

# 論文内容要旨

論文題目

胸管結紮離断ラットにおける膵島面積の増大とインスリン分泌能の上昇

責任講座： 内科学第二 講座

氏 名： 名木野 匡

## 【内容要旨】

【目的】膵β細胞に作用してインシュリンの合成分泌を亢進させるホルモンをインクレチンといい、これまで glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の2つが報告されている。両者とも主に腸粘膜で合成され門脈と腸リンパ管に分泌される。本研究では、腹腔内の腸リンパ管の結紮離断が糖代謝および膵β細胞に与える影響について検討した。

【方法】生齢10週の雄SDラットを用い、麻酔下に開腹し胸管を乳び槽よりも上部で結紮、離断し閉腹した(結紮群)。また結紮、離断をせずに閉腹した sham 群を対照とした。処置1週および2週後に体重を測定し、絶食下で採血を施行しグルコース、インスリン、中性脂肪、GIP、活性型GLP-1などを測定した。処置2週後、抗インスリン抗体にて膵組織の免疫組織化学および組織中のインスリン量の測定を行い、経口グルコース負荷試験(OGTT)を施行した。

【結果】体重および血液生化学は、処置後1週、2週とも両群間に差は認められなかった。免疫組織化学では、膵腺房細胞およびランゲルハンス島あたりの抗インスリン抗体陽性細胞(β細胞)の占め

る面積のいずれも結紮群において増加していた ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ )。また、膵組織中のインスリン量は sham 群  $193.8 \pm 23.4$  ng/mg tissue に対し結紮群  $283.3 \pm 31.8$  ng/mg tissue と増加していた ( $p<0.05$ )。OGTT では、結紮群が sham 群に比して、インスリン分泌が増加していた (15 分値で結紮群は  $4.12 \pm 0.57$  ng/ml、sham 群は  $1.95 \pm 0.28$  ng/ml ) ( $p<0.01$ )。また、GIP は 60 分値で結紮群が低値を示し ( $p<0.05$ )、GLP-1 は 60 分値まで差は認められなかったが、90 分値以降で結紮群が高値を示した。

【結論】 腸リンパ管の結紮により膵  $\beta$  細胞および組織中インスリン量が増大し、糖摂取後のインスリン分泌能が上昇する事が示された。これらの変化は摂食後に長く続く血中 GLP-1 の上昇に起因する可能性が考えられた。

平成 23 年 1 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 名木野 匡

報告書題目： 腹腔内胸管結紮ラットにおける膵島面積の増大とインスリン分泌能の上昇

審査委員：主審査委員

内藤 輝

印

副審査委員

本山 第一

印

副審査委員

木村 理

印

審査終了日：平成 23 年 1 月 19 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

インクレチンは膵β細胞に作用してインシュリンの合成分泌を亢進させるホルモンの総称であり、これまで gastric inhibitory polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の2種類が報告されている。両者とも主に腸粘膜で合成され門脈と腸リンパ管に分泌される。申請者は、腸リンパ管の閉鎖が糖代謝および膵β細胞に与える影響について調べた。

10 週雄 SD ラットを用い、麻酔下に開腹し胸管を乳び槽よりも上部で結紮・切断し閉腹した群（結紮群）と結紮・切断をせずに閉腹した群（sham 群）を作製した。術後 1 週および 2 週に体重測定と空腹時採血を行い血中グルコース、インスリン、中性脂肪、総 GIP、活性型 GLP-1 などを測定、術後 2 週に膵体部の抗インスリン抗体による免疫組織化学と組織中インスリンの定量、経口グルコース負荷試験（OGTT）を行った。

その結果、術後 1、2 週とも両群間で体重や血液生化学に差はみられないこと、術後 2 週の免疫組織化学により結紮群で腺房細胞およびランゲルハンス島あたりの膵β細胞の面積の割合が増大しインスリン定量により組織重量あたりのインスリン量が高値になること、OGTT により結紮群では sham 群に比べ血中グルコースが低値になり、インスリン分泌量が 15 分値で 2 倍以上、30 分値で 1.5 倍、C ペプチドが 15 分値で 1.8 倍、30 分値で 1.4 倍と高値になり、総 GIP が 60 分値で約 2/3 と低値、活性型 GLP-1 が 90 分値で 1.7 倍、120 分値で 2.5 倍と高値になることなどが示された。

以上の結果から、申請者は、腸リンパ管閉鎖後 2 週で膵β細胞および組織中インスリン量が増大し、糖摂取後の膵インスリン分泌量が増加し、血中グルコース値の上昇が抑えられると結論し、この変化は摂食後の GLP-1 の上昇などに起因する可能性があると考えた。

本審査委員会では、未だその機序については不明であるものの、腸リンパ管の閉塞により膵β細胞が影響を受けインスリン分泌能が上昇すること、摂食後血中 GLP-1 が上昇することを明らかにした点は新規であり、本研究が学位修得に十分に値すると判断した。なお、学位論文には、不明確な記述が幾つかみられたので、修正するよう要請した。

(1,200 字以内)