

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09078

研究課題名(和文) 拡散強調MRIテンソル解析による中枢神経発達を見据えた小児短腸患者新規栄養法開発

研究課題名(英文) Development of new nutritional method for pediatric short bowel patients for central nervous system development by diffusion-weighted MRI tensor analysis

研究代表者

春松 敏夫 (HARUMATSU, Toshio)

鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教

研究者番号：70614642

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：SBSモデルラットを用いてGLP-2の効果に関して検討を行い、低用量のGLP-2がIFALDに至る過程の肝臓の脂肪蓄積を改善する効果について発表した(Pediatr Surg Int. 2019)。またヒト組み換えHGF(rhHGF)は用量依存的にTPNによって引き起こされる脂肪肝を改善する効果を持つことについて発表した(Pediatr Surg Int. 2021)。また、ラットを3群に分け、Intralipid、SMOF lipid、Omegavenの各脂肪酸を加えた高カロリー輸液の投与についての報告について発表した(Pediatr Surg Int. 2021)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大量腸管切除を余儀なくされた短腸症候群(SBS)患児らは、長期間の完全静脈栄養(TPN)管理を要する。TPN管理下では、腸管不全による長期絶食や高カロリー輸液による肝障害、カテーテル関連血流感染症などにより腸管不全関連肝障害(IFALD)を発症するが、IFALDはSBSを含む腸管不全の重篤かつ致死的な合併症であり、IFALDが進行し不可逆的肝不全を来した場合には肝臓・小腸移植および多臓器移植を行う以外、現状では救命が困難である。本研究によるIFALDの予防についての研究は、SBS患児の多臓器移植を回避させ、重要臓器を保護し長期予後改善に直結すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We reported the effect of GLP-2 using SBS model rats and presented the effect of low-dose GLP-2 on improving hepatic fat accumulation in the process leading to IFALD (Pediatr Surg Int. 35(12):1345-1351, 2019). We reported that human recombinant HGF (rhHGF) has a dose-dependent effect on improving fatty liver caused by TPN(Pediatr Surg Int. 37(3):353-361, 2021). We divided the rats into three groups and presented a report on the administration of high-calorie infusion containing Intralipid, SMOF lipid, and Omegaven fatty acids (Pediatr Surg Int., 37(2): 247-256, 2021). Participated in a clinical trial of Tedugultida GLP-2 analog, for pediatric SBS, and continued clinical studies that contribute to improving the prognosis of children with intestinal insufficiency, such as ethanol lock therapy for inevitable catheter infections in children with intestinal insufficiency.

研究分野：小児外科

キーワード：短腸症候群 完全静脈栄養モデルラット 中枢神経の発達評価 MRI 拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

・**短腸症候群の救命率の改善と発育発達**：新生児期に多発小腸閉鎖や中腸軸捻転、壊死性腸炎などが原因で短腸症候群(SBS)となった患児の救命率は劇的に改善してきている。適切なカテーテル管理や ω -3系脂肪酸を含む脂肪酸製剤の使用により、腸管不全関連肝障害(IFALD)を予防しながらの栄養管理が可能となり、長期生存に寄与していると考えられている。当科におけるSBS患児についても、2000年以降の症例ではそれ以前に比べて生存率が改善してきている。一方で、新生児医療における重要なアウトカムは中枢神経および身体の発育発達であると考えられる。しかし小児外科疾患、特にSBSは症例数が少ない希少な疾患であり、患児の発育発達に対する大規模臨床研究は困難を極めるのが現状である。発育発達を見据えた治療・処置を行うためには、エビデンスの蓄積が待たれる領域である。

・**脳の発達と栄養 特に脂肪酸の重要性について**：新生児期における神経学的発達と栄養の関係については報告が多くみられており、特にカロリーと脂肪酸の総摂取量が、脳の成熟に影響することが知られている。しかしSBSでは一年以上の長期におよぶ完全静脈栄養(TPN)に頼らざるを得ない状況も多々あり、さらにはIFALDの予防のため、投与カロリーを制限しなければならないことも多い。疾患の希少性や管理の難しさから、身体的な発育のみならず、神経学的な発達を考慮した栄養管理方法を現状では十分検討できているとは言い難い。近年ではIFALDの予防・治療に対し、 ω -3系脂肪酸が配合された脂肪酸製剤が使用され、当研究グループにおいてもその臨床使用および基礎的研究を進めている。基礎研究レベルにおいても ω -3系脂肪酸が脳の発達を促進するという報告は多いが、とくにSBSという非常に厳密な代謝・栄養が必要な病態では、 ω -3系脂肪酸が神経学的発達に与える影響についての報告はない。

・**拡散テンソル画像による脳の発達評価**：近年、拡散協調画像(DWI : diffusion weighted image)をもとにした拡散テンソル画像(DTI : diffusion tensor image)を用いた新生児の脳の成熟度を評価した報告が相次いでいる。DTI解析は錐体路、感覚路、視放線などの神経線維の走行を可視化することが可能である。またDTI画像におけるFractional anisotropy(FA)の低下は脳の成熟度と相関している。新生児期におけるDTI解析での評価は、その後の発育発達と相関を示している可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では、SBS + TPNモデルラットを用いて、脂肪酸製剤がラットの脳の発達に与える影響について検討し、小児外科疾患における身体のみならず中枢神経の発育発達を見据えた革新的な栄養管理方法の開発を目的とする。特に、大量腸管切除後の長期絶食・完全静脈栄養モデルラットを作成し、脂肪酸製剤による栄養管理が神経学的発達に与える影響についての評価を行う。 ω -3系脂肪酸が重要であり、 ω -6系と ω -3系脂肪酸の組成バランスが異なる3種類の脂肪酸製剤を用いて検討する。

3 . 研究の方法

3週齢の雄のSDラットを本研究のモデル動物とする。ヒトの平均寿命は68歳(WHO2012)であり、ラットの平均寿命は725日である。SBSの術後、全身状態が落ち着くまでには1年程度かかる印象があるため、ヒトの約1年間に相当する14日間をモデルラットの長期絶食期間として設定し観察を行う。セボフルラン麻酔下に右外経静脈または右大腿静脈から中心静脈カテーテルを留置し、皮下を通して背部に誘導し、経静脈栄養ルートを確認する。ラットを3群に分け、Intralipid、SMOF lipid、Omegavenの各脂肪酸を加えた高カロリー輸液の投与を行う。下記の評価項目について比較検討を行う。

【評価項目】

生理学的評価：体重、飲水量、尿量、排便量。

生化学的評価：脂肪酸分画、血清AST/ALT、ビリルビン、炎症性サイトカイン、鉄、亜鉛、銅、ヨウ素、葉酸、コリン、ビタミンA、B6、B12。脳組織内のBDNF(脳由来神経栄養因子)、total RNA、total DNA、DNF、GAPDHのmRNA。

形態学的評価：脳重量。

組織学的評価：大脳皮質層構造の変化

4 . 研究成果

SBSモデルラットを用いてGLP-2の効果に関して検討を行い、低用量のGLP-2がIFALDに至る過程の肝臓の脂肪蓄積を改善する効果を英文原著論文として発表した(Yano K, Kaji T, Onishi S, Machigashira S, Harumatsu T(5番目), Yamada K, Yamada W, Muto M, Ieiri S et al: Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally fed rat model of short bowel syndrome. *Pediatr Surg Int.* 35(12):1345-1351, 2019)。またヒト組み換えHGF(rhHGF)は用量依存的にTPNによって引き起こされる脂肪肝を改善する効果を持つことを英文原著論文として発表した(Matsukubo M, Yano K, Kaji T, Sugita K, Onishi S, Harumatsu T (6番目), Murakami M, Yamada K, Yamada W, Muto M, Ieiri S et al: The administration of hepatocyte growth factor prevents total parenteral nutrition-induced hepatocellular injury in a rat model. *Pediatr Surg Int.* 37(3):353-361, 2021)。

また、ラットを3群に分け、Intralipid、SMOF lipid、Omegavenの各脂肪酸を加えた高カロリー輸液の投与についての報告について英文原著論文として発表した(Machigashira S, Kaji T, Onishi S, Yano K, Harumatsu T(5番目), Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Ieiri S: What is the optimal lipid emulsion for preventing intestinal failure-associated liver disease following long-term parenteral feeding in a rat model of short-bowel syndrome? *Pediatr Surg Int.*, 37(2):247-256, 2021)

臨床においては、GLP-2アナログ製剤であるTedugultide®の小児SBSに対する治験に参加し、腸管不全患児で必発のカテーテル感染症に対するエタノールロック療法など、腸管不全患児の生命予後改善に寄与する臨床研究を継続して行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11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 11件）

1. 著者名 Matsukubo Makoto, Yano Keisuke, Kaji Tatsuru, Sugita Koshiro, Onishi Shun, Harumatsu Toshio, Nagano Ayaka, Matsui Mayu, Murakami Masakazu, Yamada Koji, Yamada Waka, Muto Mitsuru, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 The administration of hepatocyte growth factor prevents total parenteral nutrition-induced hepatocellular injury in a rat model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 353 ~ 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04823-9	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 Machigashira Seiro, Kaji Tatsuru, Onishi Shun, Yano Keisuke, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Yamada Waka, Matsukubo Makoto, Muto Mitsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 What is the optimal lipid emulsion for preventing intestinal failure-associated liver disease following parenteral feeding in a rat model of short-bowel syndrome?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 247 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04802-0	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 Sugita Koshiro, Kaji Tatsuru, Yano Keisuke, Matsukubo Makoto, Nagano Ayaka, Matsui Mayu, Murakami Masakazu, Harumatsu Toshio, Onishi Shun, Yamada Koji, Yamada Waka, Muto Mitsuru, Kumagai Kotaro, Ido Akio, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 The protective effects of hepatocyte growth factor on the intestinal mucosal atrophy induced by total parenteral nutrition in a rat model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1743 ~ 1753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-021-05002-0	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 Harumatsu Toshio, Nagai Taichiro, Yano Keisuke, Onishi Shun, Yamada Koji, Yamada Waka, Matsukubo Makoto, Muto Mitsuru, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Differential advantage of liver retraction methods in laparoscopic fundoplication for neurologically impaired patients: a comparison of three kinds of procedures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 591 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04646-8	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 Yano Keisuke, Kaji Tatsuru, Onishi Shun, Machigashira Seiro, Nagai Taichiro, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Yamada Waka, Muto Mitsuru, Nakame Kazuhiko, Mukai Motoi, Ieiri Satoshi	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 Harumatsu Toshio, Uchida Goki, Fujimura Takumi, Kato Mototoshi, Tomita Hirofumi, Ishioka Shigeki, Shimotakahara Akihiro, Shimojima Naoki, Ieiri Satoshi, Hirobe Seiichi	4. 巻 54
2. 論文標題 The effectiveness of transoral marsupialization for lingual thyroglossal duct cysts Twelve successfully treated cases at a single institution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 766 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2018.12.009	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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 杉田光士郎、加治建、矢野圭輔、松久保眞、長野綾香、松井まゆ、村上雅一、春松敏夫、大西峻、武藤充、家入里志
2. 発表標題 消化管に対する肝細胞増殖因子(HGF)の期待される効果-完全静脈栄養ラットモデルでの研究
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 加治建、松井まゆ、長野綾香、村上雅一、杉田光士郎、矢野圭輔、大西峻、春松敏夫、山田耕嗣、山田和歌、松久保眞、武藤充、家入里志
2. 発表標題 腸管不全症における生命予後改善に向けての治療戦略
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 Toshio Harumatsu, Koshiro Sugita, Satoshi Ieiri, Masayuki Kubota
2. 発表標題 A risk factor analysis of irreversible renal dysfunction based on fetal ultrasonographic findings in patients with persistent cloaca: The results from a nationwide survey in Japan
3. 学会等名 BAPS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshio Harumatsu, Toshihiro Muraji, Koshiro Sugita, Masajazy Murakami, Keisuke Yano, Shun Onishi, Koji Yamada, Waka Yamada, Makoto Matsukubo, Mitsuru Muto, Tatsuru Kaji, Satoshi Ieiri
2. 発表標題 Latent non-suppurative cholangitis after Kasai operation for biliary atresia: clinical implications of ubiquitous markers of inflammation
3. 学会等名 ISPSR (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 町頭 成郎, 加治 建, 大西 峻, 永井 太一郎, 矢野 圭輔, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 家入 里志
2. 発表標題 短腸症候群における腸管不全関連肝障害を予防するための最適な脂肪乳剤は何か? 短腸症候群ラットモデルを用いた実験
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 矢野 圭輔, 加治 建, 大西 峻, 町頭 成郎, 永井 太一郎, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 松久保 眞, 武藤 充, 中目 和彦, 家入 里志
2. 発表標題 短腸症候群モデルラットを用いたGLP-2のIFALDに対する予防効果の検討
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 充, 永井 太一朗, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 町頭 成郎, 中目 和彦, 向井 基, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 小児腸管機能不全の最新知見 短腸症候群の予後を拓くために必要なこととは 基礎・臨床研究から
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Baba T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Differential Advantage of Liver Retraction Method in Laparoscopic Fundoplication -Comparison of 3 kinds of procedures-
3. 学会等名 The 52nd Pacific Association of Pediatric Surgeons combined meeting(PAPS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Baba T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Thoracoscopic repair of trachea-esophageal fistula in a case of dextrocardia using an ingenious technique to suspend the anastomotic site - A Case Report
3. 学会等名 The 52nd Pacific Association of Pediatric Surgeons combined meeting(PAPS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Baba T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Differential Advantage of Liver Retraction Method in Laparoscopic Fundoplication Comparison with 3 kinds of procedures
3. 学会等名 The Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons 2019(SAGES) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Baba T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Technical tips concerning laparoscopic hepaticojejunostomy for choledochal cyst in children with a focus on secure anastomosis for small hepatic ducts
3. 学会等名 The 44th Congress of the Korean Society of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons (KSELS) and 9th International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Baba T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Differential Advantage of Liver Retraction Method in Laparoscopic Fundoplication Comparison with 3 kinds of procedures
3. 学会等名 The 44th Congress of the Korean Society of Endoscopic & Laparoscopic Surgeons (KSELS) and 9th International Symposium (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	家入 里志 (IEIRI Satoshi) (00363359)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	谷本 昭英 (TANIMOTO Akihide) (10217151)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	大西 峻 (ONISHI Shun) (10614638)	鹿児島大学・附属病院・特任助教 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	矢野 圭輔 (YANO Keisuke) (30757919)	鹿児島大学・附属病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	加治 建 (KAJI Tatsuru) (50315420)	鹿児島大学・附属病院・特任教授 (17701)	
研究分担者	町頭 成郎 (MACHIGASHIRA Seiro) (80404523)	鹿児島大学・医歯学域附属病院・助教 (17701)	
研究分担者	武藤 充 (MUTO Mitsuru) (70404522)	鹿児島大学・附属病院・特任助教 (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