

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16262

研究課題名(和文) 短腸症候群腸内フローラと消化管ホルモン動態の相関解明に基づくIFALD予防法開発

研究課題名(英文) Investigation for intestinal microbiome and gut hormone of short bowel syndrome

研究代表者

大西 峻 (Onishi, Shun)

鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教

研究者番号：10614638

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)：静脈栄養の発達により短腸症候群を含む腸管不全症患者の予後は著しく改善したが、カテーテル関連血流感染症や代謝性合併症などが問題となっている。中でも腸管不全合併肝障害(IFALD)は致命的合併症の一つで、IFALDの治療として腸管延長術などの外科的介入や 3系脂肪酸製剤の効果が報告されているが、病態メカニズムの全容解明には至っていない。本研究では、短腸症候群モデルラットにおいて 3系脂肪酸が腸管順応を促進することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の内容は成人において長期絶食を余儀なくされた患者におけるPNALDや腸管絨毛の委縮の予防、上腸間膜動脈症候群や外傷によって短腸症候群となった患者についても応用が可能であり、対象となる患者数は潜在的に非常に多いと考える。

小児・成人の幅広い分野において管理に難渋する疾患である大量腸管切除後の腸管順応およびIFALDの予防における新たな術後管理の確立に向けた第一歩であり、社会的な意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：Intestinal failure including short bowel syndrome is one of the challenging situation in pediatric surgery field. Intestinal failure associated liver disease (IFALD) is the critical complication. Development of total parenteral nutrition and operative management improve the survival rate, however, the mechanism of IFALD is not unveiled. We evaluated the mechanism of IFALD and effect of administration of omega-3 fatty acid. The main results of this research are as followed; 1) administration of omega-3 fatty acid accelerate intestinal adaptation; 2) administration of omega-3 fatty acid prevent IFALD.

研究分野：小児外科

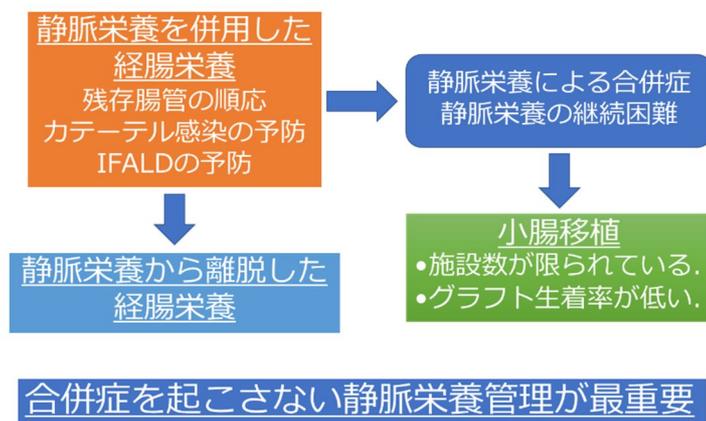
キーワード：短腸症候群 消化管ホルモン 腸内フローラ 脂肪酸 小児外科

## 1. 研究開始当初の背景

腸管不全合併肝障害(IFALD)は短腸症候群を含む腸管不全の致死かつ重大な合併症である。その病態には静脈栄養だけでなく、短腸症候群に伴う腸内フローラの異常や腸管の内分泌、代謝機能などが深く関与すると考えられている。IFALD が進行し、不可逆的肝不全を来たした場合には肝臓・小腸移植および多臓器移植によってしか救命できない。当科の経験でも、短腸症候群患児において IFALD を発症した患児では累積生存率が優位に低下している。IFALD 発症の予防は短腸症候群の治療における最重要課題であり、長期生存のためには経静脈栄養から経腸栄養への移行が極めて重要である。そのためにはまず、肝障害を起こさない安定した静脈栄養および残存腸管を最大限活用するための腸管順応が不可欠である。

近年、次世代シーケンサーの登場により腸内フローラの網羅的解析が可能になった。腸内フローラは食事や患児の状態により変動し、短腸症候群患児においても健常児と比べてフローラを構成する細菌種の多様性が失われ、成長障害をきたすことが報告されている。PNALD に対する影響も報告されており、腸内フローラの改善は IFALD の予防にも関わると考えられる。また研究代表者の所属する研究グループでは大量腸管切除と消化管ホルモンの関連について研究を行ってきた。その中で glucagon-like peptide-2(GLP-2)およびグレリンが大量腸管切除モデルラットにおいては術後に大きく変動し、さらにそれらの投与が腸管順応を促進し、肝障害を予防することを報告してきた。神経因性食思不振症モデルラットにおける腸内フローラと消化管ホルモンの関連は報告されているが、小児短腸症候群の腸内フローラと消化管ホルモンの関連に言及している報告はない。

## 腸管不全に対する治療戦略



## 2. 研究の目的

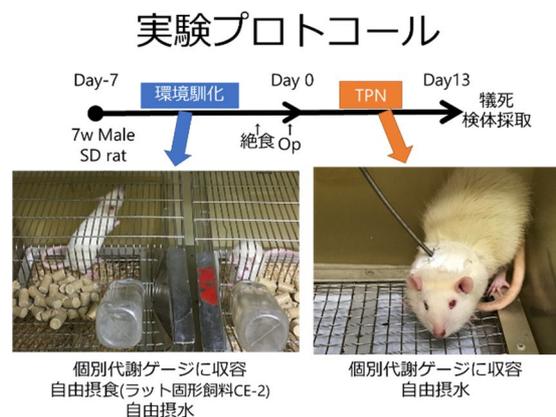
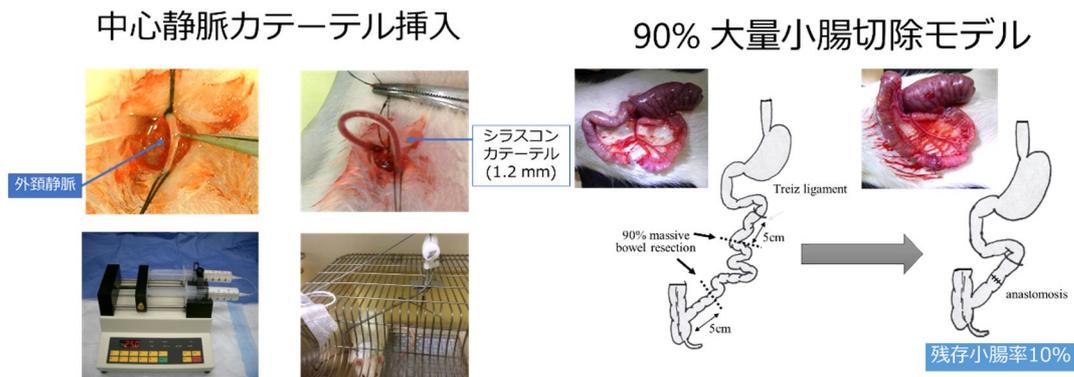
本研究では長期絶食・経静脈栄養モデルおよび大量腸管切除・経静脈栄養モデルラットを作成し、病態における腸内フローラと消化管ホルモンの関連を検討し、新たな術後管理方法の確立を目的とする。具体的には、

- (1)長期絶食・経静脈栄養管理を動物モデルで確立し、TPNによる腸内フローラの細菌種および多様性の変化と、それが腸管粘膜の萎縮や肝障害に与える影響を明らかにする。
- (2)大量腸管切除・術後絶食経静脈栄養管理を動物モデルで確立し、術後の腸内フローラの細菌種および多様性の変化と、それが腸管順応やIFALDに与える影響を明らかにする。
- (3)それぞれのラットモデルに対する消化管ホルモン投与および 3 脂肪酸が腸内フローラに与える影響についての検討を行い、腸内フローラをターゲットとした新規治療法を開発する。

## 3. 研究の方法

まずは大量腸管切除の長期絶食・経静脈栄養モデルを作成し 3系脂肪酸が小腸粘膜に与える影響を検討し、新たな術後管理方法の確立を目的とした。

大量腸管切除後の長期絶食・経静脈栄養モデル SD rat で 80%大量腸管切除モデルを作成し、右頸静脈から中心静脈カテーテルを挿入した。それぞれ n=9 の大豆由来脂肪酸投与群 (S0)、魚油由来脂肪酸投与群 (F0)、混合脂肪酸製剤投与群 (SMOF) を作成した。完全静脈栄養(水分 200ml/kg/day、栄養 254kcal/kg/day)とし 13 日目に犠死せしめた。



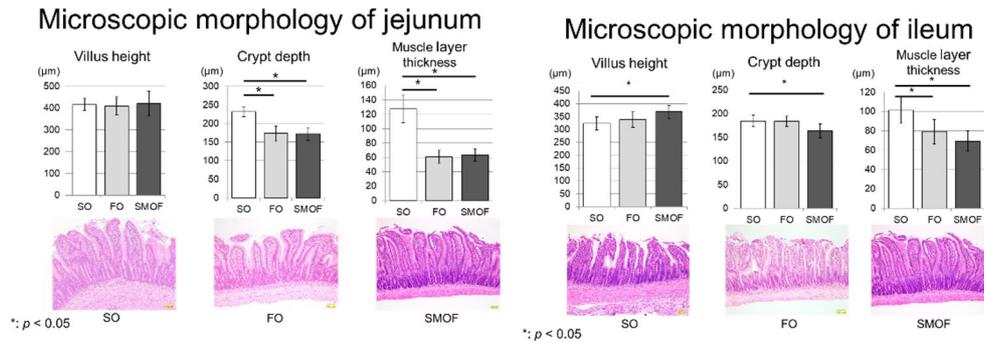
#### 4. 研究成果

##### (1) 生理学的データ

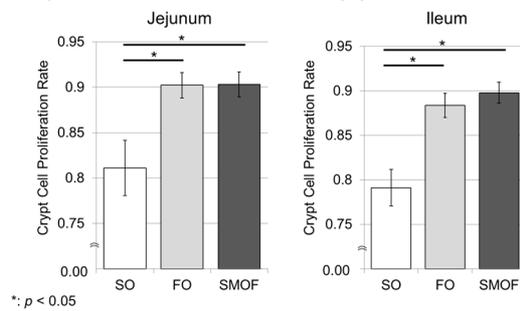
3群間で体重、飲水量、尿量、排便量に有意差を認めなかった。

##### (2) 組織学的データ

3群で空腸及び回腸の絨毛高および陰窩深に有意差は認めなかった。しかし Crypt cell proliferation においては FO 群および SMOF 群で SO 群に比べて優位に上昇していた。陰窩の細胞増殖が促進することにより腸管順応が促進されることが示唆された。



##### Crypt cell proliferation rate of jejunum and ileum



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Onishi Shun, Ikee Takamasa, Murakami Masakazu, Yano Keisuke, Harumatsu Toshio, Baba Tokuro, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Machigashira Seiro, Nakame Kazuhiko, Mukai Motoi, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 A Comparison of the Effectiveness Between Three Different Endoscopic Surgical Skill Training Programs for Medical Students Using the Infant Laparoscopic Fundoplication Simulator: A Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques	6. 最初と最後の頁 1252 ~ 1258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lap.2019.0212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yano K, Kaji T, Onishi S, Machigashira S, Nagai T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Muto M, Nakame K, Mukai M, Ieiri S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally fed rat model of short bowel syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1345-1351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04560-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 106
2. 論文標題 Ghrelin stimulates intestinal adaptation following massive small bowel resection in parenterally fed rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.06.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 53
2. 論文標題 The effect of intravenous lipid emulsions and mucosal adaptation following massive bowel resection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 2444 ~ 2448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 2件)

1. 発表者名 Onishi S, Kaji T, Machigashira S, Yano K, Harumatsu T, Baba T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Ieiri S.
2. 発表標題 The impact of morphological affect for the liver and the small bowel induced by massive bowel resection in rat model
3. 学会等名 32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Machigashira S, Kaji T, Onishi S, Murakami M, Yano K, Baba T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Ieiri S
2. 発表標題 The efficiency and mechanism of 3 fatty acid on improving intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short bowel syndrome
3. 学会等名 The 52nd Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Onishi S, Kaji T, Yamada Y, Moriguchi T, Sugita K, Yamada K, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Yamada S, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S
2. 発表標題 The novel effect of fish oil emulsions for intestinal mucosal adaptation following massive bowel resection
3. 学会等名 Pacific Association of Pediatric Surgeons 51th Annual Conference
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Onishi S, Nakame K, Yano K, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Strategy of Neonatal Airway Obstruction with Team Medical Care
3. 学会等名 The Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies
4. 発表年 2018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

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