

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09653

研究課題名(和文) 腸内細菌叢がCOPD患者の痩せ・気腫性肺病変進行に及ぼす影響とその機序の検討

研究課題名(英文) Investigation of the effect of gut microbiota on body weight loss and emphysematous lung destruction in COPD patients

研究代表者

黄瀬 大輔 (Kinose, Daisuke)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：50572418

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)では呼吸に費やすエネルギーが増加しており、体重が減少する。健常人において腸内細菌は体重増加と関連することが示されている。本研究ではCOPD患者において、腸内細菌と体重との関連を検討した。また、気管支分岐における内腔の縮小率を表す指標Dを新たに確立した。このDはCOPD患者の肺機能、呼吸エネルギー効率と関連するものであることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

COPDにおける体重減少は予後不良因子の一つである。このため、体重減少を抑制することが重要であるが、現在までのところ、その原因のすべてが明らかになっているわけではない。本研究では、腸内細菌、気管支の形態が体重減少に関連しているかを検討した。今後も体重減少に関連する因子の探索を継続する予定である。

研究成果の概要(英文)：Some patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) show body weight loss. This is partially caused by high respiratory work load, but other factors may be involved in it as well. Gut microbiota is known to be associated with increased body weight in non-COPD subjects. In this investigation, we have analyzed the effect of gut microbiota on body weight in COPD patients. In addition, we have established a new index representing reduction of cross-sectional area of airways at bifurcation. We showed that this index was associated with lung function measurements in COPD patients.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 体重減少 腸内細菌叢

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) では、気腫性肺病変と気道病変が様々な割合で存在し、呼吸困難、咳、痰といった症状に伴い、日常生活の制限をきたす。COPD では呼吸のために消費されるエネルギーが増大しているのに対して、エネルギー摂取量が相対的に少なく、その結果、体重が減少する。この体重の減少は気腫性肺病変の形成と関連しており、気腫性肺病変の進行により、さらに呼吸エネルギーが増大し、体重が減少するという悪循環に陥ると考えられる。実際、体重減少は COPD における予後子の一つとして知られており、その予防、進行の抑制が重要である。体重減少や気腫性肺病変の程度は COPD 患者毎にさまざまであり、その進行の機序について十分には明らかにされていない。

腸内細菌叢の構成の違いが健常人における体重の変化に影響することが明らかになっていた。その機序として、食物繊維の腸内細菌による短鎖脂肪酸への分解、全身炎症への影響が考えられていた。

そこで、我々は COPD 患者の体重減少とそれに伴う気腫性肺病変の進行に腸内細菌叢が関与しているのではないかと仮説を立て、本研究を行うこととした。

2. 研究の目的

COPD 患者の腸内細菌叢を分析し、CT 画像を用いて定量する気腫性病変の重症度や痩せとの関連を解析すること、COPD 患者の血清マーカー、短鎖脂肪酸量を測定し、腸内細菌叢が痩せや肺気腫進行にかかわる機序を明らかにすること、を本研究の目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 滋賀医科大学病院呼吸器内科の外来通院中の COPD 患者で、研究参加に同意を得られた症例より、体重、体組成、肺機能検査、CT 画像、血清といったデータ、サンプルを収集する。
- (2) 同時に収集した大便から DNA を抽出し、腸内細菌叢解析を行う。
- (3) CT 画像を用いて、気腫性肺病変の程度をコンピューターによって定量する。
- (4) 血清を用いて、血清マーカー、短鎖脂肪酸を測定する。
- (5) 腸内細菌叢と、体重、体組成、気腫性肺病変、血清マーカー、短鎖脂肪酸との関連を検討する。

4. 研究成果

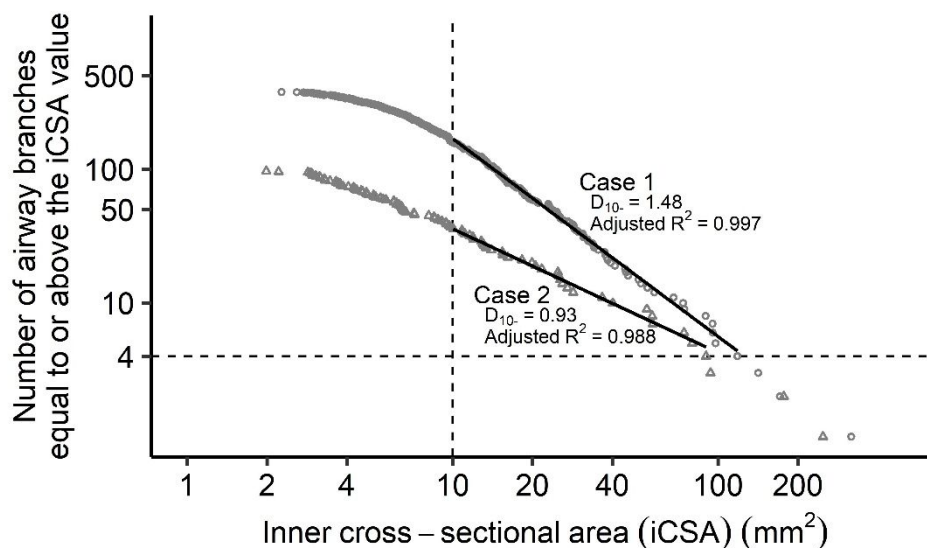
- (1) COPD における腸内細菌叢と体重、気腫性肺病変の関連についての検討

本研究参加者の年齢中央値は 76.0 歳、body mass index の中央値は 23.5kg/m² であった。VIDA 社の Apollo ソフトウェアを用いて胸部 CT 画像における気腫性肺病変の程度を Low attenuation volume% として測定を行った。その中央値は 7.8% であった。

既に腸内細菌叢の測定を完了しており、今後、最終解析および成果公表を行う予定である。

- (2) COPD の気道のフラクタル性と肺機能との関連についての検討

本研究において COPD 患者から収集した CT 画像を用いて、気腫性病変とともに気道病変の測定も行った。その過程において、気道の分岐時に内腔がどのように縮小していくかを示す新たな指標 D を確立した (下図)。



この D は気管支のフラクタル性と関連している指標であり、COPD 患者における一秒量など気道狭窄に関連する肺機能の測定値と関連することがわかった。また、この指標は Hess-Murray の法則と関連したものであり、呼吸におけるエネルギー効率と関連していることが分かった。Hess-Murray の法則が実際に肺病変と関連することについての検討は、本研究が初である。この成果につき、学会、誌上での発表を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kinose Daisuke, Ogawa Emiko, Kawashima Satoru, Matsuo-Kashiwagi Yumiko, Yukimura-Seto Ruriko, Yamazaki Akio, Yoshihashi Saiko, Hirayama Yoko, Nakano Yasutaka	4. 巻 128
2. 論文標題 An index of the fractal characteristic of an airway tree is associated with airflow limitations and future body mass index reduction in COPD patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physiology	6. 最初と最後の頁 1280 ~ 1286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00461.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Daisuke Kinose
2. 発表標題 Fractal Dimension of Airway Measurements in HRCT Images of COPD Patients and Their Association with Lung Functions
3. 学会等名 American Thoracic Society（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satoru Kawashima
2. 発表標題 Inter-operator variabilities of airway indices in MDCT images of COPD patients
3. 学会等名 Asian Pacific Society of Respiriology（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黄瀬 大輔
2. 発表標題 気管支内腔断面積のDの数学的意義の検討
3. 学会等名 日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Kinose
2. 発表標題 D of Inner Cross-Sectional Area of Airway Branches in COPD Patients
3. 学会等名 American Thoracic Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中野 恭幸 (Nakano Yasutaka) (00362377)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	小川 恵美子 (Ogawa Emiko) (00378671)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	
研究分担者	今枝 広丞 (Imaeda Hirotsugu) (20623317)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	
研究分担者	安藤 朗 (Andoh Akira) (90252395)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	