

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09551

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患の新規治療戦略：全身性炎症の抑制をめざして

研究課題名(英文) Novel therapeutic strategy to attenuate systemic inflammation of patients with COPD

研究代表者

吉川 雅則 (Yoshikawa, Masanori)

奈良県立医科大学・医学部・病院教授

研究者番号：80271203

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)において全身性炎症は種々の併存症の基盤病態として重視されてきたが、有効な治療法は確立されていない。今回、全身性炎症や酸化ストレスの発症要因として腸内環境に着目し、シンバイオティクス投与の有効性を検討した。6か月間の投与により腸内細菌叢の変化や糞便中短鎖脂肪酸の上昇が認められた。また、multiple free-radical scavenging method(MULTIS法)で評価した血清中の各種フリーラジカル消去活性も変化した。

以上からCOPD患者に対するシンバイオティクス投与は腸内環境の改善に寄与し、酸化ストレスにも影響を及ぼすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、COPD患者に対するシンバイオティクスの投与が腸内環境の改善に寄与することが明らかになった。さらに、消化管からの治療アプローチがCOPDにおける併存症の基盤病態である全身性炎症や酸化ストレスの軽減に有効であることが示唆された臨床的意義は大きい。また、COPD患者の疾患管理における食習慣の重要性を啓蒙する根拠となるとともに、併存症の治療に要する医療経済的負荷の軽減にも貢献する可能性がある。

研究成果の概要(英文)： Systemic inflammation is known to be the underlying mechanisms of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the optimal treatment for systemic inflammation has not been established. In the present study, we focused on the effect of synbiotics on gut environment and systemic inflammation.

We found the changes in gut microbiota, an increase in fecal short-chain fatty acids 6 months after supplementation of synbiotics. In addition, the changes in free-radical scavenging capacity in serum assessed by multiple free-radical scavenging method(MULTIS) were observed. These results suggest that synbiotics may contribute to the improvement of gut environment and oxidative stress in patients with COPD.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 全身性炎症 酸化ストレス 腸内環境 シンバイオティクス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は肺の慢性炎症性疾患であるが、栄養障害、心血管疾患、糖尿病などの様々な併存症を伴う全身性疾患として広く認識されている。これらの併存症は患者の予後やQOLに重大な影響を及ぼすことから、これらのコントロールは疾患管理において重大な意義を持っている。全身性炎症がこれらの併存症の基盤病態と考えられるが、実臨床において有効性が確認されている治療法はない。申請者らはCOPDにおける全身性炎症の標的臓器としての消化管に着目して研究を行ってきた(平成20年度~22年度: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”平成24年度~27年度:基盤研究C“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”)。これらの結果から、喫煙曝露動物実験モデルを用いて、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(J.Toxicol.Sci. 2011;36: 261 -6)、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、血中抗酸化ストレス活性(Oxy吸着テスト)が低下すること(J.Toxicol.Sci. 2012;37:131-8)を明らかにした。

COPDにおける全身性炎症、肺の炎症の発症機序として酸化ストレスの亢進が重要な役割を果たすとされている。従来の酸化ストレスの評価法では、個別に酸化ストレスにかかわるバイオマーカーが測定されていたが、近年、各種のラジカル消去活性を同時に評価できるmultiple free-radical scavenging method(MULTIS法)が開発された(Oowada S et al. J Clin Biochem Nutr 2012;51:117-21)。これによりレドックスバランスと各疾患や病態との関連をより明確にすることが可能になったが、COPDにおいては検討されていない。

近年、食物繊維の摂取がCOPDの発症や進行を抑制するとの疫学調査結果が相次いで報告されている(Varraso R et al. Am J Epidemiol. 2010;171:776-84、Fonseca Wald ELA et al. Respirology. 2014;19:176-84)。食物繊維がプレバイオティクスとして炎症や酸化ストレスの抑制に寄与していることが想定されるが、メカニズムは明らかではない。申請者らは喫煙曝露動物モデルで、シンバイオティクス(GFOB:グルタミン(G)、食物繊維(F)、オリゴ糖(O)、ビフィズス菌(B))を含む給餌によって、喫煙曝露による気腫病変や骨粗鬆症が軽減することを報告した(Tomoda K, Yoshikawa M et al. ATS international conference, Denver 2015)。

2. 研究の目的

肺消化管ネットワーク仮説に基づき、COPD患者において、シンバイオティクスの投与が腸内環境を改善し、全身の炎症、酸化ストレスと同時に肺の炎症をも抑制できるか否かを明らかにする。それによって消化管からのアプローチにより、併存症の基盤病態である全身性炎症の抑制とともに新たな治療戦略の糸口を得ることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

通院中の安定期COPD患者を対象とし、body mass index(BMI)、mini nutritional assessment short-form(MNA-SF)、bioelectrical impedance analysis(BIA)を用いた体成分分析、血中アルブミン、プレアルブミン、アミノ酸分析などの栄養評価を行った。さらに、呼吸機能・呼吸筋力検査、糞便中における腸内細菌叢と有機酸濃度の評価を行った。腸内細菌はT-RFLP(terminal restriction fragment length polymorphism)法により解析した。また、血中の酸化ストレスの評価として、multiple free-radical scavenging method(MULTIS)法を用いた血清中の各種ラジカル消去活性の測定や炎症性マーカーとして高感度CRPを測定した。6ヶ月間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

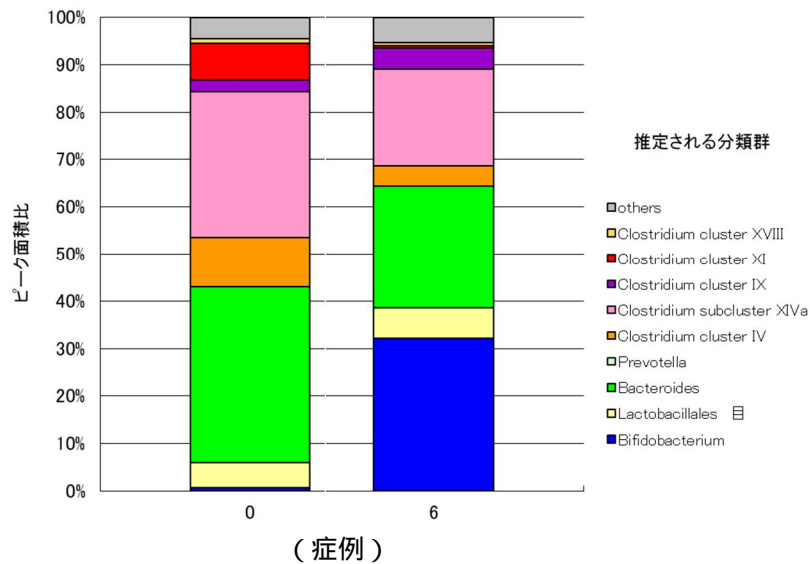
(B) を投与し、投与前後での各指標の変化を評価した。

4. 研究成果

20 例の COPD 患者（年齢 70.7 歳、%1 秒量 50.0%）を登録した。6 か月間 GF0B の摂取が継続できた症例について、各評価項目を投与前後で検討し、下記の結果が得られた。

(1) BMI, MNA-SF スコア、血清アルブミンに変化を認めなかったが、体脂肪量の増加がみられ、プレアルブミンと分岐鎖アミノ酸は約 45% の症例で改善がみられた。

(2) 投与後の腸内細菌叢では、約 60% の症例で Lactobacillales 目や Bifidobacterium の増加がみられ、体重減少が高度な例でより顕著な傾向がみられた（症例参照）。糞便中の短鎖脂肪酸（酪酸、酢酸、プロピオン酸）の濃度は約 70% の症例で増加がみられた。



(3) 各種ラジカル消去活性の検討では、一重項酸素、アルキルペルオキシラジカル消去活性は上昇傾向を認め、ヒドロキシラジカル消去活性は一定のレベルに集約される傾向がみられた。また、高感度 CRP は有意な変化を認めなかった。

(4) 肺活量、1 秒量など呼吸機能指標や呼吸筋力には変化を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 1. 植木 純, 神津 玲, 大平徹郎, 桂 秀樹, 黒澤 一, 安藤守秀, 佐野裕子, 佐野恵美香, 石川 朗, 高橋仁美, 北川知佳, 玉木 彰, 関川清一, 吉川雅則, 津田 徹	4. 巻 27
2. 論文標題 呼吸リハビリテーションに関するステートメント	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日呼ケアリハ学誌	6. 最初と最後の頁 95-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 吉川雅則, 山本佳史, 藤田幸男	4. 巻 106
2. 論文標題 COPD. サルコペニア - 高齢者包括診療で知っておくべき予防と治療 - .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 755-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yoshikawa M, Yamamoto Y, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Osa T, Uyama H, Okamoto N, Kurumatani N, Kimura H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in independent community-dwelling elderly.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 2421-2426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13091	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 Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Kitabatake M, Nakamura A, Ito T, Yoshikawa M, Kimura H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Silencing of carbohydrate sulfotransferase 15 hinders murine pulmonary fibrosis development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2016.12.008.	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 Smid DE, Franssen FME, Kimura H, Yoshikawa M, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Redefining cut-points for high symptom burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease classification in 18,577 patients with chronic obstructive pulmonary disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J AmMed Dir Assoc	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2017.09.003.	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 該当する

1. 著者名 吉川雅則	4. 巻 35
2. 論文標題 便秘INTERFACE 呼吸器内科編	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pharma Medica	6. 最初と最後の頁 83-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 藤田幸男、吉川雅則	4. 巻 130
2. 論文標題 COPD	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 臨床栄養	6. 最初と最後の頁 880-886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 藤田幸男、吉川雅則	4. 巻 120
2. 論文標題 患者さんからよく尋ねられる内科診療のFAQ 呼吸器	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 内科	6. 最初と最後の頁 375-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yoshikawa M, Yamamoto Y, Tomoda K, Fujita Y, Yamauchi M, Osa T, Uyama H, Okamoto	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Kai Y, Tomoda K, Yoneyama H, Kitabatake M, Nakamura A, Ito T, Yoshikawa M, Kimura	4. 巻 6
2. 論文標題 Silencing of carbohydrate sulfotransferase 15 hinders murine pulmonary fibrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Ther Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtn.2016.12.008.	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 山本佳史, 吉川雅則, 木村 弘.	4. 巻 54
2. 論文標題 高齢者のCOPD	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Geriatr Med	6. 最初と最後の頁 1081-1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 藤田幸男, 吉川雅則, 木村 弘	4. 巻 24
2. 論文標題 COPDにおける栄養治療介入の最前線.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 THE LUNG perspectives	6. 最初と最後の頁 42-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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22件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 吉川雅則
2. 発表標題 COPDの病態と栄養管理 - 発症予防の観点を含めて -
3. 学会等名 第22回日本病態栄養学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉川雅則
2. 発表標題 サルコペニア対策からみたCOPDの栄養管理
3. 学会等名 第28回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ibaraki T, Tomoda K, Fujioka N, Jinta T, Yamamoto Y, Yamauchi M, Yoshikawa M
2. 発表標題 A Study on the Role of Adiponectin in the Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
3. 学会等名 Annual meeting of American Thoracic Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂口和宏, 藤田幸男, 山本佳史, 本津茂人, 熊本牧子, 藤岡伸啓, 茨木敬博, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則
2. 発表標題 MULTIS法によるCOPD患者血清の各種活性酸素・フリーラジカル消去活性の評価
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長 敬翁, 山本佳史, 藤田幸男, 坂口和宏, 茨木敬博, 藤岡伸啓, 熊本牧子, 本津茂人, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則
2. 発表標題 MNA-SFを用いたCOPD患者の栄養評価と骨粗鬆症の関連
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本佳史, 藤田幸男, 寺本佳奈子, 坂口和宏, 茨木敬博, 藤岡伸啓, 長 敬翁, 山内基雄, 友田恒一, 吉川雅則
2. 発表標題 COPD患者における経年的な骨密度低下の関連因子.
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤岡伸啓, 友田恒一, 仁多寅彦, 茨木敬博, 坂口和宏, 山本佳史, 山内基雄, 吉川雅則
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患進展におけるAdiponectinの役割に関する検討
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 外来COPD患者における栄養管理 - 栄養評価と治療への展開 -
3. 学会等名 第27回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 運動と栄養のコンビネーションセラピー
3. 学会等名 第27回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 栄養と呼吸リハビリテーション
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田幸男、吉川雅則、山本佳史、本津茂人、山内基雄、友田恒一、木村 弘
2. 発表標題 MNA-SFを用いたCOPD患者の栄養評価の有用性 - 予後との関連を含めて
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 友田恒一、久保 薫、吉川雅則、兼平裕也、木村 - 須田廣美、伊藤利洋、木村 弘
2. 発表標題 肺気腫形成過程における骨密度の変化に関する検討
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本佳史、吉川雅則、藤田幸男、寺本佳奈子、坂口和宏、茨木敬博、藤岡伸啓、長 敬翁、山内基雄、木村 弘
2. 発表標題 COPD患者における経年的骨密度変化の要因
3. 学会等名 第57回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則、木村 弘
2. 発表標題 COPD患者の病態からみた骨粗鬆症の治療
3. 学会等名 第54回日本臨床生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉川雅則
2. 発表標題 慢性閉塞性肺疾患と栄養 - 治療から発症予防まで -
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中尾美芳、吉川雅則、山口千影、小村真理、早味 司、中野奈央、荒木迪子、檜原 柊、岩田 琢、藤田幸男、山本佳史
2. 発表標題 COPD患者におけるMini Nutritional Assessment Short-formによる栄養評価と予後との関連
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoda K, Kubo K, Yamamoto Y, Koyama N, Yoshikawa M, Kimura H.
2. 発表標題 Ununiformed Decrease in Bone Mass During the Development of Emphysema in Rats
3. 学会等名 American Thoracic Society International Conference 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 茨木敬博, 友田恒一, 吉川雅則, 土居昭広, 赤塚沙知子, 中村武彦, 木村 弘
2. 発表標題 呼吸器疾患における GUT-LUNG axis : 症例からの検証 : 潰瘍性大腸炎経過中に活動性肺病変を認めた1例
3. 学会等名 第56回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤岡伸啓, 友田恒一, 濱田 薫, 小山文一, 中島祥介, 三浦幸子, 吉川公彦, 吉川雅則, 木村 弘
2. 発表標題 呼吸器疾患における GUT-LUNG axis : 症例からの検証 : 潰瘍性大腸炎経過中に活動性肺病変を認めた1例
3. 学会等名 第56回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉川雅則, 木村 弘
2. 発表標題 栄養療法「栄養学からみた呼吸器疾患の栄養療法」
3. 学会等名 第26回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉川雅則, 木村 弘
2. 発表標題 COPDの病態に基づく栄養管理
3. 学会等名 第20回日本病態栄養学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田幸男, 吉川雅則, 山口千影, 中野奈央, 早味 司, 中野美芳, 山本佳史, 山内基雄, 木村 弘
2. 発表標題 COPD患者におけるMNA-SFによる栄養評価の意義 予後との関連を含めて
3. 学会等名 第32回日本静脈経腸栄養学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 藤田幸男, 吉川雅則	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 245
3. 書名 すべての診療科で役立つ栄養学と食事・栄養療法	

1. 著者名 吉川雅則	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 169
3. 書名 COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第5版	

1. 著者名 藤田幸男, 吉川雅則	4. 発行年 2018年
2. 出版社 最新医学社	5. 総ページ数 238
3. 書名 診断と治療のABC	

1. 著者名 吉川雅則、木村 弘	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 605
3. 書名 静脈経腸栄養テキストブック	

1. 著者名 吉川雅則、木村 弘	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 267
3. 書名 非がん性呼吸器疾患の緩和ケア	

1. 著者名 吉川雅則	4. 発行年 2017年
2. 出版社 建帛社	5. 総ページ数 185
3. 書名 研修医・医学生のための症例で学ぶ栄養学	

1. 著者名 吉川雅則, 木村 弘	4. 発行年 2016年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 273(229-237)
3. 書名 在宅でよくみる各種疾患の栄養管理	

1. 著者名 木村 弘, 吉川雅則	4. 発行年 2016年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 233(41-49)
3. 書名 Annual Review 呼吸器	

1. 著者名 吉川雅則, 木村 弘	4. 発行年 2016年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 605(495-502)
3. 書名 静脈経腸栄養テキストブック	

〔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	山本 佳史 (Yamamoto Yoshifumi) (00458035)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	木村 弘 (Kimura Hiroshi) (20195374)	日本医科大学・大学院医学研究科・教授 (32666)	

6. 研究組織 (つづき)

	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	山内 基雄 (Yamauchi Motoo) (30405378)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	
研究分担者	市川 寛 (Ichikawa Hiroshi) (60336732)	同志社大学・生命医科学部・教授 (34310)	
研究分担者	藤田 幸男 (Fujita Yukio) (60571023)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	友田 恒一 (Tomoda Koichi) (90364059)	奈良県立医科大学・医学部・病院教授 (24601)	
研究分担者	坂口 和宏 (Sakaguchi Kazuhiro) (30596755)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・医員 (24601)	