

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17558

研究課題名（和文）胆汁酸核内受容体を標的としたIFALDに対するMultiple療法の開発

研究課題名（英文）Development of Multiple Therapy for IFALD by Targeting Bile Acid Nuclear Receptors

研究代表者

町頭 成郎（MACHIGASHIRA, Seiro）

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：80404523

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）：短腸症候群および腸管蠕動不全の患児では、長期の完全静脈栄養（TPN）が必要となり、腸管不全関連肝障害（IFALD）に陥る。近年では非アルコール性肝障害などの成人肝疾患における胆汁酸の役割が徐々に解明されており、核内レセプターをターゲットとした治療法が開発されているが、IFALDにおけるその役割は分かっていない。本研究では短腸症候群モデル動物を用いてIFALDにおける胆汁酸の役割を解明し、核内レセプターをターゲットとした新たな治療法を開発することで、従来の我々の研究成果に加えたIFALDに対するMultiple therapyの確立を目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児短腸症候群は症例数が限られているため、臨床情報からだけ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大量腸管切除および術後の長期絶食・経静脈栄養管理の検討は極めて重要である。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。

研究成果の概要（英文）：Children with short bowel syndrome and intestinal peristalsis insufficiency require prolonged total parenteral nutrition (TPN) and suffer from intestinal failure-associated liver disease (IFALD). In recent years, the role of bile acids in adult liver diseases such as nonalcoholic liver disease has been gradually elucidated, and therapies targeting nuclear receptors have been developed, but their role in IFALD is not known. In this study, we aimed to elucidate the role of bile acids in IFALD using an animal model of short bowel syndrome and to develop a new treatment targeting nuclear receptors, thereby establishing multiple therapies for IFALD in addition to our previous research results.

研究分野：小児外科

キーワード：小児外科 短腸症候群 腸管不全関連肝障害 経静脈栄養 胆汁酸核内レセプター トランスレーショナルリサーチ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 短腸症候群および IFALD

小児の先天性小腸閉鎖症や中腸軸捻転、また成人の上腸間膜動脈血栓症、術後絞扼性イレウス、クローン病などで広範囲腸管切除が行われると、吸収不良症候群を来し、長期間の完全静脈栄養 (TPN) を余儀なくされる。腸管不全の病態と TPN の合併症が複雑に関与した肝障害である腸管不全関連肝障害 (IFALD: Intestinal Failure Associated Liver disease) が発生し、治療に極めて難渋する。当研究グループは短腸症候群患者に IFALD を合併した場合、生存率が低下することを報告している(文献 1)。IFALD の最も効果的な予防法は静脈栄養からの離脱であり、短腸症候群患者において残存腸管順応の促進と IFALD の発症予防および治療法の開発は喫緊の課題である。

(2) 当研究グループにおける IFALD・短腸症候群に関する基礎研究

我々はこれまでに、消化管ホルモンであるグレリン(文献 2,3)、GLP-2(文献 4) および新規脂肪乳剤である 3 系脂肪酸(文献 5,6) の IFALD および残存腸管順応に対する効果を検討してきた。IFALD の成立には様々な原因が関与していると考えられるため、多角的な治療法の検討および確立が重要であると考えられる。

(3) 胆汁酸核内レセプターを標的とした肝疾患の治療と IFALD

1995 年にリガンド不明の FXR (farnesoid X receptor) が胆汁酸のレセプターであることが解明された(文献 7)。胆汁酸センサーとして働き、胆汁酸の取り込み、合成、排泄などを制御することにより、SHP (small heterodimer partner) などの遺伝子発現に関与している。ケノデオキシコール酸に対して強い活性を示し、コレステロール代謝にも深く関与する。NASH (nonalcoholic steato-hepatitis) 患者で NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) 患者に比べ FXR の発現が減弱することが分かっており、NAFLD から NASH への進展に FXR の発現が関与していることが示唆されている。

半合成胆汁酸アナログであるオベチコール酸は、FXR に対するアゴニストとして開発され、NASH の治療薬として臨床試験が始まっている(文献 8)。NAFLD と IFALD は異なる集団から発生する脂肪肝だが、初期病理像が肝細胞脂肪沈着であること、肝硬変へと進行する予後不良群があること等、類似点が多い。IFALD に対しても治療効果があると考えられるが、基礎・臨床において使用報告はない。

参考文献

1. Kawano T, Kaji T, Onishi S, et al. *Pediatr Surg Int.* 32(9):863-7, 2016.
2. Onishi S, Kaji T, Machigashira S, et al. *Peptide*, 106:59-67, 2018
3. Onishi S, Kaji T, Yamada W, et al. *Pediatr Surg Int.* 32(12):1165-71, 2016
4. Yano K, Kaji T, Machigashira S, et al. *Pediatr Surg Int.* 2019, in press
5. Onishi S, Kaji T, Machigashira S, et al. *J Pediatr Surg*, 53(12), 2018
6. Machigashira S, Kaji T, Onishi S, et al. *Pediatr Surg Int.* 34(2):203-9, 2018
7. Forman BM, Goode E, Chen J, et al. *Cell.* Jun 2;81(5):687-93, 1995
8. Neuschwander-Tetri BA, et al. *Lancet.* 14;385(9972):956-65, 2015

2. 研究の目的

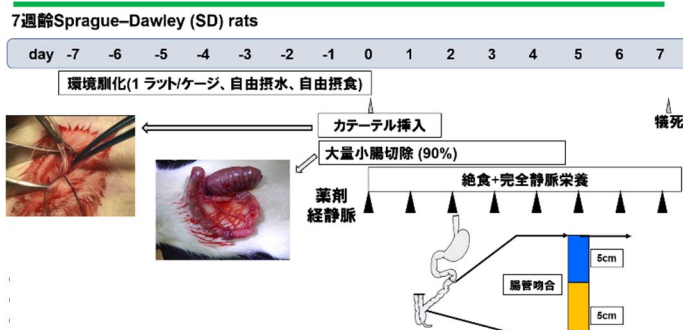
本研究では大量腸管切除・静脈栄養モデル動物を用いて IFALD における胆汁酸の役割を解明し、核内レセプターを標的とした新規治療法を開発することで、我々が近年研究成果を報告した消化管ホルモンや脂肪乳剤と組み合わせた IFALD に対する Multiple therapy の確立を目的とする。

3. 研究の方法

我々のこれまでの研究のプロトコールに則り、7 週齢の雄性 SD ラットを使用し大量腸管切除モデルとして 80% 短腸ラットモデルを作成する。1 週間の順化の後、手術を施行する。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する。手術時に外経静脈のカットダウン法により経静脈

栄養ルート挿入する。当研究グループの先行研究では、14 日間の絶食・完全静脈栄養で脂肪肝を認めている。同期間を観察期間としてモデルラットを作成する。評価項目は下記を設定する。

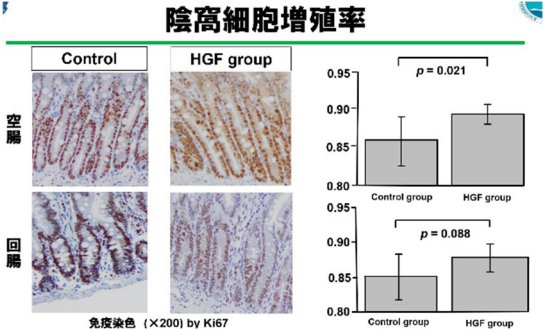
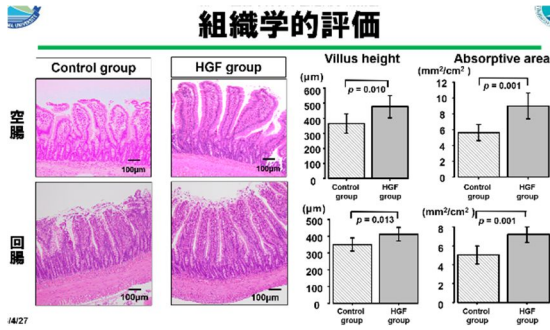
実験方法



栄養ルート挿入する。当研究グループの先行研究では、14 日間の絶食・完全静脈栄養で脂肪肝を認めている。同期間を観察期間としてモデルラットを作成する。評価項目は下記を設定する。

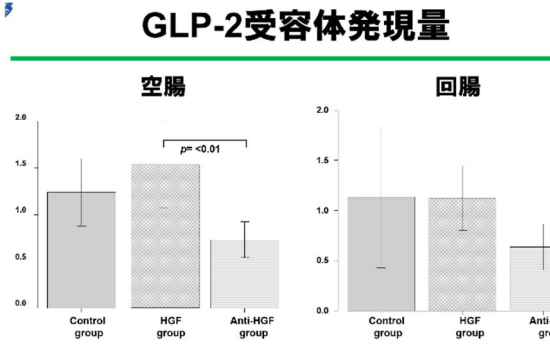
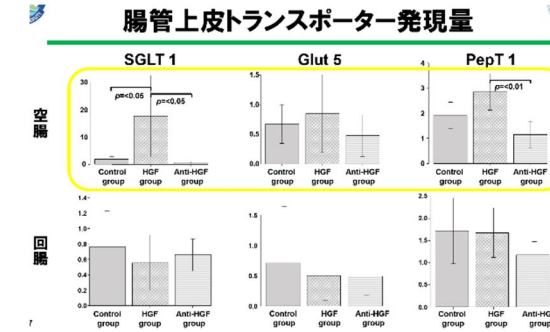
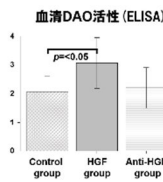
4. 研究成果

今回は大量腸管切除・静脈栄養モデル動物を用いて肝細胞増殖因子 (HGF) を投与し、その効果を検証した。



体重変化と小腸機能評価

	Control group	HGF group	Anti-HGF group	p-value
手術時の体重 (g)	280 ± 34	279 ± 42	286 ± 5	
犠死時の体重 (g)	290 ± 22	293 ± 28	268 ± 15	
体重変化量 (g)	10 ± 22	14 ± 19	-19 ± 14	0.026



カテーテル挿入時と犠死時の体重変化に 2 群間で有意差を認めなかった。組織学的検討では空腸絨毛高(単位 ; μm)は SBS+TPN 群 : 365.04 ± 63.56 、SBS+TPN+HGF 群 : 477.19 ± 74.19 で HGF 投与群が高かった ($p=0.010$)。空腸の Crypt cell proliferation rate (CCPR) は SBS+TPN 群 : $0.86 \pm 0.03\%$ 、SBS+TPN+HGF 群 : $0.90 \pm 0.01\%$ で HGF 投与群が高かった ($p=0.020$)。回腸絨毛高(単位 ; μm) は SBS+TPN 群 : 350.73 ± 39.07 、SBS+TPN+HGF 群 : 412.28 ± 40.11 と HGF 投与群が高かった ($p=0.013$)。回腸の CCPR は SBS+TPN 群 : $0.85 \pm 0.03\%$ 、SBS+TPN+HGF 群 : $0.88 \pm 0.02\%$ 、各群で有意差は認めなかったが、HGF 投与群は高い傾向にあった。 ($p=0.088$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

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, Ibara Satoshi, Harumatsu Toshio, Ishihara Chie, Naito Yoshiki, Murakami Masakazu, Machigashira Seiro, Noguchi Hiroyuki, Muto Mitsuru, Matsukubo Makoto, Ieiri Satoshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Potential predictors of the onset of focal intestinal perforation in extremely low birth weight infants based on an analysis of coagulation and fibrinolysis markers at birth: A case-control study based on ten years of experience at a single institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 1121 ~ 1126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpedsurg.2021.03.043	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, Sugita Koshiro, Ibara Satoshi, Masuya Ryuta, Matsukubo Makoto, Kawano Takafumi, Saruwatari Yumiko, Machigashira Seiro, Sakamoto Koichi, Nakame Kazuhiko, Shinyama Shin, Torikai Motofumi, Hayashida Yoshihiro, Mukai Motoi, Ikee Takamasa, Shimono Ryuichi, Noguchi Hiroyuki, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Discrepancy between the survival rate and neuropsychological development in postsurgical extremely low-birth-weight infants: a retrospective study over two decades at a single institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00383-020-04825-7	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 Kawano Takafumi, Sugita Koshiro, Kedoin Chihiro, Nagano Ayaka, Matsui Mayu, Murakami Masakazu, Kawano Masato, Yano Keisuke, Onishi Shun, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Matsukubo Makoto, Muto Mitsuru, Machigashira Seiro, Nakame Kazuhiko, Mukai Motoi, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 52
2. 論文標題 Retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Surgery Today	6. 最初と最後の頁 144 ~ 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02327-0	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 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, Sugita Koshiro, Ibara Satoshi, Masuya Ryuta, Matsukubo Makoto, Kawano Takafumi, Saruwatari Yumiko, Machigashira Seiro, Sakamoto Koichi, Nakame Kazuhiko, Shinyama Shin, Torikai Motofumi, Hayashida Yoshihiro, Mukai Motoi, Ikee Takamasa, Shimono Ryuichi, Noguchi Hiroyuki, Ieiri Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Discrepancy between the survival rate and neuropsychological development in postsurgical extremely low-birth-weight infants: a retrospective study over two decades at a single institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 411 ~ 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-020-04825-7	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 加治 建, 武藤 充, 杉田 光士郎, 矢野 圭輔, 大西 峻, 山田 和歌, 田中 宏明, 古賀 義徳, 松久保 眞, 町頭 成郎, 家入 里志
2. 発表標題 小児短腸症候群のQOLの改善を目指した治療戦略 基礎研究のデータから見える短腸症候群の治療戦略
3. 学会等名 日本外科代謝栄養学会 第59 回学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 町頭成郎、村上雅一、川野正人、杉田光士郎、松久保 眞、川野孝文、武藤 充、家入里志
2. 発表標題 小児慢性便秘症に対するポリエチレングリコール製剤の当院での使用経験
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 杉田 光士郎、武藤 充、指宿 卓也、瀬戸口 誠、有馬 順子、町頭 成郎、野口 啓幸
2. 発表標題 新生児壊死性腸炎から短腸症候群に陥った超低 出生体重児症例の 1 例 -2 つの特殊脂肪乳剤による栄養管理の経験
3. 学会等名 第36回日本臨床栄養代謝学会学術集会
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

〔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
---------	---------