

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 477 号	学位申請者	大西 峻
審査委員	主査	夏越 祥次	学位 博士 (医学)
	副査	河野 嘉文	副査 橋口 照人
	副査	井戸 章雄	副査 浅川 明弘

**The Administration of Ghrelin Improved Hepatocellular Injury Following Parenteral Feeding in A Rat Model of Short Bowel Syndrome**

グレリンの経静脈投与は大量腸管切除+完全静脈栄養モデルラットにおける肝障害を抑制する

短腸症候群(SBS: Short bowel syndrome)とは、大量腸管切除後に起こる吸収不全を主とした病態である。SBS 患児は長期における絶食および完全静脈栄養(TPN: Total parenteral nutrition)が必要となり、しばしば重篤な肝障害である腸管不全関連肝障害(IFALD: Intestinal failure-associated liver disease)を合併する。IFALD は進行すると不可逆的な障害となり、生命予後に大きな影響を与える合併症であるため、IFALD 発症の予防は極めて重要な課題である。一方、グレリンは、胃から分泌される消化管ホルモンであり、急性・慢性肝炎モデル動物の肝細胞障害、肝線維化の減弱作用を有することも報告されている。そこで学位申請者らは、TPN 管理中の SBS 患者で観察される IFALD の予防として、グレリン投与が有用ではないかと考え、大量腸管切除+TPN モデルラットを使用し、大量腸管切除後の長期 TPN が引き起こす肝障害に対するグレリンの経静脈投与の効果を検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) 90%大量腸管切除+13 日間の TPN 管理により、肝臓に胆汁うっ滞のない脂肪変性を生じた。
- (2) グレリン投与により体重変化および肝重量は有意差を認めなかった。
- (3) グレリン投与により肝臓における炎症細胞浸潤および脂肪変性を抑えることができた。
- (4) グレリン投与により血清 AST および LDH の上昇を抑えることができた。T-bil は各群において上昇を認めなかった。
- (5) グレリン投与により肝組織内への脂質(triglyceride, free fatty acid, cholesterol ester)の沈着を抑えることができた。

大量腸管切除+TPN モデルラットにおいて肝障害が認められるという結果は既報がなく、新規性がある。本ラットモデルでは、肝組織中の脂肪変性を認めたが、胆汁うっ滞および線維化は観察されなかった。臨床における IFALD では、新生児、乳児では胆汁うっ滞および線維化、成人では脂肪変性が多く観察されることが報告されており、本モデルでは成人に認められる非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease) 様の脂肪変性が観察されたと考えられる。また本モデルにおいてグレリン投与により肝組織の脂肪変性が抑えられたことから、グレリンは大量腸管切除+TPN によって観察される肝障害を抑制する働きがあると考えられる。SBS 患者は症例数が少ないが、TPN 管理に難渋することが多いため、本モデルを用いた基礎研究は重要な分野であり、今後、その病態メカニズムやグレリンの作用機序についての更なる追及が必要である。

本研究は、大量腸管切除+TPN モデルラットに対し、経静脈的にグレリンを投与することで、モデルラットにおける肝組織の脂肪変性を抑制することを示したものである。グレリンが SBS 患者で、新たな術後栄養管理方法の一助となり得ることを示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。