

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 266 号	学位申請者	武藤 充
審査委員	主査	堀内 正久	学位
	副査	河野 嘉文	副査
	副査	大脇 哲洋	副査
			井戸 章雄

### Ghrelin and glucagon-like peptide-2 increase immediately following massive small bowel resection

(グレリンおよびグルカゴン様ペプチド-2 は大量小腸切除後早期に上昇する)

小児外科領域では、中腸軸捻転をはじめとする腸管血流障害から広範に小腸が切除され、消化吸収障害をおこす短腸症候群症例を経験している。短腸症候群患児に対する中心静脈栄養は生命維持に必要であるが、カテーテル関連敗血症や静脈栄養関連肝障害から死に至ることもあり、残存腸管を有効活用した新たな治療法の開発が望まれている。

近年、高度な絨毛増高作用と陰窩細胞増殖促進作用を有する Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) が、腸管切除後の腸管順応を担う消化管ホルモンとして注目されている。さらに、GLP-2 は摂取した未消化食物残渣により回腸・結腸領域の L 細胞から分泌されることが知られている。そこで、学位申請者らは、食物残渣によって分泌される内因性 GLP-2 を腸管切除後の腸管順応に有効活用するために、摂食調節作用を有する Ghrelin を応用しようと考えた。Ghrelin は、胃・十二指腸領域の X/A 様細胞から分泌され、摂食抑制作用をもつ Des-acyl ghrelin と摂食促進作用を有する Acyl ghrelin の 2 種類が存在する。今回の研究では、大量小腸切除後の生体内におけるターゲットホルモンの動向と相互作用についての検討が行われた。

80%小腸切除・Sham 手術を施した 7 週齢雄性 SD ラットモデルの検討で、以下の知見が明らかとなった。

- 1) 80%小腸切除後 4 日目以降で残存小腸の絨毛増高が顕著となり吸収粘膜表面積が増加し、順応が進行する。
- 2) 手術侵襲後では 空腹期の Des-acyl ghrelin, Acyl ghrelin は、短小腸群でも正常腸管群でも早期に上昇し、以降は短腸環境では正常腸管環境と同等の血漿レベルが保持される。
- 3) 大量に小腸切除を受けると、食後期の GLP-2 は Acyl ghrelin の上昇と同期して術後 4 日目にピークに達し、以降は短腸環境では正常腸管環境に比し、有意に高い血漿レベルが維持される。

大量小腸切除後早期に、GLP-2 が主体となって残存小腸の絨毛増高を促進し、吸収粘膜表面積の増大をもたらしたと評価された。術直後の腸管粘膜透過性が異常亢進している時期には、Des-acyl ghrelin が上昇し摂食を抑制することで生体を防御したと解釈された。腸管粘膜環境の安定後は、Acyl ghrelin が摂食を保っていたため、GLP-2 が高いレベルで維持されたと考察された。GLP-2 により絨毛増高促進をはかり、Acyl ghrelin により摂食を担保することで、効果的な順応誘導が期待できると学位申請者は考えた。

本研究は、未解決臨床課題である短腸症候群患児の治療法開発に着手し、その基礎データが検討されている。臨床応用への発展が期待され、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。