

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16552

研究課題名(和文) 神経性やせ症に対するシンバイオティクス投与の有効性評価：ランダム化比較試験

研究課題名(英文) Evaluating the efficacy of synbiotics in the treatment of patients with anorexia nervosa: a randomised controlled trial.

研究代表者

波多 伴和 (Hata, Tomokazu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10535983

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)：本研究の目的は、神経性やせ症(以下、AN)患者のdysbiosisをシンバイオティクス(以下、SynB)により是正し、その効果を科学的に検証することである。予備実験として、AN患者を対象にSynB投与を行った。SynBを投与しなかった患者と比較して、SynBを投与した患者では累積エネルギー摂取量あたりの体重増加量が大きい傾向がみられた。その後、本研究の主題であるランダム化比較試験を開始。COVID-19の感染拡大が断続的に続いたため、2023年度終了時点で解析に必要なサンプル数に到達しなかった。現状では、どちらの群がSynB群か不明であるが、摂食効率などに群間差を認めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現状、有効なサンプル数に到達していないため、二重盲検試験の盲検化を解除していない。どちらの群がSynB群か不明であるが、摂食効率などに群間差を認めており、SynB投与が摂食効率に影響を及ぼすことが示唆される。今後、学術的意義として、腸内細菌叢や各種代謝物がAN患者にどのような影響を及ぼしているか明確になると考える。また、社会的意義として、病状改善につながる新しい食事療法の提案が可能となると考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to scientifically verify the effect of synbiotics ('SynB') on the correction of dysbiosis in patients with anorexia nervosa ('AN'). As a preliminary experiment, AN patients were treated with SynB; a trend towards greater weight gain per cumulative energy intake was observed in patients treated with SynB. Subsequently, the subject of this study, a randomised controlled trial with placebo administration, was initiated; due to the intermittent spread of COVID-19 infection, it was not possible to collect a valid sample size for analysis at the end of FY2023. Due to the double-blind nature of the study, it is unclear which group is the SynB group, but differences between groups have been observed in feeding efficiency and other parameters.

研究分野：内科学一般(含心身医学)

キーワード：神経性やせ症 腸内細菌 シンバイオティクス 尿毒症毒素 メタボローム解析

1. 研究開始当初の背景

神経性やせ症 (Anorexia nervosa: 以下「AN」) は極度の低体重を呈する難治性の疾患であり、その病態解明および有効な治療法の開発は急務である。特に、回復期の治療に有効な栄養療法の実現が望まれているが、十分な成果は得られていない。

申請者は、腸内細菌の生理機能を長年研究してきた研究者から手法を学び、AN の病態における腸内細菌叢の関与を調べている。申請者らは、はじめに、AN 患者と健常女性の腸内細菌叢を比較し、AN 患者では“dysbiosis” と呼ばれる腸内細菌叢の異常が生じていることを明らかにした (Morita C, Hata T et al. PLoS One. 2015;10: e0145274)。次に、この“dysbiosis” が宿主に及ぼす影響を調べるために、AN 患者または健常女性の腸内細菌叢を無菌マウスに移植し、人工菌叢マウスを作製した (以下「AN 型マウス」「健常型マウス」)。両マウスの体重推移や行動特性を調べたところ、健常型マウスと比較して、AN 型マウスは体重増加が不良であり、不安様行動も多かった (Hata T et al. Endocrinology. 2019;160:2441-2452)。また、不安様行動の多いマウスほど *Bacteroides* 属の腸内細菌が少ないことを見いだした。同属の腸内細菌 (*Bacteroides vulgatus*) を AN 型マウスに前投与したところ、その後の不安様行動が减弱し、体重増加にも回復傾向がみられた。まとめると、申請者は今までに、AN 患者にみられる“dysbiosis” が、体重増加不良や精神症状に関与することを示唆する結果を得ている。

一方、近年、“dysbiosis” の是正による宿主の生理機能、免疫機能の改善効果についての報告が集まっている。その“dysbiosis” を是正するための栄養療法の一つに、シンバイオティクス (Synbiotics: 以下「SynB」) 投与がある。SynB とは「プロバイオティクス (腸内細菌叢の改善により、宿主に有益な作用をもたらす生きた微生物) とプレバイオティクス (消化・吸収されずに大腸まで到達し、有益な腸内細菌の増殖を促進する食品成分) を組み合わせたもの」である。両者の併用により腸内細菌叢の改善効果が強まることが知られている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、SynB 投与が AN 患者の“dysbiosis” の是正により、体重増加不良および精神症状の改善効果をもたらすか科学的に検証することである。そのためにプラセボ投与を対照として SynB を投与するランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: 以下「RCT」) を行う。

本研究の主要評価項目は、《介入期間の体重増加量÷同期間に摂取した累積エネルギー》である (以下“摂食効率”と記載)。この“摂食効率”の算出により、摂取エネルギーあたりの体重の増えやすさを評価する。副次評価項目は、身体・精神症状の程度、腸内細菌叢や血中代謝物である。

3. 研究の方法

適格基準は、10 歳以上、49 歳以下の女性入院患者、構造化面接において、アメリカ精神医学会が刊行する「精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5)」の AN の診断基準を満たす患者、文書により同意が得られる患者、である。

はじめに、予備試験として、上記の適格基準を満たす神経性やせ症患者 10 名を対象に SynB を 12 週間投与する。また、過去に入院治療を受けた神経性やせ症患者のうち入院中に生菌製剤を投与しなかった患者 10 名をリストアップする。両者の摂食効率 (介入期間の体重増加量÷同期間に摂取した累積エネルギー) の差と標準偏差を算出し、これらの値から必要なサンプル数を推測して、本研究の対象者数を設定する。なお、累積エネルギーは、日々の摂取エネルギーと基礎代謝×活動係数の差分を累積したものである。

無作為化は、試験担当者 (医師) と試験対象者 (患者) が SynB とプラセボの区別をできないように、比較試験は二重盲検法を用いる。試験対象者の無作為割り付けに際しては、AN の下位分類「過食・排出型」と「摂食制限型」で層化する。

研究スケジュールは、ベースラインおよびベースラインから 12 週間後の 2 点において以下の項目を評価する。摂食効率、身体・心理に関する質問紙、血液検査: 血算・生化学、糞便: 腸内細菌解析、血清メタボローム解析。

4. 研究成果

2020 年に九州大学病院倫理委員会に承認され、同年より予備実験を開始した。SynB を投与した患者 10 名 (SynB 群) と、研究開始前に SynB 投与なしで治療した患者 10 名 (対照群) を比較したところ、SynB 群は累積エネルギー 100kcal あたり 7.0 ± 1.8 g の体重増加、対照群は同じく 100kcal あたり 4.9 ± 2.6 g の体重増加であった。両者の摂食効率 (介入期間の体重増加量÷同期間に摂取した累積エネルギー) の差と標準偏差から、必要なサンプル数を算出して、本実験「プラセボ投与を対照として SynB を投与するランダム化比較試験」に移行した。

研究期間中、COVID-19 の感染拡大が断続的に続いたため安定した入院治療が困難となり、2023 年度終了時点で解析に必要なサンプル数を集めることができなかった。二重盲検試験のため、試験終了まではどちらの群が SynB 群かは不明であるが、摂食効率に群間差を認めている。必要な

サンプル数に到達してから盲検化を解除し、結果の意義を検証する予定である。

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 0件）

1. 著者名 Morisaki Yukiko, Miyata Noriyuki, Nakashima Megumi, Hata Tomokazu, Takakura Shu, Yoshihara Kazufumi, Suematsu Takafumi, Nomoto Koji, Miyazaki Kouji, Tsuji Hirokazu, Sudo Nobuyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 Persistence of gut dysbiosis in individuals with anorexia nervosa	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0296037
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0296037	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 Altaisaikhan Altanzul, Yoshihara Kazufumi, Hata Tomokazu, Miyata Noriyuki, Asano Yasunari, Suematsu Takafumi, Kadota Yoshihiro, Sudo Nobuyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Dietary supplementation with 1 kestose induces altered locomotor activity and increased striatal dopamine levels with a change in gut microbiota in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e15882
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.15882	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 Zhang Xueting, Yoshihara Kazufumi, Miyata Noriyuki, Hata Tomokazu, Altaisaikhan Altanzul, Takakura Shu, Asano Yasunari, Izuno Satoshi, Sudo Nobuyuki	4. 巻 244
2. 論文標題 Dietary tryptophan, tyrosine, and phenylalanine depletion induce reduced food intake and behavioral alterations in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113653 ~ 113653
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physbeh.2021.113653	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 Miyata Noriyuki, Hata Tomokazu, Takakura Shu, Yoshihara Kazufumi, Morita Chihiro, Mikami Katsunaka, Nomoto Koji, Miyazaki Kouji, Tsuji Hirokazu, Sudo Nobuyuki	4. 巻 228
2. 論文標題 Metabolomics profile of Japanese female patients with restricting-type anorexia nervosa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113204 ~ 113204
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.physbeh.2020.113204	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 Kimura-Todani Tae, Hata Tomokazu, Miyata Noriyuki, Takakura Shu, Yoshihara Kazufumi, Zhang Xue-Ting, Asano Yasunari, Altaisaikhan Altanzul, Tsukahara Takamitsu, Sudo Nobuyuki	4. 巻 223
2. 論文標題 Dietary delivery of acetate to the colon using acylated starches as a carrier exerts anxiolytic effects in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 113004 ~ 113004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.113004	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 波多伴和
2. 発表標題 腸内細菌と神経性やせ症の関連から考える栄養療法の可能性
3. 学会等名 第63回 日本心身医学会 九州地方会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 波多伴和, 戸谷 妙, 須藤信行
2. 発表標題 下部消化管における酢酸濃度上昇は不安様行動を減弱する: マウスによる検討
3. 学会等名 第25回 日本神経消化器病学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波多伴和
2. 発表標題 腸内細菌 脳腸相関と摂食障害
3. 学会等名 第39回 日本ストレス学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波多伴和
2. 発表標題 神経性やせ症における腸内細菌叢の役割
3. 学会等名 第64回 日本心身医学会および学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 張 雪廷, 波多伴和, 須藤信行
2. 発表標題 アミノ酸欠乏がマウスの行動や腸内細菌に与える影響(第2報)
3. 学会等名 第64回 日本心身医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 アルタイサイハン・アルタンズル, 波多伴和, 須藤信行
2. 発表標題 ケストース摂取が行動特性や腸内細菌叢に及ぼす影響 - マウスによる検討
3. 学会等名 第27回 日本心療内科学会 学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 波多伴和
2. 発表標題 腸内細菌と摂食障害の関連から見えてくる治療法の可能性
3. 学会等名 第26回 日本心療内科学会 学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

臨床研究情報ポータルサイト
https://rctportal.niph.go.jp/detail/jr?trial_id=jRCTs071200008

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
---------	---------