

2016  
Mar  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 血中 GLP-1 上昇をターゲットにした六君子湯の食欲亢進作用を発見

生理学講座統合生理学部門の大学院生 田口昌延氏 (兼、消化器・一般外科学)、出崎克也准教授、矢田俊彦教授らは、胃全摘後の早期に六君子湯を投与すると、血中 Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の上昇を抑制することで、摂食量低下と体重減少を改善することを発見し、その研究成果が Surgery 誌に報告されましたので、田口氏、矢田教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Taguchi M, Dezaki K, Koizumi M, Kurashina K, Hosoya Y, Lefor AK, Sata N, Yada T. Total gastrectomy-induced reductions in food intake and weight are counteracted by rikkunshito by attenuating glucagon-like peptide-1 elevation in rats. Surgery 2016 (in press).

### Q1. 六君子湯とは？

日本独自に発展した漢方薬の一つで、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た、経口内服する医薬品です。臨床現場では胃炎や消化不良など、胃腸機能低下に起因する症状に対し用いられています。最近では胃から主に産生される食欲亢進ホルモンのグレリンの作用を増強することで、摂食量が増加することが報告され、食欲改善薬として注目を集めています。

### Q2. GLP-1 とはどのようなホルモンですか？

GLP-1 は小腸に存在する L 細胞が食事刺激を感知することで血中へ分泌され、膵β細胞のインスリン分泌を促進する消化管ホルモンで、その関連薬は糖尿病の治療薬として臨床に広く用いられています。さらにこのホルモンは摂食抑制作用、体重減少作用を持っており、生体の食欲や体重を調節する代表的なホルモンであることが明らかにされつつあります。

### Q3. 研究のきっかけは？

わが国の胃癌罹患数はがん部位別で最も多く、胃切除後の食欲不振、体重減少は大きな問題になっています。胃癌治療の原則は胃切除ですが、特に胃を全摘出すると、早期から15~20%の体重減少を認め、Quality of lifeの低下や、術後の抗癌剤治療が継続できない原因になっています。この問題は現在でも有効な改善策がなく、何とかしたいという思いがありました。そこで、食欲とのエビデンスが構築されてきている六君子湯を上手く用いることで、胃全摘後の摂食量低下、体重減少を改善できると仮説を立て研究を始めました。

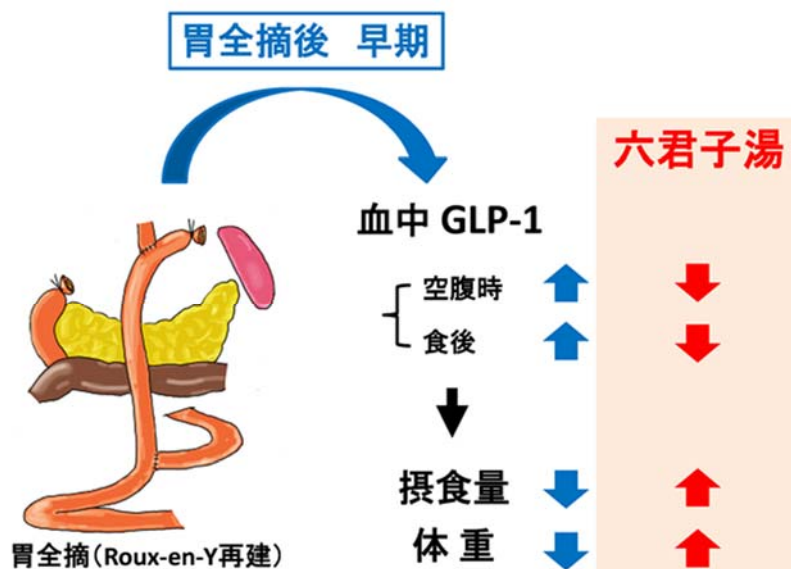
### Q4. どのような研究成果が得られたのでしょうか？

まずラット胃全摘モデル (Roux-en-Y 再建) を確立しました。このモデルは、ヒトと同様の再建方法を用いているところが特徴です。このモデルで摂食量低下、体重減少が生じることを確認しました。胃全摘を行ったラットに対し、術後早期 (3日目) から六君子湯を飲水投与すると、有意に摂食量と体重が増加し、さらに投与終了後も効果が持続しました。このメカニズム解明のため、まず食欲亢進ホルモンであるグレリンの血中濃度を測定したのですが、六君子湯投与による影響は認めませんでした。次に食欲抑制ホルモンを調節する可能性を検討したところ、胃全摘後の早期は空腹時、食後ともに血中 GLP-1 濃度が大きく上昇すること、この上昇を六君子湯は強く抑制することを

発見しました。さらに、術後早期の GLP-1 上昇が摂食量低下や体重減少の原因となっているかを検討するため、胃全摘ラットの術後 3 日目から GLP-1 受容体拮抗薬を投与したところ、有意に摂食量と体重が増加しました。以上より、六君子湯が胃全摘後の血中 GLP-1 濃度上昇を抑制することで、摂食量低下と体重減少を改善することが分かりました。さらに、本研究のラットの実験結果をヒトに適用できるかどうかを検討するため、臨床試験（パイロット試験）を行いました。胃癌に対し、胃全摘が行われた 5 名の患者さんを対象に空腹時 GLP-1 の血中濃度を測定したところ、手術前と比較して手術翌日には有意に上昇することが分かりました。ヒト胃全摘後においても、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唆されました。

#### Q5. この研究の科学的・社会的意義は？

本研究では、胃全摘後早期の血中 GLP-1 上昇が摂食量低下、体重減少と強く関わっていること、また、六君子湯はこの血中 GLP-1 上昇を強く抑制することで摂食量と体重を増加させることを発見しました。さらにヒトにおいても胃全摘後早期に血中 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結果がヒトに適用できる可能性を示しました。胃癌術後の早期から食欲不振、体重減少を改善できれば、抗癌剤治療の継続や Quality of life の向上に寄与します。今後は胃全摘後早期の GLP-1 上昇を標的とした、六君子湯による新しい治療戦略の発展が期待されます。



図：胃全摘後早期における六君子湯の作用機序

胃全摘後の早期は、空腹時および食後の血中 GLP-1 濃度が上昇し、摂食量低下、体重減少の原因になっている。

六君子湯を早期投与することで、血中 GLP-1 の上昇が抑制され、摂食量低下と体重減少が改善する。