

令和元年9月3日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10466

研究課題名(和文)カテーテル関連敗血症に対する腸管粘膜の免疫誘導による新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of the novel therapy for the CRBSI using the induction of the intestinal mucosal immunity by administration of GLP-2.

研究代表者

加治 建 (KAJI, Tatsuru)

鹿児島大学・附属病院・特例教授

研究者番号：50315420

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：14日間の完全静脈栄養を行い、腸管および肝臓の評価ができるモデルを作成することができた。GLP-2投与量によって、体重増加の改善とGLP-2高用量投与(50 µg/kg/h)が腸管粘膜絨毛、陰窩深を改善する事が明らかになった。静脈栄養における脂肪乳剤の種類によって肝脂肪症の形成に差を認めた。肝脂肪症と脂肪乳剤の影響についてさらなる検討へと発展させている。GLP-2投与によるBacterial translocation (BT)と腸管粘膜免疫に関する検討では、リポポリサッカライドの腹腔内投与による腹膜炎症状が強いため長期生存が困難となり、検体収集数が少なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

短腸症候群におけるGLP-2投与による残存腸管の粘膜増成作用がある事を明らかにした。また、脂肪乳剤が大豆由来ではhepatic steatosisが観察され、魚油由来ではhepatic steatosisが観察されないことが明らかになった。また、GLP-2投与の投与量により脂肪肝の程度に差がある結果が得られた。短腸症候群の残存腸管に対するGLP-2の有効性を明らかにし、臨床使用へのエビデンスを強固なものとする意義があり、短腸症候群患児への新たな治療薬として期待される。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have demonstrated that GLP-2 administration results in the intestinal hypertrophy, by increasing the crypt cell proliferation rate, which in turn increases villus height, crypt depth. We conducted the study to develop the novel therapy for the CRBSI enhancing the intestinal mucosal immunity by administration of glucagon-like peptide-2 (GLP-2). High dose administration of GLP-2 increased villus height, crypt depth, and total mucosal surface area. These observations may be relevant for the planning therapeutic trials in the clinical setting. And the dose of GLP-2 and lipid emulsions were associated with the formation for the hepatic steatosis. Especially, soy bean oil derived lipid emulsion induced the severe hepatic steatosis and fish oil derived lipid emulsion did not presented the hepatic steatosis. Treatment with GLP-2 following resection may maximize intestinal growth. However, further studies will be required in terms of the hepatic steatosis.

研究分野：小児外科

キーワード：腸管粘膜免疫 完全静脈栄養 Bacterial translocation グルカゴンペプチド-2 (GLP-2) 肝脂肪症 (hepatic steatosis)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長期の静脈栄養管理を要する症例においては、腸管粘膜防御機構の破綻に伴う bacterial translocation(BT)が誘因となってカテーテル関連敗血症を発症し、そのために生命予後が不良になることが報告されている。

腸管粘膜防御機構は(1)腸粘膜自体(2)腸管粘膜表面の分泌型 IgA(3)細胞間接着装置の三つのバリアが存在すると考えられており、完全静脈栄養施行中に見られる BT 制御のために、粘膜分泌型 IgA と細胞間接着装置によるバリアの2点に着目した。

グルカゴン様ペプチド-2(GLP-2)は経静脈栄養によって起こる粘膜萎縮を改善する作用を有することも報告されていることから、腸管粘膜免疫に対する増強効果を有することが期待される。

以上の事から、BT を制御することにより静脈栄養管理中に見られるカテーテル関連敗血症への進行を抑え、生命予後の改善につながることを期待された。

2. 研究の目的

完全静脈栄養施行中に見られる BT に関連して起こるカテーテル関連敗血症に対して、GLP-2 投与による新しい予防法および治療法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

ラット(Sprague-Dawley 種)を用い、ペントバルビタール静注による麻酔下に静脈栄養群では中心静脈カテーテルを頸静脈に留置する。栄養投与量は、静脈栄養で 18% グルコース、2.0% アミノ酸の組成の輸液製剤を用いて、200 ml/kg/day (160kcal/kg/day)で14日間投与する。

腸管粘膜絨毛高、陰窩深を測定し、粘膜表面積を産出する。

腸管内に分泌された IgA 量を腸管内洗浄液を採集して測定する。

感染モデルとして、LPS を腹腔内に投与して BT 制御について検討する。

4. 研究成果

14日間の TPN 投与モデルを作成できた。GLP-2 投与量によって、体重増加が改善する傾向を認めた。GLP-2 高用量投与(50 µg/kg/h)投与が腸管粘膜絨毛、陰窩深共に良好である結果であった。以上の結果から GLP-2 投与量を 50 µg/kg/h として、腸管粘膜免疫に関する検討を行った。感染誘導モデル作成のため LPS の腹腔内投与を行ったが、腹膜炎症状が強いため 14 日間生存が困難となり、検体収集量が少ないという問題があった。

感染モデル作成の際に短腸症候群 + TPN モデルを作成したところ、肝臓組織において肝脂肪症(hepatic steatosis)の所見が見られた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計19件)

1. Onishi Shun, Kaji Tatsuru, Yamada Waka, Nakame Kazuhiko, Machigashira Seiro, Kawano Masato, Yano Keisuke, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Masuya Ryuta, Kawano Takafumi, Mukai Motoi, Hamada Taiji, Souda Masakazu, Yoshioka Takako, Tanimoto Akihide, Ieiri Satoshi, Ghrelin stimulates intestinal adaptation following massive small bowel resection in parenterally fed rats, *Peptides*, 106巻、2018、59~67 査読有り DOI: 10.1016/j.peptides.2018.06.009

2. Onishi Shun, Kaji Tatsuru, Machigashira Seiro, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Nakame Kazuhiko, Kawano Masato, Yano Keisuke, Yamada Koji, Kawano Takafumi, Mukai Motoi, Yoshioka Takako, Tanimoto Akihide, Ieiri Satoshi, The effect of intravenous lipid emulsions and mucosal adaptation following massive bowel Resection, Journal of Pediatric Surgery, 53巻、2018、2444 ~ 2448 査読有り
DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.019
3. Machigashira S, Kaji T, Onishi S, Yamada W, Yano K, Yamada K, Masuya R, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Ieiri S, The protective effect of fish oil lipid emulsions on intestinal failure-associated liver disease in a rat model of short-bowel syndrome., Pediatric surgery international, 34 巻、2018、203-209 査読有り DOI: 10.1007/s00383-017-4190-4
4. 加治 建, 山田 和歌, 川野 正人, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 大西 峻, 榊屋 隆太, 川野 孝文, 町頭 成郎, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 腹腔鏡下縫合手技の上達度の経時的変化に関する検討 効果的トレーニング方法の開発のために、医学教育、49 巻、2018、160 査読なし
5. 大西 峻, 加治 建, 町頭 成郎, 山田 和歌, 川野 正人, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 榊屋 隆太, 川野 孝文, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 3系脂肪酸は短腸症候群における残存腸管順応を促進する 新規脂肪酸製剤の新たな可能性について、外科と代謝・栄養、52 巻、2018、113 査読なし DOI:https://doi.org/10.11638/jssmn.52.3_113
6. 町頭 成郎, 加治 建, 矢野 圭輔, 川野 正人, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榊屋 隆太, 川野 孝文, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 短腸症候群モデルラットを用いた腸管不全合併肝障害(IFALD)に対する 3系脂肪乳剤の肝障害予防効果の検討、外科と代謝・栄養 52 巻、2018、142-142 査読なし
DOI:https://doi.org/10.11638/jssmn.52.3_125
7. 加治 建, 大西 峻, 村上 雅一, 川野 正人, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榊屋 隆太, 川野 孝文, 町頭 成郎, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 短腸症候群の予後改善に向けたトランスレーショナルリサーチ 研究から臨床への適応拡大をめざして、日本小児外科学会雑誌、54 巻、2018、682-682 査読なし
DOI:https://doi.org/10.11164/jjsps.54.3_643
8. 加治 建, 川野 正人, 矢野 圭輔, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榊屋 隆太, 川野 孝文, 町頭 成郎, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 【最近の先天性食道閉鎖症関連の手術】 開胸・胸膜外到達法、小児外科、50 巻、2018、430-434 査読なし
9. Kaji Tatsuru, Nakame Kazuhiko, Machigashira Seiro, Kawano Takafumi, Masuya Ryuta, Yamada Waka, Yamada Koji, Onishi Shun, Moriguchi Tomoe, Sugita Koshiro, Mukai Motoi, Ieiri Satoshi, Predictors of a successful outcome for infants with short bowel syndrome: a 30-year single institution Experience, Surgery Today, 47巻、2017、1391 ~ 1396 査読有り DOI:10.1007/s00595-017-1534-6
10. Kaji T, Reply to Letter to the Editor by Crocoli A, et al., Journal of pediatric surgery , 52 巻、2017、1537 査読有り doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.06.005
11. Shinyama Shin, Kaji Tatsuru, Mukai Motoi, Nakame Kazuhiko, Matsufuji Hiroshi, Takamatsu Hideo, Ieiri Satoshi, The novel preventive effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against neonatal necrotizing enterocolitis

- in rats, *Pediatric Surgery International*, 33巻、2017、1109~1114 査読有り
DOI: 10.1007/s00383-017-4145-9
12. Ikee Takamasa, Onishi Shun, Mukai Motoi, Kawano Takafumi, Sugita Koshiro, Moriguchi Tomoe, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Machigashira Sei-ro, Nakame Kazuhiko, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi, A comparison of the characteristics and precision of needle driving for right-handed pediatric surgeons between right and left driving using a model of infant laparoscopic diaphragmatic hernia repair, *Pediatric Surgery International*、33巻、2017、1103~1108 査読有り
DOI:10.1007/s00383-017-4144-x
13. 加治 建, 矢野 圭輔, 大西 峻, 川野 正人, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 梶屋 隆太, 町頭 成郎, 川野 孝文, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志, 短腸症候群症例における予後因子の検討 自施設 30 年間の経験症例から、*日本小児外科学会雑誌*, 53 巻、2017、1128-1129 査読なし DOI:https://doi.org/10.11164/jjsps.53.6_1104
14. 加治 建, 腸管不全における Glucagon-like peptide-2(GLP-2)の役割について、*移植*, 52 巻、2017、281-282 査読なし
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jst/52/2-3/52_281/_pdf
15. 大西 峻, 向井 基, 中目 和彦, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 川野 孝文, 加治 建, 家入 里志, 回腸切除後にビタミン B12 欠乏性巨赤芽球性貧血をきたした 2 例、*日本小児外科学会雑誌*, 53 巻、2017、277-281 査読有り
DOI:https://doi.org/10.11164/jjsps.53.2_277
16. Kaji T, Kawano T, Yamada W, Yamada K, Onishi S, Nakame K, Mukai M, Ieiri S, Takamatsu H, The changing profile of safe techniques for the insertion of a central venous catheter in pediatric patients - improvement in the outcome with the experiences of 500 insertions in a single institution., *Journal of pediatric surgery*, 51 巻、2016、2044-2047 査読有り doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.037
17. Yamada W, Kaji T, Onishi S, Nakame K, Yamada K, Kawano T, Mukai M, Souda M, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S, Ghrelin improves intestinal mucosal atrophy during parenteral nutrition: An experimental study., *Journal of pediatric surgery*, 51 巻、2016、2039-2043 査読有り doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.035
18. Kawano T, Kaji T, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Nakame K, Mukai M, Ieiri S, Efficacy of ethanol locks to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections for home parenteral nutrition pediatric patients: comparison of therapeutic treatment with prophylactic treatment., *Pediatric surgery international*, 32 巻、2016、863-867 査読有り
doi: 10.1007/s00383-016-3933-y
19. Onishi S, Kaji T, Yamada W, Nakame K, Moriguchi T, Sugita K, Yamada K, Kawano T, Mukai M, Souda M, Yamada S, Yoshioka T, Tanimoto A, Ieiri S, The administration of ghrelin improved hepatocellular injury following parenteral feeding in a rat model of short bowel syndrome., *Pediatric surgery international*, 32 巻、2016、1165-1171 査読有り DOI 10.1007/s00383-016-3975-1

〔学会発表〕(計6件)

1. 加治 建、矢野圭輔、大西 峻、榎屋隆太、川野孝文、町頭成郎、中目和彦、向井 基、家入里志、山田和歌、臨床に役立つ経鼻胃管挿入シミュレーションプログラムの開発、第33回日本静脈経腸栄養学会学術集会、2018
2. 加治 建、大西 峻、村上雅一、川野正人、矢野圭輔、山田耕嗣、山田和歌、榎屋隆太、川野孝文、町頭成郎、中目和彦、向井 基、家入里志、短腸症候群の予後改善に向けたトランスレーショナルリサーチ - 研究から臨床への適応拡大をめざして - Translational research to improve the prognosis for the patients with short bowel、第55回日本小児外科学会学術集会、2018
3. Kaji T、Nakajo A、Nakame K、Machigashira S、Kawano T、Masuya R、Yamada W、Yamada K、Onishi S、Moriguchi T、Sugita K、Mukai M、Natsugoe S、Ieiri S、An optimal surgical strategy and management for pediatric thyroid cancer: The results from over 30 years at a single institution.、Annal meeting of the 50th Annual Scientific Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons、2017
4. Kaji T、Kawano T、Yamada W、Yamada K、Onishi S、Nakame K、Mukai M、Ieiri S、Changing Profile of Safe Techniques for Inserting a Central Venous Catheter in Pediatric Patients - Improvement in Outcomes with the Experience of 500 Insertions in a Single Institution.、Annual Meeting of the 49th Pacific Association of Pediatric Surgeons、2016
5. Kaji T、Nakame K、Kawano T、Yamada W、Yamada K、Onishi S、Mukai M、Ieiri S、Evaluation of predictors of successful outcome for patients with short bowel syndrome - A 30-year single institution experience -、World Federation of Associations of Pediatric Surgeons、2016
6. 加治 建、短腸症候群の治療戦略 - glucagon-like peptide-2 (GLP-2)の臨床使用に向けて -、第53回日本小児外科学会、2016

〔図書〕(計1件)

1. Tatsuru Kaji, Waka Yamada, Seiro Machigashira, Part I. Hirschsprung's Disease Chapter 8. Classification, Hirschsprung 's Disease and the Allied Disorders Status Quo and Future Prospects of Treatment、Editors: Taguchi, Tomoaki, Matsufuji, Hiroshi, Ieiri, Satoshi, 2019、47-49

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：家入 里志

ローマ字氏名：IEIRI, Satoshi

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：教授

研究者番号(8桁)：00363359

研究分担者氏名：向井 基
ローマ字氏名：MUKAI, Motoi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：准教授
研究者番号（8桁）：80468024

研究分担者氏名：中目 和彦
ローマ字氏名：NAKAME, Kazuhiko
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域附属病院
職名：講師
研究者番号（8桁）：70448570

研究分担者氏名：川野 孝文
ローマ字氏名：KAWANO, Takafumi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学総合研究科
職名：客員研究員
研究者番号（8桁）：40457651

研究分担者氏名：山田 和歌
ローマ字氏名：YAMADA, Waka
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：特任助教
研究者番号（8桁）：20457659

研究分担者氏名：山田 耕嗣
ローマ字氏名：YAMADA, Koji
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：特任助教
研究者番号（8桁）：80528042

研究分担者氏名：大西 峻
ローマ字氏名：ONISHI, Shun
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：附属病院
職名：特任助教
研究者番号（8桁）：10614638