

令和元年9月3日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10434

研究課題名(和文)長期絶食・経静脈栄養管理においてグレリンが消化管に与える影響に関する研究

研究課題名(英文)The effect of ghrelin on intestinal mucosal atrophy during total parenteral nutrition

研究代表者

山田 和歌 (YAMADA, Waka)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・特任助教

研究者番号：20457659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：長期経静脈栄養モデルラット作成し、長期絶食による腸管粘膜の萎縮を再現した。このモデルラットに消化管ホルモンであるグレリンを投与し、腸管粘膜の萎縮にどのような作用があるかを検討した結果、小腸粘膜萎縮に対し効果的な結果、具体的には、空腸の絨毛や陰窩深の萎縮の軽減がみられた。続いて腸管切除後の腸管順応を検討するため、80%短腸モデルラットを作成し、グレリンを投与し残存腸管の順応にグレリンがどのように作用するか検討した。その結果、グレリン投与が残存腸管の腸管順応促進を示唆するものであったが、投与時期や投与量の検討までは至らず、今後さらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経静脈栄養により長期間の絶食が可能となったが、QOLの低下や消化管粘膜の萎縮、経静脈栄養関連肝障害などの合併症が生じる。これらを回避するには早期経腸栄養への移行が鍵となるが、腸管順応の機序は未だ不明である。一方、成長ホルモン分泌促進作用を有する消化管ホルモンであるグレリン(Ghrelin)は、生体内組織の修復・成長に関わる様々な生理作用を発揮するペプチドである。そこで、グレリンが腸管粘膜萎縮予防と残存腸管の順応にどのように作用するかを検討した。今回の研究で、グレリンの腸管粘膜萎縮予防や腸管順応への効果的な作用が示唆されたため、今後さらなる研究を重ね、臨床応用へと繋げていけると考えている。

研究成果の概要(英文)：We prepared long-term fasted parenteral nutrition model rats and reproduced atrophy of intestinal mucosa by long-term fasting. Subsequently, ghrelin was administered to this model rat, and the effect on intestinal atrophy was examined. As a result, the atrophy of the villi and crypt depth in the jejunum was alleviated, and it was judged that it had an effective action on atrophy of the small intestine mucosa. Next, in order to reproduce short bowel syndrome and examine the effect of ghrelin on intestinal adaptation after intestinal resection, an 80% short bowel model rat was prepared and administered with ghrelin. As a result, although there was a result that ghrelin administration suggested the intestinal adaptation promotion of the remaining intestinal tract, the mechanism of action, the specific optimal administration timing, and the examination of dosage amount have not been reached, and further studies are needed in the future.

研究分野：小児外科

キーワード：大量小腸切除 短腸症候群 長期絶食 腸管萎縮 Acyl-ghrelin 腸管順応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

絶食は、病態や術前術後において治療の一環であり、経静脈栄養の発展により長期間の絶食が可能となった。しかしながら、長期絶食は腸管粘膜の萎縮をもたらし、また経静脈栄養により QOL の低下や、カテーテル関連敗血症、経静脈栄養関連肝障害など種々の合併症を生じうる。特に小児期中腸軸捻転や壊死性腸炎などが原因で短腸症候群になった患児らは、長期の絶食・経静脈栄養管理を余儀なくされる。国内で 1 歳未満発症の短腸症候群は年間 200～300 例程度いると推測され、経静脈栄養関連合併症の 1 つである静脈栄養関連肝障害を新生時期に発症した短腸症候群の 50%はこの肝障害により死亡するとの報告がある。

2. 研究の目的

小児短腸症候群は、高度な栄養吸収障害や経静脈栄養関連合併症により常に生命が脅かされる。かれらの長期生存には経静脈栄養からの早期離脱、経腸栄養への移行が重要であり、そのためには、絶食によって生じる腸管粘膜萎縮を予防し、さらに残存腸管の効果的な順応が不可欠である。しかしながら、腸管順応の機序は未だ不明である。一方、成長ホルモン分泌促進作用を有する消化管ホルモンであるグレリンは、生体内組織の修復・成長に関わる様々な生理作用を発揮するペプチドである。本研究では、長期絶食におけるグレリンの作用を明らかにし、より効果的な腸管順応管理法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、長期絶食経静脈栄養による腸管粘膜の萎縮に対し、グレリンが消化管に与える影響を検討し、腸管順応を誘導する新たな術後管理方法の確立を目的とする。まず、ラットに中心静脈カテーテルを留置し、長期絶食経静脈栄養モデルを作成し、グレリン投与が小腸粘膜萎縮に与える影響について検討する。続いて、短腸症候群を再現するため、80%小腸切除と中心静脈カテーテル留置を行い、大量腸管切除後長期絶食経静脈栄養モデルを作成し、グレリン投与が残存腸管の腸管順応にどのように作用するかを検討する。これらの結果をふまえ、グレリン補充療法について至適量、至適時期を検討し、腸管順応における新たな術後管理法を開発する。

4. 研究成果

まず、長期絶食経静脈栄養モデルラット作成し、長期絶食による腸管粘膜の萎縮を再現した。続いて、このモデルラットにグレリンを投与し、腸管粘膜の萎縮にどのような作用があるかを検討した。その結果、空腸の絨毛や陰窩深の萎縮の軽減がみられ、小腸粘膜萎縮に対し効果的な作用があると判断した。次に、短腸症候群を再現し、腸管切除後の腸管順応におけるグレリンの作用を検討するため、80%短腸モデルラットを作成し、グレリン投与をおこなった。その結果、グレリン投与が残存腸管の腸管順応促進を示唆する結果はあったものの、作用機序や具体的な至適投与時期、投与量の検討までは至らず、今後さらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

1. Mukai Motoi, Kaji Tatsuru, Masuya Ryuta, Yamada Koji, Sugita Koshiro, Moriguchi Tomoe, Onishi Shun, Yamada Waka, Kawano Takafumi, Machigashira Seiro, Nakame Kazuhiko, Takamatsu Hideo, Ieiri Satoshi, Long-term outcomes of surgery for choledochal cysts:

a single-institution study focusing on follow-up and late complications, *Surgery Today*, 48巻、2018、835～840 査読有り DOI:10.1007/s00595-018-1660-9

2. Onishi Shun, Kaji Tatsuru, Yamada Waka, Nakame Kazuhiko, Machigashira Seiro, Kawano Masato, Yano Keisuke, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Masuya Ryuta, Kawano Takafumi, Mukai Motoi, Hamada Taiji, Souda Masakazu, Yoshioka Takako, Tanimoto Akihide, Ieiri Satoshi, Ghrelin stimulates intestinal adaptation following massive small bowel resection in parenterally fed rats, *Peptides*, 106巻、2018、59～67 査読有り DOI: 10.1016/j.peptides.2018.06.009
3. Onishi Shun, Kaji Tatsuru, Machigashira Seiro, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Nakame Kazuhiko, Kawano Masato, Yano Keisuke, Yamada Koji, Kawano Takafumi, Mukai Motoi, Yoshioka Takako, Tanimoto Akihide, Ieiri Satoshi, The effect of intravenous lipid emulsions and mucosal adaptation following massive bowel Resection, *Journal of Pediatric Surgery*, 53巻、2018、2444～2448 査読有り DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.019resection
4. Kaji Tatsuru, Nakame Kazuhiko, Machigashira Seiro, Kawano Takafumi, Masuya Ryuta, Yamada Waka, Yamada Koji, Onishi Shun, Moriguchi Tomoe, Sugita Koshiro, Mukai Motoi, Ieiri Satoshi, Predictors of a successful outcome for infants with short bowel syndrome: a 30-year single institution Experience, *Surgery Today*, 47巻、2017、1391～1396 査読有り DOI:10.1007/s00595-017-1534-6
5. Suzuhigashi Masaya, Kaji Tatsuru, Noguchi Hiroyuki, Muto Mitsuru, Goto Michiko, Mukai Motoi, Nakame Kazuhiko, Kawano Takafumi, Yamada Waka, Yamada Koji, Onishi Shun, Ieiri Satoshi, Current characteristics and management of congenital esophageal stenosis: 40 consecutive cases from a multicenter study in the Kyushu area of Japan, *Pediatric Surgery International*, 33巻、2017、1035～1040 査読有り DOI:10.1007/s00383-017-4133-0
6. Ikee Takamasa, Onishi Shun, Mukai Motoi, Kawano Takafumi, Sugita Koshiro, Moriguchi Tomoe, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Machigashira Seiro, Nakame Kazuhiko, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi, A comparison of the characteristics and precision of needle driving for right-handed pediatric surgeons between right and left driving using a model of infant laparoscopic diaphragmatic hernia repair, *Pediatric Surgery International*、33巻、2017、1103～1108 査読有り DOI:10.1007/s00383-017-4144-x
7. Onishi Shun, Nakame Kazuhiko, Kaji Tatsuru, Kawano Masato, Moriguchi Tomoe, Sugita Koshiro, Yano Keisuke, Nomura Mioko, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Kawano Takafumi, Machigashira Seiro, Mukai Motoi, Ieiri Satoshi, The bowel function and quality of life of Hirschsprung disease patients who have reached 18 years of age or older? the long-term outcomes after undergoing the transabdominal soave procedure, *Journal of Pediatric Surgery*, 52巻、2017、2001～2005 査読有り DOI:10.1016/j.jpedsurg.2017.08.036
8. Machigashira Seiro, Kaji Tatsuru, Onishi Shun, Yamada Waka, Yano Keisuke, Yamada Koji, Masuya Ryuta, Kawano Takafumi, Nakame Kazuhiko, Mukai Motoi, Ieiri Satoshi, The protective effect of fish oil lipid emulsions on intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short-bowel syndrome, *Pediatric Surgery International*,

34巻、2017、203～209 査読有り DOI: 10.1007/s00383-017-4190-4

9. Yamada W, Kaji T, Onishi S, Nakame K, Yamada K, Kawano T, Mukai M, Souda M, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S, Ghrelin improves intestinal mucosal atrophy during parenteral nutrition: An experimental study., Journal of pediatric surgery, 51 巻、2016、2039-2043 査読有り doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.035
10. Kaji T, Kawano T, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Nakame K, Mukai M, Ieiri S, Takamatsu H, The changing profile of safe techniques for the insertion of a central venous catheter in pediatric patients - improvement in the outcome with the experiences of 500 insertions in a single institution, Journal of pediatric surgery, 51 巻、2016、2044-2047 査読有り doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.037
11. Onishi S, Kaji T, Yamada W, Nakame K, Moriguchi T, Sugita K, Yamada K, Kawano T, Mukai M, Souda M, Yamada S, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S, The administration of ghrelin improved hepatocellular injury following parenteral feeding in a rat model of short bowel syndrome., Pediatric surgery international, 32 巻、2016、1165-1171 査読有り DOI 10.1007/s00383-016-3975-1

〔学会発表〕(計8件)

1. Yano K, Kawano T, Nonaka Y, Onishi S, Kawano M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S, Left Thoracoscopic Approach for a Bronchogenic Cyst Originating from the Lower Esophagus, IPEG, 2018
2. Onishi S, Nakame K, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Mukai M, Kaji T, Ieiri S, Strategy of Neonatal Airway Obstruction with Team Medical Care, The Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, 2018
3. 加治 建, 大西 峻, 村上雅一, 川野正人, 矢野圭輔, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 町頭成郎, 中目和彦, 向井 基, 家入里志, 短腸症候群の予後改善に向けたトランスレーショナルリサーチ - 研究から臨床への適応拡大をめざして - Translational research to improve the prognosis for the patients with short bowel, 第55回日本小児外科学会学術集会, 2018
4. 町頭 成郎, 加治 建, 矢野圭輔, 川野正人, 大西 峻, 山田耕嗣, 山田和歌, 榎屋隆太, 川野孝文, 中目和彦, 向井 基, 家入里志, 短腸症候群モデルラットを用いた腸管不全合併肝障害(IFALD)に対する 3系脂肪乳剤の肝障害予防効果の検討, 第55回日本小児外科学会学術集会, 2018
5. 大西 峻, 加治 建, 町頭 成郎, 山田 和歌, 川野 正人, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 榎屋 隆太, 川野 孝文, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 短腸症候群における残存腸管順応と肝障害に対するグレリンの治療効果 モデルラットを用いた新たな治療法の開発, 第118回日本外科学会定期学術集会, 2018
6. Kaji T, Nakajo A, Nakame K, Machigashira S, Kawano T, Masuya R, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Moriguchi T, Sugita K, Mukai M, Natsugoe S, Ieiri S, An optimal surgical strategy and management for pediatric thyroid cancer: The results from over 30 years at a single institution., Annal meeting of the 50th Annual Scientific Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons, 2017

7. Kaji T、Kawano T、Yamada W、Yamada K、Onishi S、Nakame K、Mukai M、Ieiri S、
Changing Profile of Safe Techniques for Inserting a Central Venous Catheter in
Pediatric Patients - Improvement in Outcomes with the Experience of 500 Insertions
in a Single Institution.、Annual Meeting of the 49th Pacific Association of Pediatric
Surgeons、2016
8. Kaji T、Nakame K、Kawano T、Yamada W、Yamada K、Onishi S、Mukai M、Ieiri S、
Evaluation of predictors of successful outcome for patients with short bowel syndrome
- A 30-year single institution experience -、World Federation of Associations of
Pediatric Surgeons、2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：家入 里志
ローマ字氏名：IEIRI, Satoshi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：教授
研究者番号(8桁)：00363359

研究分担者氏名：加治 建
ローマ字氏名：KAJI, Tatsuru
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：特例教授
研究者番号(8桁)：50315420

研究分担者氏名：向井 基
ローマ字氏名：MUKAI, Motoi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：准教授
研究者番号（8桁）：80468024

研究分担者氏名：中目 和彦
ローマ字氏名：NAKAME, Kazuhiko
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：講師
研究者番号（8桁）：70448570

研究分担者氏名：川野 孝文
ローマ字氏名：KAWANO, Takafumi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学総合研究科
職名：客員研究員
研究者番号（8桁）：40457651

研究分担者氏名：山田 耕嗣
ローマ字氏名：YAMADA, Koji
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：特任助教
研究者番号（8桁）：80528042

研究分担者氏名：大西 峻
ローマ字氏名：ONISHI, Shun
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：特任助教
研究者番号（8桁）：10614638

研究分担者氏名：谷本 昭英
ローマ字氏名：TANIMOTO, Akihide
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：教授
研究者番号（8桁）：10217151

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。