
審査委員	主査	乾 明夫	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	井本 浩	副査 大脇哲洋
	副査	夏越祥次	副査 山田壮亮
<p>主査および副査の5名は、平成29年6月30日、学位申請者 山田 和歌君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 投与したのは活性型のグレリンなのか。 (回答) 活性型グレリンであるアシルグレリンを投与した。</p> <p>質問2) 活性型グレリンを投与して生体内の活性型と非活性型の割合は無視して良いのか。 (回答) アシルグレリンを投与することで内因性アシルグレリンの分泌にどれくらい影響があったかは分からないが、外投与により粘膜萎縮に効果がみられたのは活性型グレリンの増加による結果と考えている。</p> <p>質問3) 実験では10μg/kg/dayと50μg/kg/dayのわずかな投与量の差で結果に大きく違いが出ているが。 (回答) 細胞レベルでは10nmolの方が100nmolより細胞増殖が見られており、用量依存性でないことが示唆される。今回の10μg/kg/dayと50μg/kg/dayがラットにおいてどの程度の差なのかは分からないが、結果として差が出ており何らかのグレリンの働きがあったと考えられる。グレリンの血中濃度が検討できていれば何らかの知見が得られたかもしれないが、本実験での血中濃度測定は採血条件が均一ではなく比較検討できなかった。</p> <p>質問4) 論文要約の結果でTPNLG群の陰窩の深さが低値とあるが、高値の間違いではないか。 (回答) 高値が正しい。訂正します。</p> <p>質問5) 生理学的変化は論文には載っていないが。 (回答) TPN3群間で有意差が見られなかったため、論文には掲載しなかった。</p> <p>質問6) 論文の要約、結果のところでは空腸の方が回腸より萎縮がみられとあるが、どこを根拠に述べているのか。 (回答) 小腸粘膜の萎縮は絨毛高と陰窩深を比較している。陰窩深は空腸、回腸ともTPN群がTPNLG群、OF群より有意に低値となっていた。絨毛高においては空腸ではTPN群が他の3群と有意差(p<0.01)をもって低値となっていたが、回腸ではOFとのみ有意差(p<0.05)があったため、空腸の方が回腸より萎縮が進んでいたと判断した。</p> <p>質問7) 腸管幅に関しては一定の測定基準を設けたのか。 (回答) 空腸はTreiz 靭帯より2.5cm 肛門側、回腸は回腸末端から2.5cm 口側を測定した。</p>			

最終試験の結果の要旨

質問 8) 本研究では短腸症候群にグレリンを投与すると栄養状態が改善すると仮説したのか。

(回答) 短腸症候群で経腸栄養を開始しても、腸管粘膜が萎縮しており TPN から離脱できない場合があるため、腸管粘膜の萎縮を予防することが経腸栄養への移行に重要だと考えた。

質問 9) 残存腸管が短い場合絨毛だけ高くなっても吸収に効果があるかは疑問があるのでは。

(回答) 残存腸管が短い場合、絨毛が高くなっても吸収面積自体が画期的に増加するわけではないので、吸収が改善されるかは分からない。TPN 管理を行なった後、経腸栄養に移行する実験を追加し、グレリン投与により栄養吸収にどれくらい差が出るのか検討したい。

質問 10) もし経腸栄養に移行してグレリンを投与した場合どのようなことが予想されるか。

(回答) 外投与により腸管粘膜に今回のような効果があり、さらに経腸栄養で腸管への刺激が加わり腸管粘膜増大が期待できるので、相乗効果で TPN 離脱に繋がると考える。

質問 11) 臨床で使用するにはどのような投与方法が効果的か。

(回答) 胃管投与や腹腔内投与で効果が得られたという実験があるが、短腸症候群の患者さんに投与する場合、経口投与は難しいため経静脈投与が適切と考える。

質問 12) 筋層が肥厚しているがこの機序は？ IGF-1 のレセプターが筋層にあるのか。

(回答) グレリンが GH 分泌を促進し IGF-1 分泌促進に働いたと考える。小腸の筋層には IGF-1 レセプターが存在する。

質問 13) 小腸上皮のアポトーシスはどうかであったか。

(回答) グレリンが腸管上皮のアポトーシスを抑制するという報告もあったので、cleaved caspase-3 免疫染色を行なったが染色に斑が出てしまい評価できなかった。

質問 14) 各群の脂質プロファイルはどうかであったか？どのような結果が予想されるか。

(回答) 今回、血清の脂質は測定していない。グレリンは血中コレステロールを上昇させる作用があり、グレリン投与群では血中コレステロールが高値になった可能性があると考え。

質問 15) TPN 管理下で摂食をさせると低用量と高用量ではどのようになると思うか。

(回答) グレリンは摂食を促進する作用があり、グレリンの外投与量により摂食行動に差が出ると思うので、高用量がより摂食行動を取ると考える。

質問 16) GLP-2 とグレリンはどちらが強力そうか。

(回答) GLP-2 は臨床試験にも進んでおり効果は明らかになっているが、術後長期間になると効果がないという報告もあり、また摂食を抑制する作用があるため、経腸栄養に移行する時期には適さないかもしれない。グレリンがそれをカバーできるホルモンであれば良いと考える。

質問 17) TPN を使用する実験ではどこが難しいか。

(回答) 手技的には臨床でも行なっているので難しくはないが、飼育中カテーテルが抜けてしまったり、かじられ損傷していたりと管理の方が難しかった。

質問 18) グレリンは血糖に対しては上昇させる働きがあるが、TPN をすることでさらに高値になることはなかったのか。

(回答) 我々もそれを考えて血糖を測定したが、4群間で差はなかった。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。