

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591133

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患に対する新規栄養療法の開発：進行抑制から発症予防までをめざして

研究課題名(英文) Novel strategy of nutritional intervention for preventing progress and onset of COPD

研究代表者

吉川 雅則 (Yoshikawa, Masanori)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80271203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)において肺-消化管ネットワークが存在し、腸内環境の悪化がCOPDの発症・進展、全身併存症の合併に関与すると推測される。喫煙曝露動物実験では、脱繊維食の非連続給餌による腸内環境の悪化が気腫性変化とともに栄養障害および骨粗鬆症の進行をもたらすことが明らかになった。また、シンバイオティクスを含む給餌による腸内環境の改善が気腫病変や骨粗鬆症の進展を抑制することが示唆された。ヒトにおいてもシンバイオティクスの忍容性が確認され、COPD患者において投与効果を検証中である。

研究成果の概要(英文)：Gut-lung axis may play a role in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and it is assumed that the deterioration in gut environment is associated with the development of comorbidities of COPD. In the present study, we found that the deterioration in gut environment caused by discontinuous feeding with fiber-free diet accelerates not only emphysema but also malnutrition and osteoporosis by cigarette smoke in rats. In addition, it suggests that the changes in the gut environment by the synbiotics may attenuate not only pulmonary emphysema but also osteoporosis induced by cigarette smoke in rats. Feasibility of the synbiotics was confirmed and the intervention study in patients with COPD is ongoing.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 栄養療法 腸内環境 食生活 シンバイオティクス

### 1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(COPD)において栄養障害は重要な併存症のひとつであり、COPDの病態と密接に関連しているだけでなく呼吸機能の重症度とは独立した予後因子となる。しかし予後改善をもたらす有効な栄養補給療法は未だ確立されていない。申請者はCOPDにおける併存症の標的臓器としての消化管に着目した。消化管特に腸管および腸内細菌叢も含めた腸内環境の変化が、栄養障害の発症さらにはCOPDの発症進展にも関するとの仮説を立て、肺-消化管ネットワークを想定して研究を行ってきた(平成20年~22年:基盤研究C“COPDの全身性炎症における肺-消化管ネットワークの意義”)。当該研究によって、ラットでは喫煙曝露によって腸内細菌の代謝物で腸内環境維持に重要な役割を果たす短鎖脂肪酸やビフィズス菌が減少することや(J.Toxicol.Sci. 2011;36:261-6)胃から産生される摂食促進因子であるグレリンの血中濃度が変化すること(J.Toxicol.Sci. 2012;37:131-8)が明らかになった。これらの結果から、喫煙による体重減少は腸内環境の変化と密接に関連していることが解明された。さらに、腸内環境維持に重要な食物繊維が欠乏した給餌では、喫煙曝露により血中抗酸化ストレス活性が低下することを明らかにし(J.Toxicol.Sci. 2012;37:575-85)COPDの発症予防に食物繊維が重要な役割を果たすとされたこれまでの大規模疫学調査の結果を初めて動物実験を用いて実証した。以上の結果を基盤として、喫煙に加えて、現代生活で問題視される食習慣(食事内容および食事時間)がCOPDの発症・進展の後天的な要因として重要であると想定し、本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

エラストーゼモデルおよび喫煙曝露モデルを用いて、脱繊維食および非連続給餌下では気腫病変が高度かつ早期に認められることを明らかにする。これらの結果は、COPDの発症・進展において食生活が後天的要因として重要であることを示唆する。

さらに腸内環境を改善するという観点から、COPDの栄養療法のみならずCOPDの発症予防に有用な栄養療法(食事療法)を開発することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

10週令の雄SHRラットを繊維除去食で給餌し、週2回の絶食と週6回の喫煙曝露を8週間継続して肺気腫モデルを作製する。この喫煙曝露肺気腫ラットにおける併存病態、とくに消化管・筋肉・骨を中心に以下の解析を行ない肺病変との関連性について検討する。

上記の喫煙曝露肺気腫ラットモデルを用いて治療食材の効果を検討する。治療食材としてシンバイオティクスであるGFOB:グルタミン(G)、食物繊維(F)、オリゴ糖(O)

ビフィズス菌(B)を用いた。肺のみならず各併存病態に対する治療効果についても合わせて評価する。

さらにボランティアを用いてヒトに対するGFOBの忍容性を確認する。そのうえで、体重減少(BMI < 20kg/m<sup>2</sup>)を伴うCOPD患者を対象として、腸内環境を評価した後、GFOBを投与し栄養状態の改善効果を検討する。

### 4. 研究成果

(1)エラストーゼ注入モデルおよび喫煙曝露モデルともに、脱繊維食および非連続給餌により気腫が早期に認められた。

(2)脱繊維食による非連続給餌を行ったところ通常食による連続給餌と比較し、気腫性変化とともに、栄養障害および骨粗鬆症の悪化が認められた(図1、図2)。その機序として回盲部内容物における総有機酸濃度の低下、酢酸濃度の低下、ビフィズス菌の減少に示される腸内環境の悪化が示唆された。

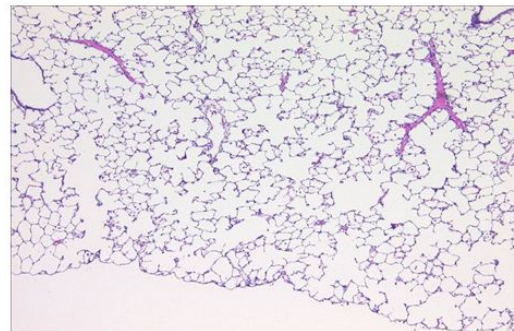


図1 通常食・連続給餌

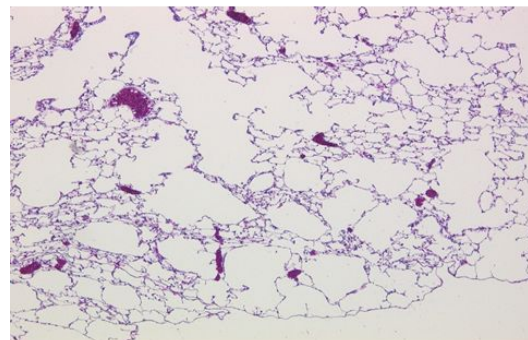


図2 繊維除去食・非連続給餌

(3)喫煙曝露モデルにおいて、シンバイオティクスであるGFOBを含む給餌では、脱繊維食による非連続給餌と比較し、気腫病変の形成および骨量の減少が抑制されていた(図3、図4、図5)。また、GFOBを含む給餌では回盲部内容物の重量が有意に重かった。以上からシンバイオティクスによる腸内環境の改善が喫煙による気腫病変や骨粗鬆症の進行を抑制する可能性が考えられた。

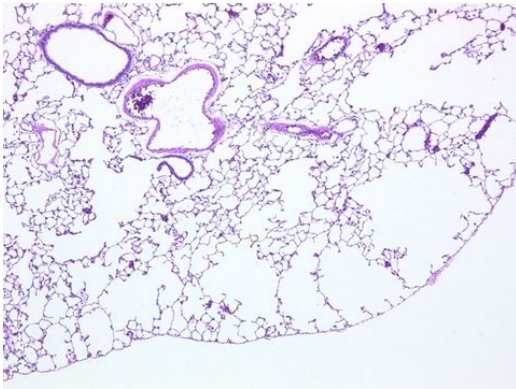


図3 繊維除去食

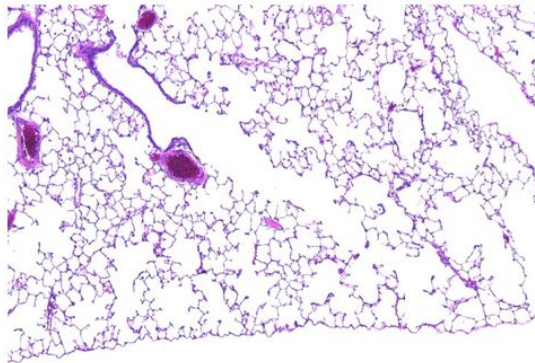


図4 シンバイオティクス投与

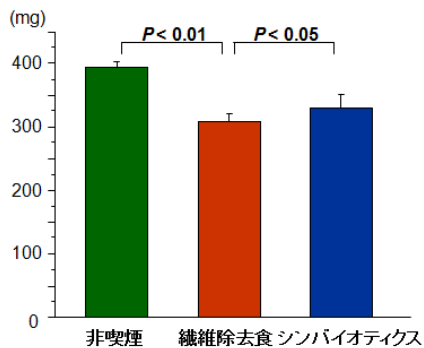


図5 骨塩量

(4)GFOB の投与による明らかな副作用は認めず、忍容性が確認された。COPD 患者を順次登録し、腸内環境特に腸内細菌叢について解析中である。今後、腸内細菌叢に変化が認められた患者を対象として GFOB の投与効果を検証する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Yoshikawa M, Kimura H. RNA interference targeting carbohydrate sulfotransferase3 diminishes macrophage accumulation, inhibits MMP-9 expression and promotes lung recovery in murine pulmonary emphysema. *Respiratory Research* 2015;16(1):146. (査読有)  
DOI:10.1186/s12931-015-0310-7.

Tomoda K, Kubo K, Dairiki K, Yamaji T, Yamamoto Y, Nishii Y, Nakamura A, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H. Whey peptide-based enteral diet attenuate elastase-induced emphysema with increase in short chain fatty acids in mice. *BMC pulm Med* 2015;15:64. (査読有)  
DOI:10.1186/s12890-015-0059-2.

Matsumoto N, Miki K, Tsubouchi H, Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Yoshida M, Souma R, Ishimoto H, Yamamoto Y, Yatera K, Yoshikawa M, Sagara H, Iwanaga T, Mukae H, Maekura R, Kimura H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin administration for chronic respiratory failure: A randomized dose-comparison trial. *Lung* 2015;193:239-247. (査読有)  
DOI:10.1007/s00408-015-9685-y.

Yoshikawa M, Fujita Y, Yamamoto Y, Yamauchi M, Tomoda K, Koyama N, Kimura H. The Mini Nutritional Assessment Short-form predicts exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2014;19:1198-1203. (査読有)  
DOI:10.1111/resp.12380

Tomoda K, Kubo K, Hino K, Kondoh Y, Nishii Y, Koyama N, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Branched-chain amino acid-rich diet improves skeletal muscle wasting caused by cigarette smoke in rats. *J Toxicol Sci* 2014;39:331-337. (査読有)

〔学会発表〕(計 15 件)

Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Koyama N, Yoshikawa M, Kimura H. Ununiformed decrease in bone mass during the development of emphysema in rats. American Thoracic Society International Conference, 2016. サンフランシスコ (アメリカ合衆国)

Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Koyama N, Yoshikawa M, Kimura H. Synbiotics attenuate not only pulmonary emphysema but also osteoporosis induced by cigarette smoke in rats. American Thoracic Society International Conference, 2015. デンバー (アメリカ合衆国)

Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H. New targets for systemic effect of COPD. 第 55 回日本呼吸器学会学術講演会, 2015, 東京国際フォーラム (東京都千代田区)

Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Acceleration in emphysema in

rats discontinuously fed with fiber-free diet were related to alteration in the gut environment. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, 2015, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

吉川雅則, 木村 弘. COPDにおける栄養療法 up-to-date. 第25回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会, 2015. 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート(千葉県浦安市)

Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Alteration in gut environment accelerates emphysematous lesions by cigarette smoke in rats discontinuously fed with fiber-free diet. American Thoracic Society International Conference, 2014.

Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Decreased ant-oxidant capacity with fiber free diet during exposure to cigarette smoke was related with changes in proportion of cecal organic acids in mice. European Respiratory Society Annual Congress, 2013.

〔図書〕(計7件)

木村 弘, 吉川雅則. 呼吸器中外医学社. Annual Review 呼吸器. 2016, p41-49.

吉川雅則, 木村 弘. 南江堂. 病態栄養専門医テキスト改訂第2版. 2015, p101-111.

吉川雅則, 木村 弘. 医薬ジャーナル社. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)のマネジメント改訂3版. 2013, p225~233.

吉川雅則, 木村 弘. 医学書院. 新臨床栄養学第2版. 2012, p494~500.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉川雅則 (YOSHIKAWA, Masanori)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 80271203

### (2) 研究分担者

木村 弘 (KIMURA, Hiroshi)  
奈良県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 20195374

友田恒一 (TOMODA Koichi)  
奈良県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90364059