

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 644 号	学位申請者	矢野 圭輔
審査委員	主査	垣花 泰之	学位
	副査	大塚 隆生	副査
	副査	新山 修平	副査
			博士 (医学)
			岡本 康裕
			佐々木 文郷

Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally fed rat model of short bowel syndrome

(短腸症候群モデルラットにおける肝障害に対する GLP-2 の効果)

小児外科疾患のなかでも未だに術後の長期 QOL に課題を持つ疾患は数多く、腸管不全症もそのひとつである。腸管不全症(IF: Intestinal failure)は小腸機能が障害を受け、腸管からの栄養吸収が不十分となった状態を指し成長発達のために長期間の完全静脈栄養(TPN: Total parenteral nutrition)が必要となる。IF の主な原因である短腸症候群(SBS: Short bowel syndrome)は、小腸の大量切除に伴う吸収不良の状態であり、小児の SBS 患児らは長期間の絶食 TPN 管理によって炎症や酸化ストレスに晒され、生命予後に関わる重篤な合併症である腸管不全関連肝障害(IFALD: Intestinal failure-associated liver disease)を呈する。SBS 患児の予後改善のためには IFALD をいかに予防または治療するかが重要である。

一方 GLP-2 は回腸や結腸の L 細胞で産生されるペプチドであり腸管順応促進作用を有するため SBS に対する治療効果が報告されているが、IFALD に対する効果は未知数である。学位申請者らは、IFALD を誘導する SBS モデルラットに GLP-2 を投与することで、IFALD に対する GLP-2 の予防的効果を検証した。8 週齢の SD ラットに大量小腸切除および中心静脈カテーテル留置術を施し、絶食 TPN 管理を行うことで、臨床像や病態を反映させた SBS モデルラットを作成した。GLP-2 投与を行わないコントロール群、GLP-2 の低用量(1 µg/kg/h)投与を行う群 (GLP-2 低用量投与群)、高用量(10µg/kg/h)投与する群 (GLP-2 高用量投与群)の三群に分け(各群 n=9)検証を行った。各群絶食 TPN 管理を 13 日間行ったのちに犠死せしめ、血液検体および肝臓検体を採取し肝障害を評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 13 日間の絶食 TPN 管理により肝臓に病理組織学的な脂肪肝を認め、成人型の IFALD が誘導されたが、低用量の GLP-2 投与は脂肪肝を改善させた。
- 2) 一方で高用量の GLP-2 投与は脂肪肝を改善させなかった。
- 3) RT-qPCR による肝組織中の TNF  $\alpha$  の発現量には三群間で有意な差は認めなかった。

小児の IFALD は血液検査でのビリルビンの上昇や病理組織学的な胆汁うっ滞を中心とした肝障害を呈し、成人の IFALD は、非アルコール性脂肪肝(NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease)に代表される病理組織学的な脂肪変性を中心とした NAFLD 型 IFALD を呈する。本研

究モデルにおける IFALD は、成人の SBS 患者の病態に近い、NAFLD 型 IFALD である。GLP-2 を用いた先行研究において腸管に対し治療効果があるとされた GLP-2 の用量を本研究における高用量と定義し、治療効果なしとされた用量を低用量と定義したが、腸管に対する効果と反して、脂肪肝に対しては低用量の方が予防的効果を示した。肝における炎症の局在を評価する目的で測定した肝組織中の TNF $\alpha$  発現量には差がみられなかったように、GLP-2 は SBS の残存腸管に対し直接的に或いは肝臓に対し間接的に作用し IFALD を改善させる可能性がある。本研究における高用量と同等の GLP-2 は受容体を介さずに肝における脂肪変性(de novo lipogenesis)を促進させ得るといった報告もあり、用量によっては NAFLD 型 IFALD を促進させる可能性も示唆されるが、本研究結果においては、IFALD に対する GLP-2 の直接的あるいは間接的な作用機序の解明には至っておらず、さらなる追加実験が必要である。

本研究は、IFALD に対する GLP-2 の予防的効果を検討したものであり、その結果は SBS 患児の予後改善に繋がるものである一方で、SBS 患児の長期フォローアップにおいて脂肪肝の管理が必要となり得る可能性を示唆するものである。近年 GLP-2 アナログ製剤が発売され SBS に対し保険収載された。今後も GLP-2 アナログ製剤の適応拡大が望まれている現状も鑑み、実臨床でも重要な SBS や IFALD の病態解明と GLP-2 の新たな可能性を示唆するものとして非常に興味深い。

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。