

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08578

研究課題名(和文) IFALDの病態解明に基づく大建中湯を用いた新規治療法の開発

研究課題名(英文) The novel effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against IFALD in rats.

研究代表者

矢野 圭輔 (Yano, Keisuke)

鹿児島大学・鹿児島大学病院・医員

研究者番号：30757919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：大量腸管切除と中心静脈カテーテル挿入を施したラットに14日間の絶食TPNを行い、大建中湯投与群とコントロール群に分けてIFALDの発症と予防効果を検討した。大建中湯の投与は、同モデルに対しては経口投与が困難であったため、代替方法として、同様の作用をもつ消化管ホルモンやその他ペプチドを頸静脈的に投与して、IFALDに対する予防効果を検討した。コントロール群ではIFALDの発症を認めたと、GLP-2投与群やHGF投与群において、IFALDの予防効果が確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

短腸症候群患児らの治療において喫緊の課題であるIFALDの病態解明および克服において、様々な生理活性作用を持つ大建中湯やその他の消化管ホルモン、ペプチドは、多角的にIFALDに対し予防的効果を発揮するものと考えられる。これらの予防的効果の詳細を明らかにしていくことで、IFALDを克服し、短腸症候群患児らの予後改善に繋がる。さらに、成人の短腸症候群患者らにも同様の予防法は有効であり、IFALDの予防方法の確立は、その恩恵を受ける患者数は潜在的に多いものと考えられる。本研究成果は、予防法確立に繋がるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Rats undergoing massive intestinal resection and central venous catheter insertion were subjected to fasting TPN for 14 days, and the onset and preventive effect of IFALD were examined by dividing into the Daikenchuto administration group and the control group. Since daikenchuto was difficult to administer orally to the model, as an alternative method, gastrointestinal hormones and other peptides with similar effects were administered jugularly to prevent IFALD. It was investigated. Although the onset of IFALD was observed in the control group, the preventive effect of IFALD was confirmed in the GLP-2 administration group and the HGF administration group.

研究分野：短腸症候群

キーワード：IFALD 短腸症候群 TPN ラット 大建中湯 抗炎症作用 抗酸化作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児外科疾患により短腸症候群(SBS)となった患児らは、長期の完全静脈栄養管理(TPN)を余儀なくされるが、長期の合併症として腸管不全関連肝障害(IFALD)を発症する可能性がある。IFALDを発症すると累積生存率が優位に低下しており、IFALDの予防または治療法の開発が重要である。

(2) 漢方薬である大建中湯は、腸管血流増加作用や抗炎症作用などを有し、腸管不全を含む臨床で幅広い病態に用いられているが、SBSやIFALDに対する効果はよく分かっていない。大建中湯の腸管に対する多彩な作用は、SBSやIFALDの発症抑制に効果があると期待され、大建中湯の腸管に対する作用を解明できれば、IFALDの病態解明にも繋がると考えられる。

2. 研究の目的

IFALDの発症機序における炎症性サイトカインの関与を解明し、大建中湯を用いた新しい術後管理方法の開発を目的とする。具体的には、

(1) 長期絶食・経静脈栄養管理を動物モデルで確立し、TPNによる肝障害における炎症性サイトカインの関与を明らかにする。

(2) 大量腸管切除・術後絶食経静脈栄養管理を動物モデルで確立し、術後のIFALDの予防および残存腸管順応に対する大建中湯の効果を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 7週齢の雄性SDラットに対し、吸入麻酔下で中心静脈カテーテル留置と90%大量小腸切除を施し、SBS/TPNモデルラットとする。同モデルラットに1週間~2週間の絶食TPN管理を行う。そののちに犠死せしめ、血液や肝臓を採取し、生理学的・生化学的・病理組織学的に評価する。

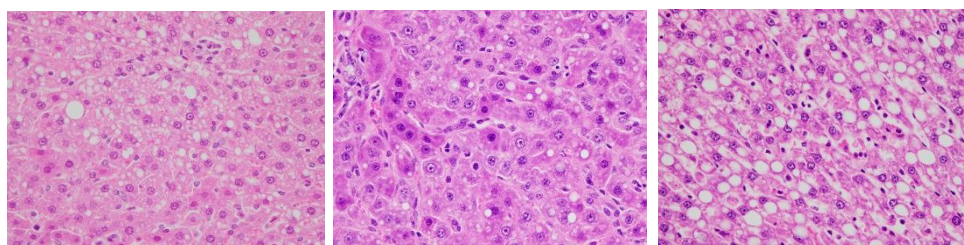
(2) 大建中湯は、日局カンキョウ、日局サンショウ、日局ニンジンの乾燥エキスが5:2:3の比率で配合されているツムラ大建中湯エキス顆粒(株式会社ツムラ)を用い、0.3g/kgで胃内に投与する。Control群には同量の乳糖を投与し、大建中湯非投与・投与の群分けを行う。

4. 研究成果

(1) 同モデルラットは、2週間の絶食TPN管理で、病理組織学的に肝障害を呈した(図1)。小葉中心性の脂肪沈着、炎症細胞の浸潤を認め、非アルコール性脂肪肝/脂肪肝炎(NAFLD/NASH)様の肝障害を認めた。

(2) 同モデルに対する大建中湯の投与は、胃内栄養チューブによる経口・経腸投与を予定していたが、絶食TPNをトラブルなく継続するためにはカテーテルの血管刺入部の安静が必要であったため、栄養チューブ留置のためのラット把持手技が困難であった。代替方法として、胃内ではなく経静脈的な投与を検討することとした。経静脈投与が可能であり、大建中湯に類する生理活性物質であるGLP-2を用いて、GLP-2のIFALDに対する効果を検討した。先行研究を参考に、GLP-2低用量投与およびGLP-2高用量投与を行い、非投与のコントロール群と比較検討した(図1)。

図1: 病理組織学的所見



コントロール群

GLP-2 低用量投与群

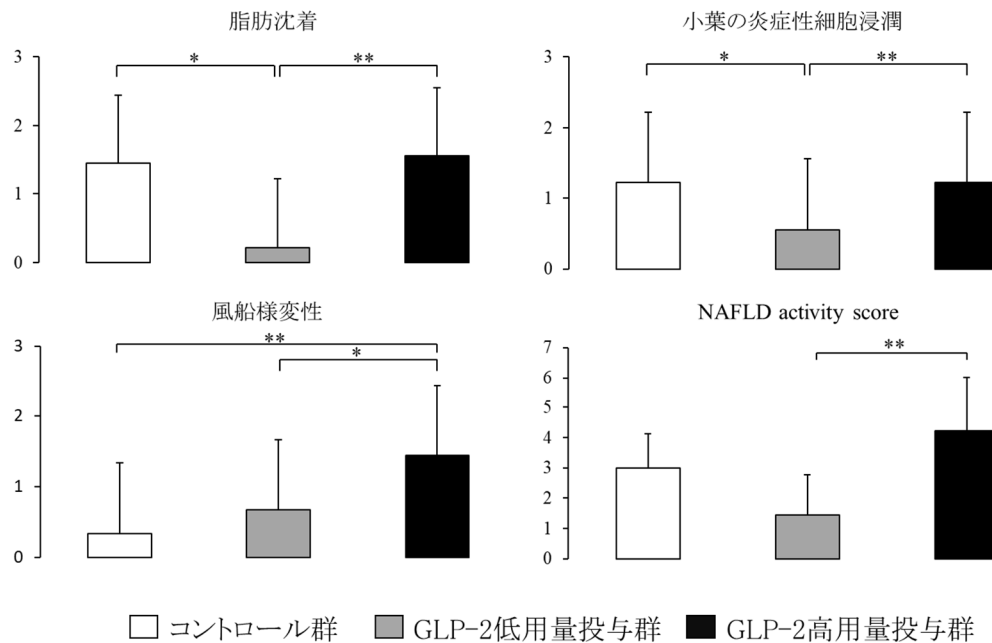
GLP-2 高用量投与群

(1)と同様にコントロール群ではNAFLD型のIFALDを認め、GLP-2低用量投与群においては、IFALDの改善を認めた。高用量投与群では、コントロール群と同等か、寧ろ悪化したNAFLD型のIFALDを認めた。

(3) NAFLD activity scoreを用いて肝障害を定量的に評価した(図2)。

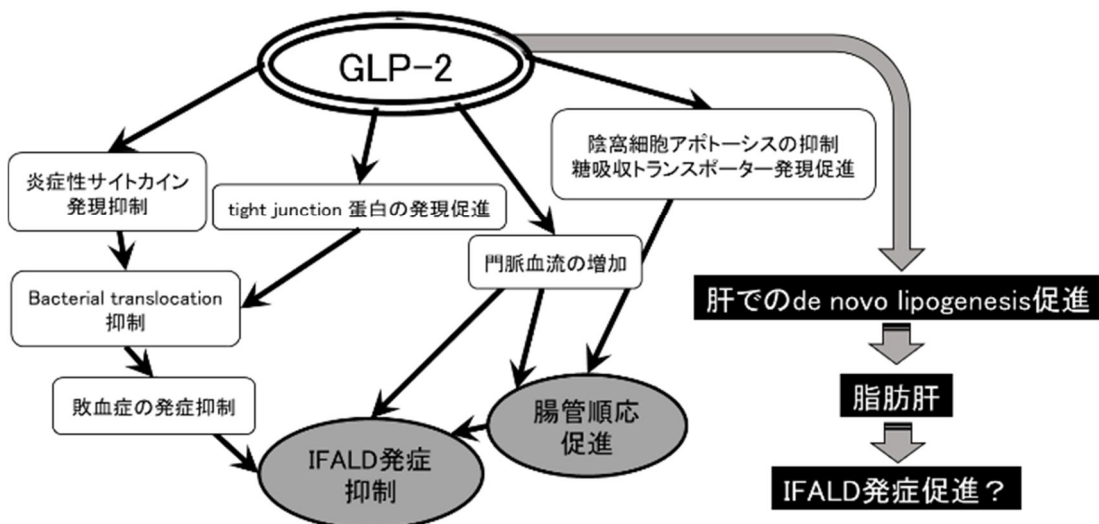
図2. NAFLD activity score

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$



(4) 本研究により、GLP-2 は IFALD に対する予防または治療効果を有することが示唆された。一方で、その効果は容量依存性ではなく、至適投与量の検討が必要と考えられた。IFALD が改善しなかった要因として、GLP-2 がもつ肝の de novo lipogenesis 促進効果によって脂肪肝が促進されたことが考えられた (図3)。

図3. IFALDに対するGLP-2の作用



(5) 今回、大建中湯の経口・経腸投与の代替方法として、同等の作用をもつ GLP-2 の経静脈内投与を行うことにより、抗炎症作用や腸管不全に対する効果を持つペプチドは、IFALD に対して何らかの改善効果を発揮することが示唆された。今後の展望として、大建中湯と同等あるいは大建中湯が生体内で作用するカスケードの構成因子であるペプチド(具体的には、アドレノメデュリン、モチリン、ムスカリンなど)の、SBS/TPN モデルラットへの投与を行うことで、大建中湯が及ぼす IFALD の予防効果を検討する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7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 Yano K, Kaji T, Onishi S, Machigashira S, Nagai T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Muto M, Nakame K, Mukai M, Ieiri S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally fed rat model of short bowel syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1345-1351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04560-8	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 Harumatsu T, Muraji T, Masuya R, Ohtani H, Nagai T, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Matsukubo M, Muto M, Kaji T, Ieiri S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Microvascular proliferation of the portal vein branches in the liver of biliary atresia patients at Kasai operation is associated with a better long-term clinical outcome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1437-1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04579-x	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 Harumatsu T, Murakami M, Yano K, Onishi S, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Kawano T, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S.	4. 巻 35
2. 論文標題 The change over time in the postoperative bowel function in male anorectal malformation patients who underwent sacroperineal anorectoplasty and sacroabdominoperineal anorectoplasty.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1109-1114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-019-04540-y.	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 Yano Keisuke, Mukai Motoi, Kawano Takafumi, Kawano Masato, Onishi Shun, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Machigashira Seiro, Nakame Kazuhiko, Kaji Tatsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 28
2. 論文標題 Successful Laparoscopic Distal Pancreatectomy for a Huge Solid Pseudopapillary Neoplasm with Spleen and Vessel Preservation in an 11-Year-Old Girl: A Case Report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques & Part B	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) 10.1089/vor.2017.0497	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 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	4. 巻 53
2. 論文標題 The effect of intravenous lipid emulsions and mucosal adaptation following massive bowel resection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 2444 ~ 2448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.019	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 Masuya Ryuta, Kaji Tatsuru, Mukai Motoi, Nakame Kazuhiko, Kawano Takafumi, Machigashira Seiro, Yamada Waka, Yamada Koji, Onishi Shun, Yano Keisuke, Moriguchi Tomoe, Sugita Koshiro, Kawano Masato, Noguchi Hiroyuki, Suzuhigashi Masaya, Muto Mitsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Predictive factors affecting the prognosis and late complications of 73 consecutive cases of esophageal atresia at 2 centers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 1027 ~ 1033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-018-4326-1	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 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	4. 巻 106
2. 論文標題 Ghrelin stimulates intestinal adaptation following massive small bowel resection in parenterally fed rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 59 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.06.009	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 矢野 圭輔, 加治 建, 町頭 成郎, 村上 雅一, 馬場 徳朗, 春松 敏夫, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榎屋 隆太, 川野 孝文, 中目 和彦, 向井 基, 池江 隆正, 松藤 凡, 家入 里志	4. 巻 50
2. 論文標題 【小児NST病態栄養シリーズ:経腸・静脈栄養手技のUp to date(上級編)】重症心身障がい児に対する術中透視下小開腹胃瘻造設術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 1089-1093
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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Onishi S, Kaji T, Machigashira S, Yano K, Harumatsu T, Baba T, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Nakame K, Ieiri S.
2. 発表標題 The impact of morphological affect for the liver and the small bowel induced by massive bowel resection in rat model
3. 学会等名 32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yano K, Kaji T, Onishi S, Machigashira S, Murakami M, Baba T, Harumatsu T, Yamada K, Masuya R, Kawano T, Nakame K, Mukai M, Ieiri S.
2. 発表標題 Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally-fed rat model of short bowel syndrome.
3. 学会等名 The 52nd Pacific Association of Pediatric Surgeons combined meeting(PAPS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yano K, Kaji T, Onishi S, Machigashira S, Nagai T, Harumatsu T, Yamada K, Yamada W, Muto M, Nakame K, Mukai M, Ieiri S
2. 発表標題 Novel effect of glucagon-like peptide-2 for hepatocellular injury in a parenterally-fed rat model of short bowel syndrome.
3. 学会等名 32nd International Symposium on Pediatric Surgical Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢野圭輔、加治 建、大西 峻、町頭成郎、村上雅一、馬場徳朗、春松敏夫、山田耕嗣、山田和歌、榊屋隆太、中目和彦、向井 基、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56回日本外科代謝栄養学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yano K, Kawano T, Nonaka Y, Onishi S, Kawano M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Left Thoracoscopic Approach for a Bronchogenic Cyst Originating from the Lower Esophagus
3. 学会等名 IPEG (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yano K, Kawano T, Nonaka Y, Onishi S, Kawano M, Yamada K, Yamada W, Masuya R, Machigashira S, Nakame K, Mukai M, Kaji T, Ieiri S
2. 発表標題 Left Thoracoscopic Approach for a Bronchogenic Cyst Originating from the Lower Esophagus
3. 学会等名 PAPS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野 圭輔, 町頭 成郎, 加治 建, 川野 正人, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榎屋 隆太, 川野 孝文, 中目 和彦, 向井 基, 家入 里志
2. 発表標題 重症心身障がい児(者)に対する安全な胃瘻造設術の工夫
3. 学会等名 PSJM
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢野 圭輔, 川野 孝文, 川野 正人, 大西 峻, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榎屋 隆太, 町頭 成郎, 中目 和彦, 向井 基, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 小児脾腫瘍の7例
3. 学会等名 日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2018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
研究分担者	家入 里志 (IEIRI Satoshi) (00363359)	鹿児島大学・歯学部医学系・教授 (17701)	
研究分担者	大西 峻 (ONISHI Shun) (10614638)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	山田 和歌 (YAMADA Waka) (20457659)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	川野 孝文 (KAWANO Takafumi) (40457651)	鹿児島大学・歯学部総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	加治 建 (KAJI Tatsuru) (50315420)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任教授 (17701)	
研究分担者	中目 和彦 (NAKAME Kazuhiko) (70448570)	宮崎大学・医学部・講師 (17601)	
研究分担者	町頭 成郎 (MACHIGASHIRA Seiro) (80404523)	鹿児島大学・歯学部総合研究科・客員研究員 (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	向井 基 (MUKAI Motoi) (80468024)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	山田 耕嗣 (YAMADA Koji) (80528042)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	榎屋 隆太 (MASUYA Ryuta) (90448572)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	
研究分担者	春松 敏夫 (HARUMATSU Toshio) (70614642)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	

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