

スリーブ状胃切除術が腸管形態とインクレチン産生細胞を 変化させることを 3 次元解析で解明

概要

肥満症に対するスリーブ状胃切除術（※1）は、高い減量効果と血糖改善効果を示すことが知られています。しかし、胃を小さくすることだけでは説明できない代謝改善機序については、十分に解明されていません。

京都大学大学院 医学研究科の和田直樹研究生（現・大阪赤十字病院糖尿病・内分泌内科 医員）、池口絵理助教（現・京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター 特定助教）、矢部大介教授、福井大学 学術研究院医学系部門の原田範雄教授、医学研究所北野病院 稲垣暢也理事長らの研究グループは、マウスの消化管に組織透明化法（※2）と 3 次元画像解析技術を組み合わせて適用し、スリーブ状胃切除術後の小腸・大腸における構造変化とインクレチン（※3）産生細胞の変化を包括的に解析しました。

その結果、スリーブ状胃切除術後、十二指腸の GIP を産生する K 細胞は減少するものの、K 細胞 1 個当たりの GIP 産生亢進により GIP 分泌は維持される一方、回腸の GLP-1 を産生する L 細胞の増加と GLP-1 産生亢進により、GLP-1 分泌、インスリン分泌および耐糖能が改善することが明らかとなりました。また、十二指腸絨毛が短縮し、腸管構造自体も術後に再構築されることが示されました。

本研究成果は、スリーブ状胃切除術が消化管の形態と内分泌機能をどのように変化させるかを明らかにしたものであり、肥満症や 2 型糖尿病に対する減量・代謝改善手術のさらなる発展につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 20 日に国際学術誌『*Journal of Molecular Endocrinology* (JME)』にオンライン掲載されました。

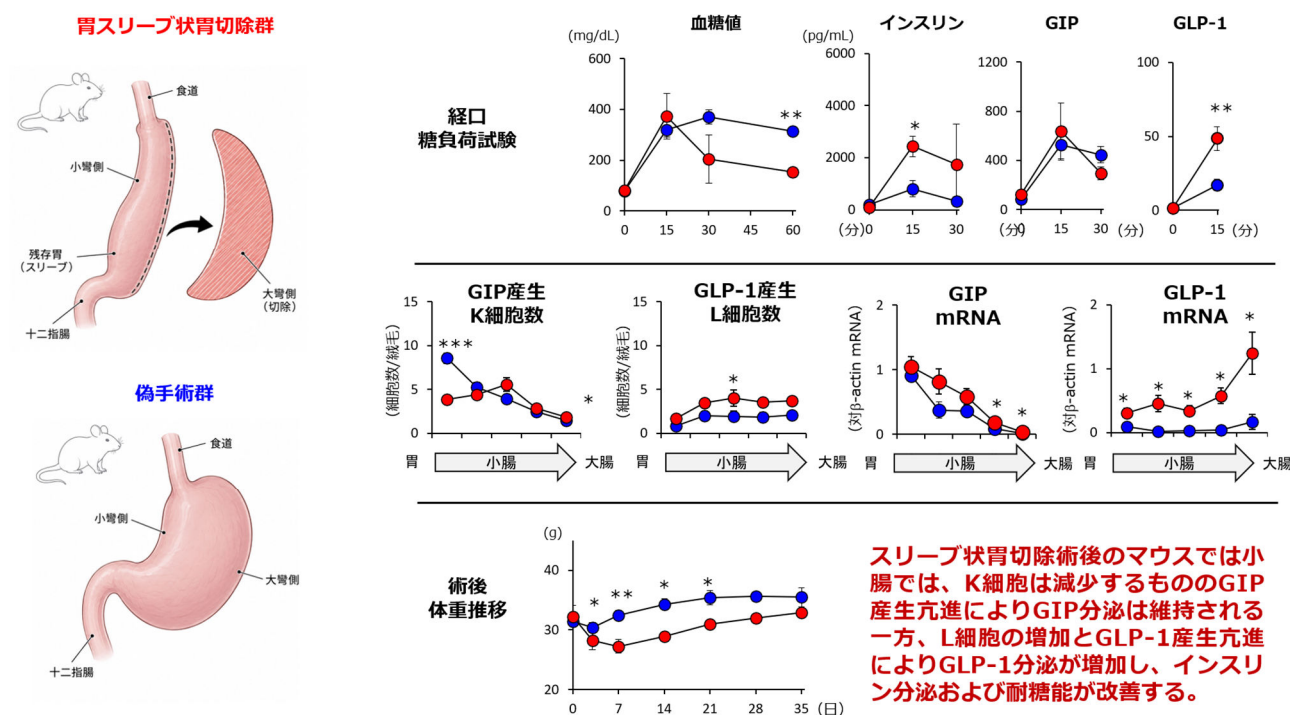


図 1：本研究成果の概要

【研究背景】

肥満症は、2 型糖尿病、脂質異常症、高血圧症など多くの代謝異常と密接に関連します。食事療法・運動療法に加え、近年は GLP-1 受容体作動薬や GIP/GLP-1 受容体作動薬などのインクレチン受容体作動薬、さらに減量・代謝改善手術が重要な治療選択肢となっています。

減量・代謝改善手術の一つであるスリーブ状胃切除術（以下、SG）（*1）は、胃の大彎側を切除して細長い胃を形成する手術であり、減量効果に加えて糖代謝を改善します。しかし、その効果は単なる胃容量の減少だけでは説明できません。術後には食物の消化管通過が速まり、GLP-1 分泌が増加することが知られていますが、GIP 分泌については報告が一致しておらず、GIP を産生する K 細胞が術後にどのように変化するかは明らかではありませんでした。

また、従来の組織学的評価は 2 次元切片に基づくため、複雑な立体構造を持つ絨毛や陰窩、そこに存在する内分泌細胞を正確かつ網羅的に評価することには限界がありました。そこで研究グループは、組織透明化法と 3 次元蛍光イメージングを組み合わせ、SG 後の腸管を部位別に解析しました。

【研究方法】

9 週齢の雄マウスを、SG 群と偽手術群（Sham 群）に分け、SG 群では胃大彎側の 50% 以上を切除しました。腸上皮細胞を蛍光タンパク質 tdTomato で可視化する Villin1 レポーターマウス、GLP-1 を産生する L 細胞を蛍光タンパク質 GFP で可視化する Gcg-GFP マウス、GIP を産生する K 細胞を GFP で可視化する GIP-GFP マウスを用いて解析しました。

小腸を口側から S1～S5 の 5 領域（S1：十二指腸、S2・S3：空腸、S4・S5：回腸）、大腸を C1～C3 の 3 領域に分け、CUBIC 法による組織透明化後、共焦点顕微鏡と 3 次元画像解析ソフトを用いて、絨毛・陰窩の形態および L 細胞・K 細胞の数と局在を定量しました（図 2、図 3）。併せて、経口糖負荷試験時の、インスリン・GLP-1・GIP 濃度の測定、遺伝子発現解析を行いました。

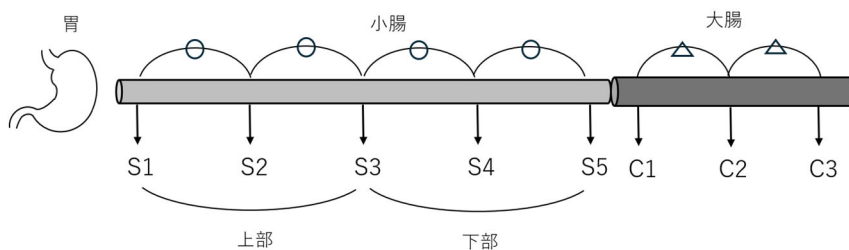


図 2：インクレチン産生細胞の細胞数・局在および遺伝子発現を解析した消化管区分

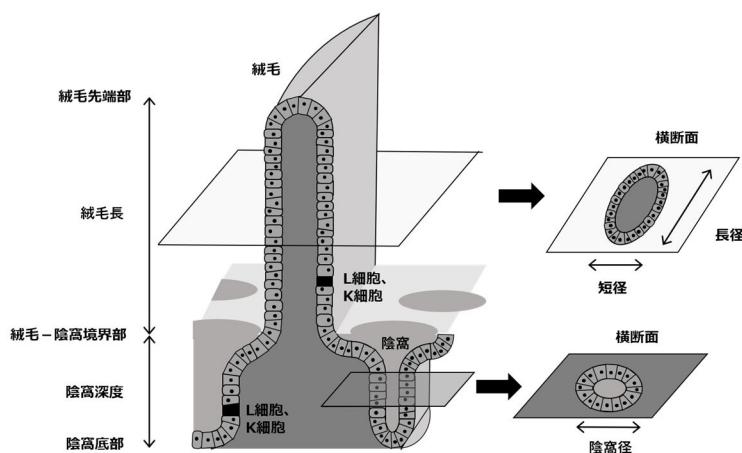


図 3：絨毛・陰窩の形態およびインクレチン産生細胞の 3 次元解析方法

【研究成果】

1. SG 後には消化管通過が速まり、GLP-1 とインスリンの分泌が増加

SG 群では術直後に体重が大きく減少しましたが、術後 28 日には Sham 群との差がなくなり、摂餌量にも有意差は認められませんでした (図 4)。一方、消化管通過は SG 群で有意に速まりました。経口糖負荷試験では、糖負荷 15 分後のインスリン値、GLP-1 値と糖負荷後のインスリン分泌量 (インスリン AUC)、GLP-1 分泌量 (GLP-1 AUC) が SG 群で有意に高値を示しました (図 5)。これに対し、GIP 値および GIP 分泌量 (GIP AUC) には群間差を認めませんでした。

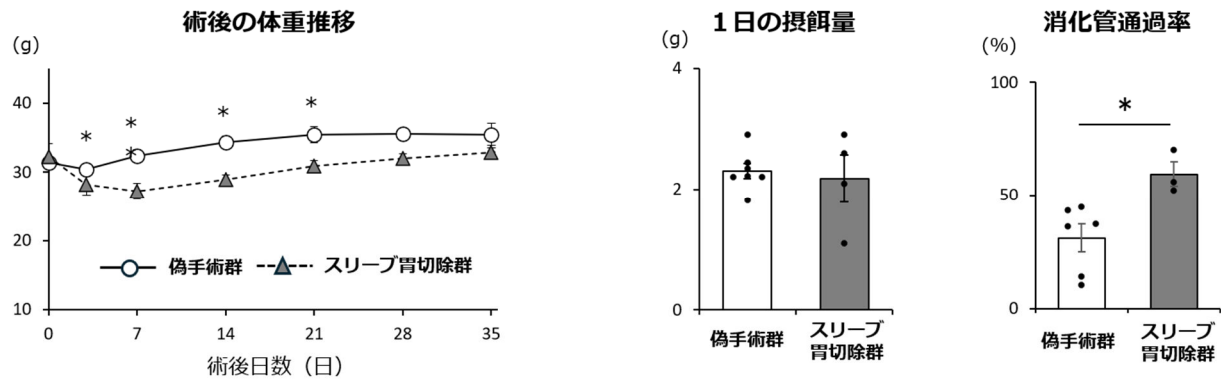


図 4 : スリーブ状胃切除術後の体重推移、摂餌量および消化管通過率

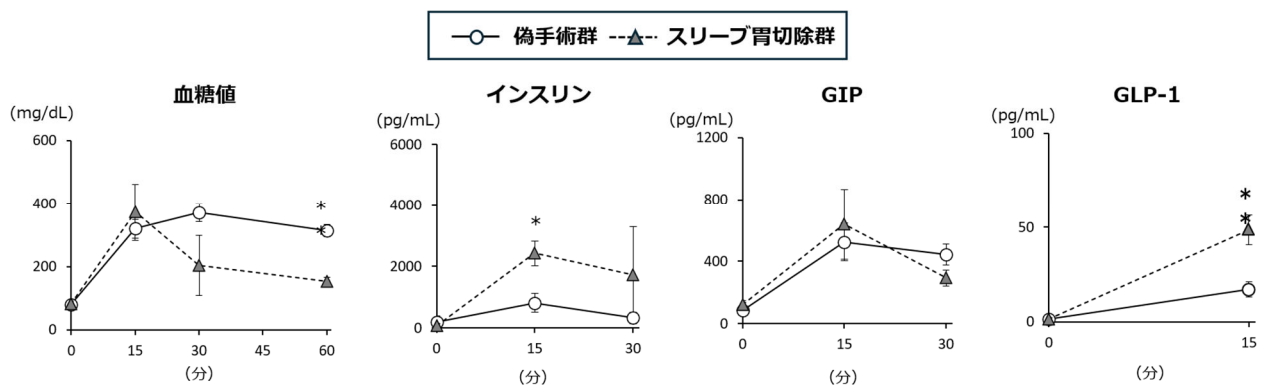


図 5 : スリーブ状胃切除術後の経口ブドウ糖負荷試験

2. 十二指腸の絨毛が短縮・狭小化

3 次元解析では、十二指腸に相当する S1 において、SG 群の絨毛長と絨毛長径軸が有意に短縮しました (図 6)。一方、S2~S5 では大きな差を認めず、小腸・大腸の陰窩の深さや長短軸径にも有意な変化は認められませんでした。SG 後の形態変化は腸管全体に一樣に生じるのではなく、十二指腸に特徴的に現れることが示されました。

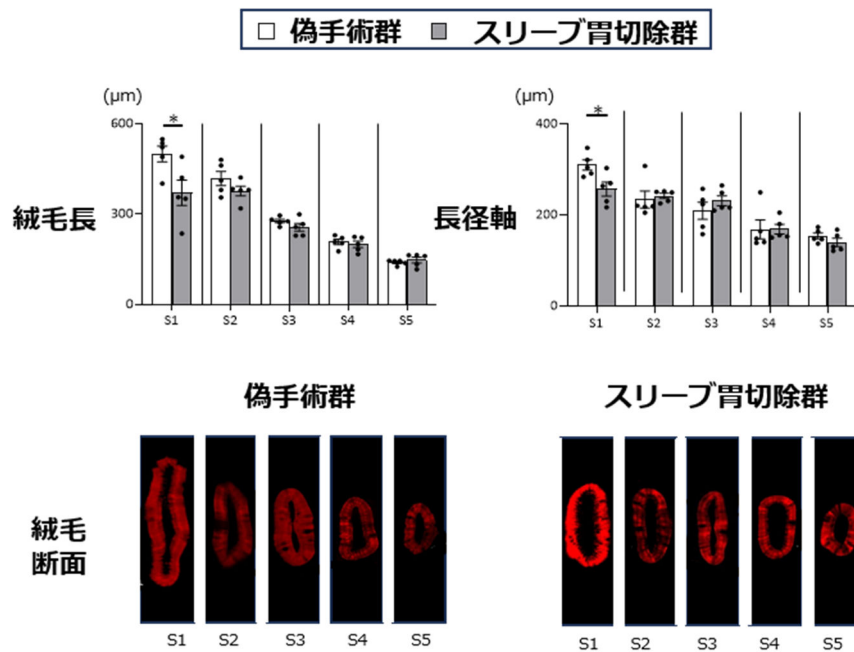


図 6 : 3 次元画像解析による消化管の形態評価

3. 回腸では GLP-1 産生 L 細胞が増加

SG 群では、回腸に相当する S4・S5 の絨毛で L 細胞数が有意に増加しました (図 7)。また、GLP-1 mRNA 発現は小腸の全領域で SG 群が高値を示しました。一方、大腸では L 細胞数に群間差を認めませんでした。これらの結果から、SG 後にみられる GLP-1 分泌の増加には、特に下部小腸における L 細胞の増加と GLP-1 産生亢進が関与する可能性が示されました。

4. 十二指腸では GIP 産生 K 細胞が減少する一方、GIP 分泌は維持

K 細胞は通常、十二指腸側に多く分布します。SG 群では、十二指腸に相当する S1 の絨毛で K 細胞数が有意に減少しました (図 7)。しかし、GIP 分泌は Sham 群と差がありませんでした。さらに、上部小腸から単離した K 細胞 1 個当たりの GIP mRNA 発現は SG 群で増加していました。これらの結果から、K 細胞数の減少を、個々の K 細胞における GIP 産生亢進や、消化管通過の促進に伴う、より遠位の K 細胞への栄養刺激が補っている可能性が考えられます。

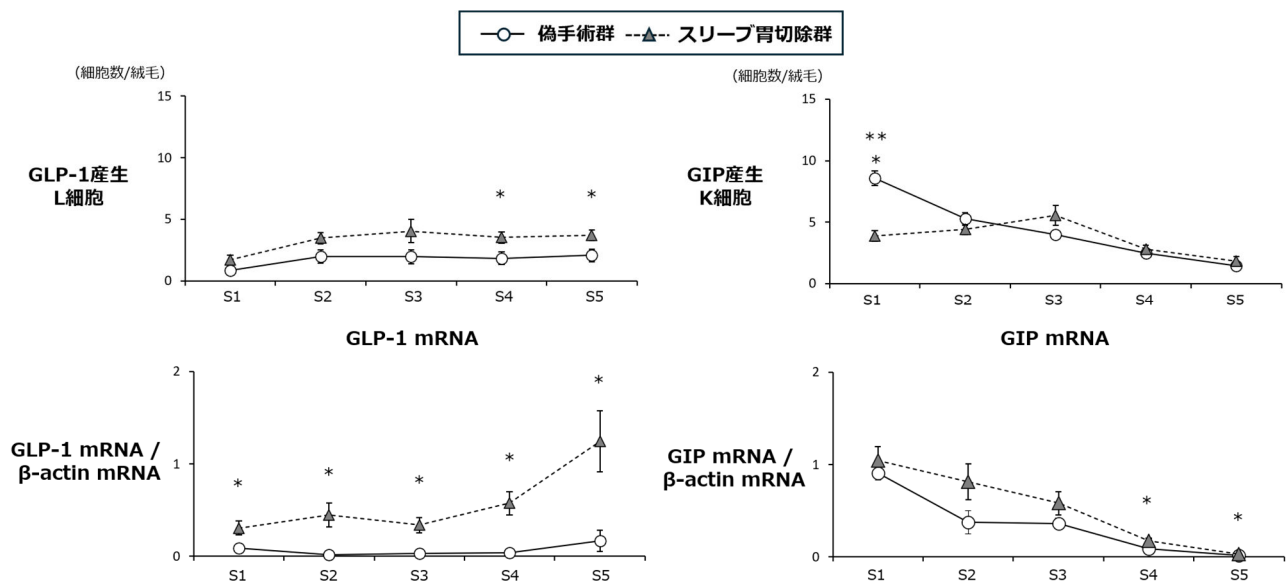


図 7 : 小腸各部位における GLP-1 産生 L 細胞、GIP 産生 K 細胞および遺伝子発現

【本研究の意義と今後の展開】

本研究は、SG 後の腸管を広範囲にわたって 3 次元形態学的に評価するとともに、L 細胞および K 細胞の数と局在を包括的に定量した初めての研究です。胃の切除が、胃容量の減少だけでなく、腸管の部位ごとの形態とインクレチン産生細胞に異なる適応変化をもたらすことを示しました。

一方、本研究は、通常食で飼育した非肥満マウスを用いた基礎研究であり、肥満モデルやヒトでも同様の変化が生じるかについては、今後の検証が必要です。また、腸管は小腸 5 部位・大腸 3 部位の代表領域を解析しており、連続した腸管全長を網羅的に解析したものではありません。

今後、肥満モデルやヒト組織での検証を進め、胆汁酸シグナルや腸管通過速度などとの関連を明らかにすることで、減量・代謝改善手術による血糖・体重改善機序の理解がさらに深まることが期待されます。また、本研究で用いた 3 次元解析技術は、GLP-1 や GIP の産生・分泌を標的とする、肥満症や 2 型糖尿病に対する新たな治療戦略の探索にも役立つ可能性があります。

【用語解説】

*1 スリーブ状胃切除術 (sleeve gastrectomy : SG)

胃の大彎側を縦方向に切除し、細長い管状の胃を残す手術です。肥満症に対する減量・代謝改善手術の代表的な術式の一つです。

*2 組織透明化法

組織内の光散乱要因を除去して透明化し、蛍光標識した細胞や組織構造を立体的に観察しやすくする技術です。

*3 インクレチン

食事摂取に伴って消化管から分泌され、血糖値に応じたインスリン分泌を促すホルモンの総称です。代表的なものに GLP-1 (glucagon-like peptide-1) と GIP (glucose-dependent insulinitropic polypeptide) があります。GLP-1 は小腸・大腸の L 細胞から分泌され、インスリン分泌促進や食欲抑制などに関与します。GIP は小腸の K 細胞から分泌され、血糖依存的にインスリン分泌を促進します。

*4 レポーターマウス

特定の細胞や遺伝子発現を蛍光タンパク質などで可視化できるよう遺伝子改変されたマウスです。

【共同研究グループ】

福井大学 学術研究院医学系部門 内分泌・代謝内科学分野、京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学、医学研究所北野病院、名古屋大学環境医学研究所ストレス受容・応答研究部門による共同研究です。

【研究プロジェクト】

本研究は、文部科学省、厚生労働省、日本学術振興会科学研究費助成事業 (24K11712、25K11782)、日本糖尿病財団、日本糖尿病学会 Career Development Award supported by Sanofi (2024-2025)、鈴木謙三記念医科学応用研究財団の支援を受けて実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : An analysis of intestinal morphology and incretin-producing cells after sleeve gastrectomy in male mice (雄マウスにおけるスリーブ状胃切除術後の腸管形態およびインクレチン産生細胞の解析)

著者 : Naoki Wada (筆頭著者)、Norio Harada (責任著者)、Eri Ikeguchi-Ogura、Sakura Kiyobayashi、Tomonobu Hatoko、Yohei Seno、Takashi Kurihara、Yosuke Kaido、Kana Yamamoto、Takuma Yasuda、Yoshitaka Hayashi、Nobuya Inagaki、Daisuke Yabe (最終著者)

掲載誌 : *Journal of Molecular Endocrinology* DOI : 10.1530/JME-26-0016