

論文審査の要旨

報告番号	総研第 734 号	学位申請者	杉田 光太郎
審査委員	主査	垣花 泰之	学位
	副査	岡本 康裕	副査
	副査	大塚 隆生	副査
			博士 (医学)
			上野 健太郎
			新山 修平

Superiority of intestinal adaptation by hepatocyte growth factor in the jejunum: An experimental study in a short-bowel rat model

(肝細胞増殖因子の空腸に対する腸管順応促進効果の優位性—短腸ラットモデルを用いた研究)

短腸症候群(SBS)患者の腸管順応促進に対する治療薬として、近年グルカゴン様ペプチド-2 (GLP-2) アナログが臨床応用されているが、SBS 患者に適応されている唯一の薬剤であり、SBS の複雑な状態を管理するには新規薬剤のさらなる開発が望まれている。そこで我々は、多彩な生理活性ペプチドである肝細胞増殖因子 (HGF) に注目しました。我々は先行研究で TPN モデルラットに対する肝細胞増殖因子(HGF)の効果を検証し、HGF が腸粘膜萎縮の予防と脂肪肝の抑制に効果があることを確認した。そのため SBS ラットモデルにおける HGF の効果を評価することとした。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 組織学的評価では空腸および回腸絨毛の高さは、HGF 群が最も高かった(vs. control: $p < 0.05$).
- 2) 空腸の CCPR は HGF 群で最も高かった(vs. control: $p < 0.05$, vs. Anti-HGF: $p < 0.01$).
- 3) HGF 群では腸管順応の指標となる S-DAO 濃度が他の群よりも有意に高かった ($p = 0.04$).
- 4) HGF 群におけるナトリウム依存性グルコーストランスポーター1(SGLT1)の発現は対照群よりも有意に高く、Anti-HGF 群では有意に抑制された ($p < 0.01$).
- 5) 空腸におけるペプチドトランスポーター1(PEPT1) の発現は、HGF 群で他の群よりも高く、Anti-HGF 群では有意に抑制されていた ($p < 0.01$).
- 6) 空腸における GLP-2 受容体の発現は、HGF 群で他の群に比べて高く、抗 HGF 群では有意に抑制されていた ($p < 0.01$).
- 7) 栄養素輸送体と GLP-2 受容体に関して、回腸では空腸と同様の発現効果は得られなかった。

SBS の急性期は intestinal hurry(蠕動亢進期)と言われ、腸管順応期へ移行するための準備期であり、約1か月程度絶食 TPN で管理される。本研究の1週間の SBS ラットモデルは絶食下での TPN 管理を特徴とし、臨床に準じた急性期を評価するのに適切なモデルである。本研究の結果から、HGF は強力な細胞増殖作用により形態学的な腸管順応を直接的に促進し、糖やペプチド受容体などの栄養学的な受容体発現を増高することで、小腸環境を経口摂取準備状態として腸管順応を進める薬剤となりうる事が示唆された。また栄養学的な受容体発現の増加のメカニズムは GLP2 受容体を介した間接的な作用である可能性が示唆され、GLP2 との相乗・相補的な効果が期待されると思われた。

HGF と各種消化管ホルモンや細胞増殖因子の相加・相乗効果の詳細なメカニズムを解明する必要があり、今後の更なる研究が期待される。

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。