

令和 3 年 8 月 20 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10180

研究課題名(和文)重症壊死性腸炎に対する希少糖生理作用の解明と新規予防的治療方法への展開

研究課題名(英文)The elucidation of the physiologic function of rare sugar and the exploitation of prophylactic drug for necrotizing enterocolitis

研究代表者

下野 隆一 (Shimono, Ryuichi)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：60404521

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)：ラットをsham群と空腸-回腸を70%切除する群とに分類した。さらにそれぞれに対してGuar Gum (PHGG)を投与する群を作成した。この4群について腸管粘膜障害とGuar Gumによる粘膜障害について検討した。結果：短腸症候群ラットを用いても実験にて70%切除した群はsham群と比較して有意に吻合部付近の炎症による粘膜脱落所見が残存していた。またGuar Gum投与群ではこの炎症所見が有意に軽減した。それに応じて腸内細菌叢の是正と短鎖脂肪酸の増加傾向が見られたため、Guar Gumの抗炎症効果が腸内細菌叢を介しての変化であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究に使用した水溶性食物繊維Guar Gum (PHGG)はすでに市販されており、希少糖と同様に抗炎症作用による細胞保護作用があることが分かった。薬剤ではないため、短腸症候群のみならず、炎症性腸疾患にも応用がしやすいと思われた。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether PHGG ameliorates small intestinal mucosal damage and alters the intestinal microbiota using a rat small bowel resection (SBR) model. Sprague Dawley rats were divided into sham operation (Sham), Sham/PHGG, SBR, and SBR/PHGG groups. On day 21, all rats were euthanized. To assess small intestinal mucosal damage, the degeneration rate was morphometrically evaluated and immunohistochemically examined using anti-CD45 antibodies. Analyses of fecal microbiota using 16S rRNA and short-chain fatty acid production were also performed. The mucosal degeneration rate was significantly higher in the SBR group than in the Sham or SBR/PHGG groups. The number of CD45-positive cells was significantly higher in the SBR group than in the Sham, Sham/PHGG, or SBR/PHGG groups. PHGG administration alleviated small intestinal mucosal damage which could be associated with modulation of the intestinal microbiota.

研究分野：短腸症候群

キーワード：壊死性腸炎 短腸症候群 栄養障害 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

新生児外科疾患に於いて未だ治療困難な疾患は壊死性腸炎 (NEC: Necrotizing Entero-Colitis) 短腸症候群 (SBS: Small Bowel Syndrome) などの消化管機能不全症候群であり、これらの疾患は消化管が長期間使用できないため栄養障害やそれに付随する肝機能障害 (IFALD: Intestinal Failure Associated Liver Dysfunction) を起こし、生命予後のみならず成長障害も引き起こす。特に NEC は低出生体重児に多く発症し、腸粘膜の虚血性壊死を主病変とする疾患であり、新生児集中治療室における患児の 1~5% に発症する。NEC の発生原因として腸管粘膜の未熟性、酸素障害、腸内細菌叢の異常や虚血再還流傷害、人工乳投与などの関連が疑われているが、その真のメカニズムについては十分解明されていない。

一方、希少糖は当大学 (香川大学希少糖研究センター) で分離・精製され、その物質活性について長年研究が続けられている。希少糖は自然界には微量にしか存在しない単糖であり、その種類は 50 種類以上と多い。希少糖研究が進むにつれ、様々な生理機能が解明され、各種の病態に影響を及ぼすことが近年わかってきた。また、水溶性 Guar Gum (PHGG) は水溶性食物繊維であり、腸管粘膜に対して様々な保護作用することが知られており、希少糖と同様に腸管粘膜保護作用が期待できる。

2. 研究の目的

希少糖を実験に用いる前実験として PHGG が短腸症候群にどのように影響を与えるかを検証した。実験モデルとしてラットにて 70% 小腸切除の単調モデルを作成し、sham 群と PHGG 投与群とで腸粘膜と細菌叢にどのような影響が出るか、を検証した。

3. 研究の方法

短腸症候群ラットモデルの作成: 短腸症候群ラットモデルを作成することから本実験はスタートした。20 生日のラットを用いた。ラットを開腹の後、腸管を切断し、そのまま吻合、腹壁を閉腹するいわゆる sham 群と空腸-回腸を 70% 切除後、腸管を端々吻合する群 (SBS 群) とに分類した。さらにそれぞれに対して細胞保護作用のある Guar Gum を投与する群を作成した (sham 群 5 例、sham/PHGG 群 4 例、SBS 群 5 例、SBS/PHGG 群 6 例)。この 4 群について本年は腸管粘膜障害と Guar Gum による粘膜障害とその修復作用について検討した。

検討項目は腸管障害と PHGG による修復作用を病理組織 (HE, CD45)、短鎖脂肪酸 (SCFA: アセチル酸、ブチル酸、プロピオン酸)、腸内細菌叢の変化 (16s rRNA を次世代型シーケンサーにて解析) を検証した。

4. 研究成果

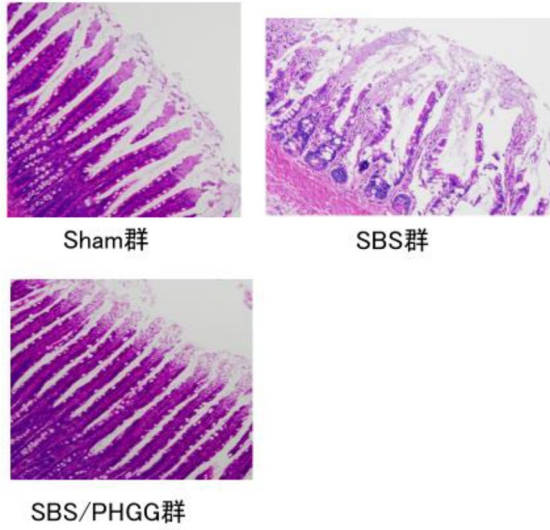
PHGG による炎症性変化の修復: 炎症性変化は SBS 群の腸管吻合部を中心に病理組織上 (HE, CD45、各染色) 絨毛の脱落、および炎症性細胞の侵入がみられたが、SBS/PHGG 群では有意に修復されていた (図 1)。

PHGG による SCFA の変化: SBR/PHGG 群では SBS 群と比較して SCFA はアセチル酸、ブチル酸、プロピオン酸とも増加傾向にあった (図 2)。

PHGG による腸内細菌叢の変化: PCoA 分析では SBR/PHGG 群では SBS 群と比較して sham 群と同等に細菌分布を示し、有意な菌叢増加は Lactobacillaceae であった。

PHGG が SBS モデルに起こった炎症に対して抗炎症効果を示したが、これは短鎖脂肪酸を誘導する腸内細菌叢の変化を介している可能性があるものと思われた。

☒ 1



☒ 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11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 Fukahori Suguru, Japanese Pediatric Impedance Working Group (Japanese-PIG), Kawahara Hisayoshi, Oyama Takanori, Saito Takeshi, Shimono Ryuichi, Tanaka Aya, Noda Takuo, Hatori Reiko, Fujino Junko, Yagi Minoru	4. 巻 50
2. 論文標題 Correction to: Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 672 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01892-9	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 -

1. 著者名 Muto Mitsuru, Sugita Koshiro, Ibara Satoshi, Masuya Ryuta, Matuskubo Makoto, Kawano Takafumi, Saruwatari Yumiko, Machigashira Seiro, Sakamoto Koichi, Nakame Kazuhiko, Shinyama Shin, Torikai Motofumi, Hayashida Yoshihiro, Mukai Motoi, Ikee Takamasa, Shimono Ryuichi, Noguchi Hiroyuki, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Discrepancy between the survival rate and neuropsychological development in postsurgical extremely low-birth-weight infants: a retrospective study over two decades at a single institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04825-7	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 -

1. 著者名 Fujii Takayuki, Shimono Ryuichi, Tanaka Aya, Katami Hiroto	4. 巻 2019
2. 論文標題 A Case of Suspected Adverse Reactions to Sirolimus in the Treatment of Generalized Lymphatic Anomaly	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/3101357	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 -

1. 著者名 Fukahori Suguru, Japanese Pediatric Impedance Working Group (Japanese-PIG), Kawahara Hisayoshi, Oyama Takanori, Saito Takeshi, Shimono Ryuichi, Tanaka Aya, Noda Takuo, Hatori Reiko, Fujino Junko, Yagi Minoru	4. 巻 50
2. 論文標題 Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 664 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01833-6	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 -

1. 著者名 Fujii Takayuki, Tanaka Aya, Katami Hiroto, Shimono Ryuichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Usefulness of the pediatric appendicitis score for assessing the severity of acute appendicitis in children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 70 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14032	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 -

1. 著者名 Fukahori Suguru, Japanese Pediatric Impedance Working Group (Japanese-PIG), Kawahara Hisayoshi, Oyama Takanori, Saito Takeshi, Shimono Ryuichi, Tanaka Aya, Noda Takuo, Hatori Reiko, Fujino Junko, Yagi Minoru	4. 巻 50
2. 論文標題 Correction to: Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 672 ~ 672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-019-01892-9	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 -

1. 著者名 Fujihara Ryuji, Chiba Yoichi, Nakagawa Toshitaka, Murakami Ryuta, Matsumoto Koichi, Kawauchi Machi, Fujii Takayuki, Shimono Ryuichi, Yamamoto Tetsuji, Ueno Masaki	4. 巻 81
2. 論文標題 Histomorphometry of ectopic mineralization using undecalcified frozen bone sections	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microscopy Research and Technique	6. 最初と最後の頁 1318 ~ 1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jemt.23140	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 -

1. 著者名 久保裕之、下野隆一	4. 巻 50
2. 論文標題 【小児救急最新の知識-小児外科と小児救急】 小児腹部外傷と手術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 696-701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 臼井規朗、岡本晋弥、上原秀一郎、小笠原有紀、古賀寛之、佐々木隆士、寺脇幹、照井慶太、藤代準、藤野明浩、文野誠久、古村眞、平原憲道、岡本竜弥、富田紘史、藤雄木亨真、渡辺栄一郎、米倉竹夫、家人里志、伊勢一哉、佐々木英之、下野隆一、高安肇、尾藤祐子、宮田裕章、江角元史郎、日本小児外科学会NCD連絡委員会	4. 巻 54
2. 論文標題 National Clinical Database(小児外科領域)Annual Report 2013-2014	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本小児外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 113-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Fujii Takayuki, Chiba Yoichi, Nakayama-Imaohji Haruyuki, Onishi Shun, Tanaka Aya, Katami Hiroto, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi, Miki Takanori, Ueno Masaki, Kuwahara Tomomi, Shimono Ryuichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Partially hydrolyzed guar gum alleviates small intestinal mucosal damage after massive small bowel resection along with changes in the intestinal microbiota	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 2514 ~ 2519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2019.08.048	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 -

1. 著者名 Kawano Takafumi, Hosomichi Kazuyoshi, Inoue Ituro, Shimono Ryuichi, Onishi Shun, Nakame Kazuhiko, Kaji Tatsuru, Matsufuji Hiroshi, Ieiri Satoshi	4. 巻 33
2. 論文標題 Identification of a novel variant of the RET proto-oncogene in a novel family with Hirschsprung ' s disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1041 ~ 1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-017-4134-z	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 -

1. 著者名 Kondo Sonoko, Mori Hirohito, Nishiyama Noriko, Kondo Takeo, Shimono Ryuichi, Okada Hitoshi, Kusaka Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Case of pediatric traditional serrated adenoma resected via endoscopic submucosal dissection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 4462 ~ 4462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v23.i24.4462	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 -

1. 著者名 Tanaka Aya, Nakayama-Imaohji Haruyuki, Shimono Ryuichi, Suzuki Motoo, Fujii Takayuki, Kubo Hiroyuki, Yasuda Saneyuki, Koyano Kousuke, Nakamura Shinji, Katsuki Naomi, Kuwahara Tomomi	4. 巻 65
2. 論文標題 Nutritional Benefit of Recycling of Bowel Content in an Infant With Short Bowel Syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition	6. 最初と最後の頁 e75 ~ e76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MPG.0000000000001630	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 下野隆一、田中 彩、藤井喬之、形見祐人、
2. 発表標題 今後の小児外科専門医・指導医育成、どうなるのか?:本音で皆で話し合おう!! 当地域での小児外科医育成の課題と改善プランニング
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 彩、藤井喬之、形見祐人、下野隆一
2. 発表標題 ヒルシスプルング病関連下痢症における腸内細菌叢の検討
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井喬之, 田中 彩, 形見祐人, 下野隆一
2. 発表標題 American Association for the Surgery of Trauma Appendicitis Severity Gradeの小児急性虫垂炎の重症度評価への適用
3. 学会等名 第57回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井喬之, 田中 彩, 形見祐人, 下野隆一
2. 発表標題 Pediatric Appendicitis Score を用いた小児 複雑性虫垂炎の予測
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 彩, 藤井喬之, 形見祐人, 下野隆一
2. 発表標題 新生児腸管不全症例における遠位側腸管への注入療法の考察
3. 学会等名 第58回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井 喬之, 田中 彩, 形見 祐人, 今大路 治之, 桑原 知己, 上野 正樹, 大西 峻, 加治 健, 家入 里志, 下野 隆一
2. 発表標題 短腸症候群モデルにおけるグアーガムの腸管上皮保護作用と腸内細菌叢との関連
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会抄録集
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Fujii, Yoichi Chibab, Haruyuki Nakayama-Imahjic, Shun Onishid, Aya Tanakaa, Hiroto Katamia, Tatsuru Kajid, Satoshi Ieirid, Takanori Mikie, Masaki Uenob, Tomomi Kuwaharac, Ryuichi Shimono
2. 発表標題 Partially hydrolyzed guar gum improves small intestinal mucosal damage after massive small bowel resection along with the change of intestinal microbiota
3. 学会等名 52nd nnuual Scientific Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takayuki Fujii, Aya Tanaka, Hiroto Katami, Ryuichi Shimono
2. 発表標題 The Usefulness of Pediatric Appendicitis Score for the Assessment of Severity of Acute Appendicitis in Children
3. 学会等名 25th Asian Association of Pediatric Surgeons Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井 喬之, 下野 隆一, 田中 彩, 形見 祐人, 井上 杏海, 丸尾 菜奈, 新居 広一郎, 岩城 拓磨, 岩瀬 孝志, 岡田 仁
2. 発表標題 両側胸水を併発した難治性リンパ管腫症の1例
3. 学会等名 日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤 園子, 井上 杏海, 川本 昌平, 近藤 健夫, 岡田 仁, 田中 彩, 下野 隆一, 日下 隆
2. 発表標題 食道内圧検査と24時間pH/多チャンネルインピーダンスモニタリングを鑑別に用いたrumination syndromeの1女児例
3. 学会等名 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中 彩, 下野 隆一, 藤井 喬之, 形見 祐人
2. 発表標題 食道閉鎖症術後における24時間食道インピーダンスpHモニタリングの評価
3. 学会等名 日本小児栄養消化器肝臓学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Tomoaki Taguchi, Hiroshi Matsufuji, Satoshi Ieiri	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature Singapore Pte LTD	5. 総ページ数 292
3. 書名 Hirschsprung's Disease and Allied Disorders	

1. 著者名 真部 淳, 松藤 凡, 小林 京子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 380
3. 書名 病態・治療論 [14] 小児疾患	

1. 著者名 日本小児栄養消化器肝臓学会	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 509
3. 書名 小児臨床栄養学	

〔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	藤井 喬之 (Fujii Takayuki) (00746696)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	田中 彩(西村彩) (Tanaka Aya) (30459200)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	形見 祐人 (Katami Hiroto) (50791224)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	
研究分担者	加治 建 (Kaji Tatsuru) (50315420)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任教授 (17701)	
研究分担者	家入 里志 (Ieiri Satoshi) (00363359)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関