



Title	Perturbation of acyl ghrelin profile after liver transplantation
Author(s)	村上, 剛平
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55736
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	村上 剛平
論文題名 Title	Perturbation of acyl ghrelin profile after liver transplantation (肝移植後における血中活性型グレリン値の変動)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 肝移植患者において移植後、黄疸やタンパク合成など肝臓全体の機能は比較的早期に改善されるにも関わらず、食欲不振が長期に遷延し、その結果、栄養障害・体重減少を呈し術後回復が遅れることが多い。我々はこの臨床課題に対し、食欲・体重増加作用を有するグレリンホルモンに注目した。グレリンの活性化及び代謝過程は肝機能に影響を受ける可能性が示唆されており、移植に伴う肝機能変化がグレリン代謝過程に影響し、肝移植後の食欲不振・栄養障害を引き起こすという仮説を想定した。一方で、グレリンは活性型グレリンと非活性型グレリンが存在するが、その存在バランスや代謝機構については十分に解明されておらず、肝不全患者のグレリン値変化についてもcontroversialな報告が多い。そこで、本研究では上記仮説を検証することを目的に、まず肝移植前後において血中活性型グレリン値の変動について詳細な検討を行い、ついでその変動原因となりうる肝由来代謝酵素のグレリン代謝への影響を検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 肝不全（肝移植待機）患者（n=15）、肝移植後患者（n=15）、コントロール（n=10）の早朝空腹時の血液を採取し、血中活性型グレリン（AG：Acyl ghrelin）と非活性型グレリン（DG：Des-acyl ghrelin）をELISA法にて測定した。肝不全患者は肝移植後患者、コントロールに比べAGおよび活性型グレリン比（A/T比：活性型/活性型＋非活性型グレリン）の上昇を認めた（AG：25.9±12.6 versus 16.4±12.6 and 9.8±7.6 fmol/mL, $p<0.05$; A/T比：17.4±4.1 versus 12.2±5.5 and 11.8±5.9 %, $p<0.05$）。肝移植前後の評価が可能であった患者（n=5）では、肝移植前、肝移植後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月で継続的にA/T比の低下を認めた（18.3±3.7, 13.3±1.0, 11.5±4.1 and 12.1±4.8 %）。 次に肝由来代謝酵素であるコリンエステラーゼの測定（IU/L）に注目した。肝不全患者は肝移植後患者、コントロールに比べコリンエステラーゼの著明な低下を認め（63.5±24.1 versus 269.2±95.7 and 293.4±53.8 IU/L, $p<0.001$）、肝移植後にはコリンエステラーゼは継続的な増加を示した。また、コリンエステラーゼとAG、A/T比は逆相関を認めた（$r=-0.44$, $p<0.0045$ and $r=-0.46$, $p<0.003$）。 グレリンは活性型として分泌され、血中でアシル基が外れて非活性型に変換される。サンプル血清内に合成グレリン（活性型グレリン99.4%）を投与し、一定時間培養したのちに遺残する活性型グレリンをELISA法にて測定し、グレリン代謝（分解）速度の指標とした。90分後の遺残するAG割合は肝不全で89.5±15.4 %に対しコントロールでは57.7±13.5 %と肝不全患者血清中では活性型グレリンの分解速度が低下していた。さらに、コリンエステラーゼ阻害薬 physostigmine を用いて、コリンエステラーゼのグレリン代謝への関与について検討を行った。コントロール血清に physostigmine を投与したところ、投与されていない血清中に比べ、活性型グレリンの分解が抑制され遺残AGが高値を示した（82.1±1.5 versus 75.2±1.4 %, $p<0.01$）。 〔総 括(Conclusion)〕 以上から、肝不全患者は血中での活性型グレリン代謝が低下することで、活性型グレリン優位のバランスになることが示された。また、活性型グレリン代謝制御にコリンエステラーゼの関与が示された。肝移植前後において、末梢血中でのグレリン代謝が変化することで、活性型グレリン値・活性型グレリン比が高値から低値へと変動を示した。また、本代謝に肝由来酵素であるコリンエステラーゼが関与する可能性が示された。移植に伴うグレリン活性の低下により肝移植後食欲不振・栄養障害が引き起こされていると考えられることから、グレリン代謝制御は、肝移植周術期における栄養状態改善への新たな治療戦略となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 村上 剛平									
論文審査担当者	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(職)</th> <th>氏 名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>主 査 大阪大学教授</td> <td>土岐 祐一郎</td> </tr> <tr> <td>副 査 大阪大学教授</td> <td>竹原 殷一郎</td> </tr> <tr> <td>副 査 大阪大学教授</td> <td>下村 修一郎</td> </tr> </tbody> </table>	(職)	氏 名	主 査 大阪大学教授	土岐 祐一郎	副 査 大阪大学教授	竹原 殷一郎	副 査 大阪大学教授	下村 修一郎
	(職)	氏 名							
	主 査 大阪大学教授	土岐 祐一郎							
副 査 大阪大学教授	竹原 殷一郎								
副 査 大阪大学教授	下村 修一郎								
論文審査の結果の要旨 肝不全患者の移植前後における血中グレリン値および血中グレリン代謝について、その動態変化の検討を行った研究である。移植後においては肝機能が改善するにも関わらず、食欲不振の遷延や、その影響による栄養障害・体重減少を生じる。この臨床課題に対し、食欲・体重増加作用を有するグレリンホルモンに注目し、肝移植前後におけるグレリンの動態について、特にグレリン代謝の点から検討し、移植後では活性型グレリンが高値から低値に変動することを証明した。さらに、肝不全患者においては、血中での活性型グレリン代謝が低下することで活性型グレリン優位のバランスになっており、その代謝制御には肝由来酵素であるコリンエステラーゼが関与している可能性を示した。 以上から、肝移植に伴うグレリン活性の低下により、肝移植後の食欲不振・体重減少が引き起こされる可能性が示された。肝移植周術期における食欲・体重変化のメカニズムをグレリンホルモン変動の点から明らかにし、今後、肝移植周術期におけるグレリン支持療法の開発に寄与する研究結果であり、本論文は学位授与に値する成果と認める。									