

氏名	田口昌延
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第 507 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 22 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	胃全摘後の摂食量低下、体重減少に対する六君子湯の治療効果と作用機構の解明
論文審査委員	(委員長) 教授 遠山 信 幸 (委員) 教授 尾 仲 達 史 教授 武 藤 弘 行

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

胃癌罹患数の多いわが国では、胃切除後の体重減少は深刻な問題である。特に胃全摘術を受けると 15~20%の体重減少を認め、患者の quality of life は低下する。体重の低下は様々な疾患による死亡リスクを増加すると報告されている。さらに胃癌に対する胃切除後の 15%以上の体重減少は、補助化学療法の継続性を低下させる。適切な術後体重を維持することは、患者予後向上のために重要である。

体重減少を防ぐためには、胃全摘後に生じる食欲不振の改善が必要である。食欲改善は摂取エネルギーの増加につながり、術後患者の quality of life を維持する。胃全摘後は複数の消化管ホルモンが変動し、食欲が低下すると考えられている。現在まで胃全摘後に上昇するコレシストキニン、セロトニン、術後に低下する食欲亢進ホルモンのグレリンをターゲットとした研究が行われてきた。しかし、臨床応用に繋がる成果は得られていない。

六君子湯は日本独自に発展した漢方薬の一つである。六君子湯は経口内服する医薬品であり、ソウジュツ (18.6%)、ニンジン (18.6%)、ハンゲ (18.6%)、ブクリョウ (18.6%)、タイソウ (9.3%)、チンピ (9.3%)、カンゾウ (4.7%)、ショウキョウ (2.3%) の 8 種類の生薬から構成され、これらの組み合わせにより治療効果を示すと考えられている。近年、六君子湯が抗癌剤投与により低下する血中グレリンレベルを回復し、食欲不振を改善することが報告され、食欲改善薬として注目されている。しかし、グレリン産生臓器である胃を失った胃全摘後において、六君子湯が食欲改善効果、体重増加作用を示すかどうかは分かっていない。

そこで本研究は、ラット胃全摘モデルを用いて、六君子湯の摂食と体重に対する効果と作用機序を明らかにすること、また胃全摘後の摂食低下、体重減少の原因解明を行うことを目的とした。

### 2 研究方法

Wistar ラット雄を用いて、胃全摘手術 (Roux-en-Y 法再建) および開閉腹のみの Sham 手術を施行した。六君子湯は 1.2% weight per volume に調整し、飲水投与を行った。投与期間は術後 3 日目から 14 日間、または術後 17 日目から 14 日間とした。コントロール群は蒸留水を投与した。各群における摂食量と体重を測定した。

六君子湯の摂食、体重に対する作用機序を解明するため、術前と術後 6 日目、10 日目のラットに対し、自由摂食の条件下で採血を行い、血中 glucagon-like peptide-1 (GLP-1) と血中グレリン濃度を測定した。術後 10 日目と 24 日目に経腸栄養剤を用いて食事負荷試験を行い、食前および食後の血中 GLP-1 濃度を測定した。

胃全摘後の血中 GLP-1 が摂食、体重に与える影響を調べるため、Sham 群および胃全摘群のラットに対し、GLP-1 受容体拮抗薬 (exendin (9-39)) を、術後 3 日目から持続皮下投与し、摂食量と体重を測定した。

自治医科大学附属病院で臨床試験 (パイロット試験) を行い、胃癌に対し胃全摘を施行した患者の術前および術後の血中 GLP-1 濃度を測定した。

### 3 研究成果

ラット胃全摘後は Sham 群と比較して有意に摂食量と体重が減少した。一方、胃全摘群において術後 3 日目から 14 日間六君子湯を投与すると、有意に摂食量と体重が増加し、投与終了後も効果が持続した。胃全摘後 6 日目、10 日目は随時の血中 GLP-1 濃度が高値を示した。一方、六君子湯を投与すると、この血中 GLP-1 上昇が有意に抑制された。術後 10 日目に食事負荷試験を行い、血中 GLP-1 動態を検討すると、胃全摘後は食後だけでなく、空腹時から血中 GLP-1 濃度が有意に高値を示した。そして、六君子湯を投与すると、これら食前および食後の GLP-1 上昇が有意に低下した。血中グレリン濃度は術前と比較して、胃全摘後 6 日目と 10 日目は低下した。しかし、いずれも六君子湯投与の有無で、その値に変化は認めなかった。胃全摘後の 3 日目から GLP-1 受容体拮抗薬を投与すると有意に摂食量と体重が増加した。術後 24 日目の胃全摘群では、空腹時および食後の血中 GLP-1 上昇が鈍くなり、Sham 群との有意な差は認めなかった。さらに胃全摘群に対し、術後 17 日目から六君子湯を投与しても摂食量や体重の増加は認めなかった。次に、胃癌患者に対する胃全摘後において、術前と比較して術後 1 日目は空腹時の血中 GLP-1 濃度が有意に上昇した。

### 4 考察

本研究は胃全摘ラットに対して、術後早期から六君子湯を投与することで食欲抑制ホルモンである血中 GLP-1 の上昇が抑制され、摂食量と体重が増加することを明らかにした。さらに胃癌患者に対する胃全摘後において空腹時の血中 GLP-1 が上昇することが分かり、ラットから得られた本研究の知見がヒトへ応用できる可能性を示した。

六君子湯は胃全摘後、3 日目からという早期投与を行うことで摂食量と体重を増加させ、投与終了後もリバウンド現象が無く、摂食量増加と体重増加が維持された。六君子湯は血中グレリン濃度を上昇し、食欲を亢進すると報告されているが、本実験において、胃全摘後早期の血中グレリンレベルに対する六君子湯の作用は認めなかった。次に六君子湯が食欲抑制ホルモンを調節する可能性を検討したところ、胃全摘後早期は空腹時、食後ともに血中 GLP-1 が大きく上昇すること、六君子湯はその上昇を強く抑制することを発見した。

GLP-1 は代表的な食欲抑制ホルモンであり、主に下部小腸に存在する L 細胞が食事刺激を受けることで血中へ分泌される。今回の実験で、胃全摘後早期に上昇する血中 GLP-1 が、摂食量と体重にどのような影響を与えるかを検討するため、GLP-1 受容体拮抗薬である exendin (9-39) を、術後 3 日目から投与する実験を行った。すると胃全摘群と比較して exendin (9-39) を投与した胃

全摘群は有意に摂食量と体重が増加した。一方で Sham 群には投与の有無で変化を認めなかった。これらの結果は、胃全摘後早期に上昇する血中 GLP-1 が摂食量低下、体重減少の一つの原因になっていることを示している。

胃全摘後 10 日目に上昇した空腹時および食後 GLP-1 レベルは、胃全摘術後 24 日目には低下して対照群と有意な差が見られなくなった。その機序は現時点で不明であるが、術後後期になると何らかの代償機構が働き、GLP-1 濃度が正常化に向かうものと推察される。術後 17 日目から六君子湯を投与しても摂食量や体重の改善が見られなかったが、その原因として、この時期では六君子湯の主な治療標的である GLP-1 の血中濃度が上昇していないことが考えられる。

今回の予備的な臨床試験の結果、ヒト胃全摘後においても血中 GLP-1 濃度が上昇することが分かった。今回測定した GLP-1 は空腹時の値であり、ラットで得られた結果と一致する。胃全摘術を受けた患者において、術後早期の血中 GLP-1 上昇が食欲不振と体重減少に関与する可能性が示された。

## 5 結論

胃全摘後の早期は空腹時および食後の血中 GLP-1 が上昇し、摂食量低下、体重減少の一因になっている。六君子湯を術後早期に投与することで、胃全摘後の摂食量低下と体重減少を改善することが可能である。この六君子湯の作用メカニズムの一つとして、胃全摘後に上昇する血中 GLP-1 濃度の低下作用を発見した。さらに、ヒト胃全摘患者においても術後に空腹時の血中 GLP-1 濃度が上昇することが分かった。本研究を基盤とし、今後は術後の食欲と体重変化を評価項目とした、質の高い臨床試験が望まれる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は胃全摘術後に発生する摂食量低下および体重減少を、漢方薬である六君子湯の術後早期投与により、改善効果がみられることをラットの実験系を用いて証明したものであり、GLP-1 を介した作用メカニズムの可能性を示したものである。経口摂食量の増加に伴う体重増加は、術後の化学療法の継続に重要な因子であり、生存率の改善と相関がある。将来的にはヒトでの臨床応用が期待されるものであり、基礎実験として極めて有用なものであると評価された。

平成 26 年 7 月に開催された博士課程学位第 1 次審査において、各委員から指摘された問題点についても追加実験等が行われ、適切に対処・改善がなされていることを確認した。また、本論文は英文雑誌「SURGERY」に投稿・受理され、すでに掲載されており、学術的にも研究成果の評価が高いことが示されている。

以上、田口氏による本研究論文が学位授与に値する論文であることで、審査委員全員の意見の一致を見た。

## 最終試験の結果の要旨

田口氏本人による研究内容のプレゼンテーションが行われ、それに対する各委員からの質疑応答がなされた。委員からの質問にも適切・的確・丁寧に応答がなされ、その態度も誠実なものであった。研究結果についても独自性、信頼性、再現性が高いものと評価された。

今後の臨床応用についても質問がなされ、現在、診療科での臨床研究の計画が進行中であるこ

との説明もなされた。

以上より、本試問の結果からも、本研究は学位授与にふさわしいものと判断され、合格とのことで審査委員全員の意見の一致を見た。