

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18061

研究課題名(和文)短腸症の腸管順応獲得を可能にする消化管ホルモンのコンビネーション治療の開発

研究課題名(英文)Development of a combination treatment of gastrointestinal hormones that enables the acquisition of intestinal adaptation for short bowel syndrome

研究代表者

山田 和歌 (YAMADA, Waka)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：消化管ホルモンであるグレリン(Ghrelin)とGlucagon-like peptide-2(GLP-2)の、消化管粘膜萎縮や腸管順応への作用に関する研究を行った。長期絶食、経静脈栄養管理ラットにおける腸管粘膜萎縮に対し、これらのホルモンを組み合わせ投与したところ、グレリンは早期投与、GLP-2は晩期投与の投与時期で腸管粘膜萎縮がより少ないという結果になった。また、90%短腸ラットモデルにおける残存腸管順応に対して、グレリンとGLP-2の併用投与をおこなった。それぞれの単独の投与より順応効果を認める結果には至っていないが、投与時期、投与量を検討し更なる研究を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

壊死性腸炎や多発小腸閉鎖などにより大量腸管切除を余儀なくされた小児短腸症候群らは、救命後も長期絶食、完全静脈栄養による管理を余儀なくされ、高度な栄養吸収障害と経静脈栄養関連合併症のため常に生命が脅かされる。経静脈栄養からの離脱には、腸管粘膜萎縮予防と残存腸管の腸管順応をいかに早く、効果的に行うかが鍵となる。本研究で、グレリンと現在臨床応用されている陰窩細胞増殖促進能を有するGLP-2を長期絶食、完全静脈栄養ラットモデルに投与し、それぞれ単独投与時より、腸管粘膜萎縮に相乗効果を認めた。現在はより臨床に近い短腸ラットにおける腸管順応に着手し、臨床応用につながる治療法開発を目指している。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of the gastrointestinal hormones ghrelin and glucagon-like peptide-2 (GLP-2) on gastrointestinal mucosal atrophy and intestinal adaptation. A combination of these hormones for long-term fasting and intravenous feeding management rats resulted in less intestinal mucosal atrophy at the time of early administration of ghrelin and late administration of GLP-2. In addition, ghrelin and GLP-2 were co-administered for residual intestinal adaptation in a 90% short bowel rat model. Although the results show that the adaptation effect is not recognized from each single administration, further research is being carried out by examining the administration timing and dosage.

研究分野：小児外科

キーワード：長期絶食 腸管粘膜萎縮 Acyl-ghrelin Glucagon-like peptide-2 腸管順応 経静脈栄養

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

壊死性腸炎・小腸閉鎖・中腸軸捻転などにより大量の小腸を喪失した小児短腸症候群らは、高度な栄養吸収障害と経静脈栄養関連合併症のため常に生命が脅かされている。短腸症候群の長期生存には経腸栄養への移行が重要であり、そのためには腸管粘膜萎縮予防と残存腸管の効果的な順応が不可欠である。しかしながら症例数が限られており臨床情報のみではエビデンスが得られにくい。そのため、動物モデルにおける研究が極めて重要であるが、短腸モデルラット作成は手技が煩雑であり術後管理も難しい。当施設では長年の研究で大量腸管切除、中心静脈栄養による経静脈栄養管理ラットを安定して管理できる体制を整えており、短腸モデルラットによる消化管ホルモンと消化管粘膜萎縮、腸管順応に関する研究を行うこととした。

2. 研究の目的

これまでの研究で、長期絶食、経静脈栄養管理ラットの腸管粘膜萎縮に対し、消化管ホルモンであるグレリン(Ghrelin)と Glucagon-like peptide-2(GLP-2)がそれぞれ腸管粘膜萎縮予防に有用であることを確認した。腸管粘膜萎縮に効果的な作用を有するグレリンと陰窩細胞増殖促進能を有する GLP-2 を組み合わせることで絶食時の腸管粘膜萎縮予防に、より効果的な作用があると考え、両ホルモンを投与し腸管粘膜萎縮に対する効果を検討、さらにそれらの相互作用について評価する。

両者の相乗効果を鑑み、より臨床に近い短腸経静脈栄養管理ラットモデルを作成し、2つの消化管ホルモンを組み合わせ残存腸管の腸管順応に対するそれらの作用とより効果的に腸管順応誘導へとつながる適切な投与時期や適量を開発し、さらなる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

長期経静脈栄養管理を動物モデルで再現し、グレリンと GLP-2 補充療法について腸管粘膜萎縮に対し至適用量、至適時期を検討する。さらに両者の相互作用を検証し、腸管粘膜萎縮予防の有用な治療法について検討する。長期絶食・経静脈栄養管理ラットモデルにおけるグレリンおよび GLP-2 投与による小腸粘膜萎縮予防の実験を行った。具体的には8週齢のSDラットに全身麻酔下に中心静脈カテーテルを挿入し、経静脈栄養管理を行った。臨床的に小児短腸症候群の術後は約1年でその予後を決定するので、中心静脈栄養管理の期間はラットの平均寿命から計算し評価は13日間と設定した。術後半年にあたる7日間は完全経静脈栄養管理とし、その後経口開始を行う。単独投与での結果を鑑み、グレリン、GLP-2を様々な時期、用量で投与し種々の評価を行った(図1)。

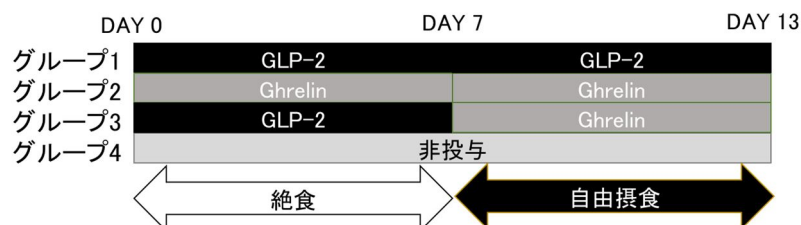


図1: GLP-2 とグレリンの相乗効果による腸管順応を促進する新たな治療戦略

また大量腸管切除モデルとして90%短腸ラットモデルを作成する。8週齢のSDラットの小腸長は約90cmであるため、トライツ靭帯より5cm肛側～回腸末端より5cm口側の間の腸管を切

除し、大量腸管喪失形態を短腸症候群モデルとして作成する。術後は中心静脈カテーテルより経静脈栄養管理を行い、グレリンと GLP-2 を投与しこれらのホルモン補充療法が残存腸管の腸管順応に対しどのように作用するか、また各々の至適量、至適時期を検討し、病態に応じた新たな術後管理法の開発に着手する。

4 . 研究成果

長期絶食、完全経静脈栄養管理ラットでは、グレリンは早期投与、GLP-2 は晩期投与の投与時期で腸管粘膜萎縮が最も少ないという結果になった。それぞれの単独投与よりもより効果的な結果が得られた。相互作用の機序の解明までには至っていないが、長期絶食に伴う腸管粘膜萎縮を予防する作用を示唆する結果が出た。90%小腸切除を施した短腸ラットでも、同様にグレリン持続静注群で、絨毛の高さ、陰窩の深さに明らかな差を生じ、陰窩細胞増殖率も有意に向上した。グレリンは大量腸管喪失後静脈栄養管理中に残存腸管順応に単独で寄与すると考えられた。予備実験としておこなった大量腸管喪失後には、生体内のグレリンと GLP-2 濃度を測定したところ、それぞれ呼応して同時期に変化していることが分かりました。80%小腸切除を施したラットに ad lib feeding を行ったところ、術後4日目に有意な形態的变化を生じ、単位面積当たりの吸収粘膜表面積が増加し始めた時点でグレリンと GLP-2 は共にピーク値を示していた。残存腸管順応のスイッチに両者が協調して関与している可能性が推測されたため、90%短腸ラットモデルにおける残存腸管順応に対して、グレリンと GLP-2 の併用投与をおこなった。それぞれの単独の投与より順応効果を認める結果にはまだ至っていないが、それぞれが腸管順応に効果的に作用していることは明らかにしているため、投与時期、投与量を検討し更なる研究を進めている。グレリンは唯一の摂食促進ホルモンであり、摂食抑制作用のある GLP-2 を組み合わせて投与することで、術直後からの腸管粘膜萎縮を予防し早期の経腸栄養へとつなげ、それ以降もより効果的な残存腸管順応を促進させる治療法の確立が期待できると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4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 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 Muto Mitsuru, Kaji Tatsuru, Onishi Shun, Yano Keisuke, Yamada Waka, Ieiri Satoshi	4. 巻 52
2. 論文標題 An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 12 ~ 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02207-z	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 武藤 充, 加治 建, 矢野 圭輔, 大西 峻, 山田 和歌, Lim DW, 長野 綾香, 松井 まゆ, 松久保 眞, Turner JM, Wales PW, 家入 里志	4. 巻 54(6)
2. 論文標題 【腸管リハビリテーションUpdate】腸管順応促進ホルモン-ペプチド成長因子を用いた短腸症候群の治療について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of SURGICAL METABOLISM and NUTRITION	6. 最初と最後の頁 229 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11638/jssmn.54.6_229	査読の有無 無
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 加治 建, 大西 峻, 矢野 圭輔, 長野 綾香, 松井 まゆ, 杉田 光士郎, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 家入 里志	4. 巻 54
2. 論文標題 腸管関連肝障害: 脂肪乳剤	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of SURGICAL METABOLISM and NUTRITION	6. 最初と最後の頁 241 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11638/jssmn.54.6_241	査読の有無 無
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 0件)

1. 発表者名 松久保 眞, 山田耕嗣, 山田和歌, 大西 峻, 松井まゆ, 長野綾香, 村上雅一, 杉田光士郎, 矢野圭輔, 春松敏夫, 武藤 充, 加治 建, 家入里志
2. 発表標題 完全静脈栄養ラットに対する、肝細胞増殖因子投与による肝細胞障害の予防
3. 学会等名 第58回日本小児外学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉田 光士郎, 加治 建, 矢野 圭輔, 松久保 眞, 祁答院 千寛, 松井 まゆ, 村上 雅一, 春松 敏夫, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 熊谷 公太郎, 井戸 章雄, 家入 里志
2. 発表標題 消化器再生 肝細胞増殖因子(HGF)による腸粘膜上皮再生への試み 完全静脈栄養ラットモデルを用いた小腸粘膜上皮へ与える効果に関する検討
3. 学会等名 第37回日本小児外科学会秋季シンポジウム
4. 発表年 2021年

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, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 家入 里志
2. 発表標題 完全静脈栄養ラットモデルでの消化管に対する肝細胞増殖因子(HGF)の期待される効果
3. 学会等名 第58回日本小児外学会学術集会
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回日本小児外学会学術集会
4. 発表年 2021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
---------	---------