

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17304

研究課題名（和文）壊死性腸炎根絶を目指したアドレノメデュリンによる革新的予防・治療法の開発

研究課題名（英文）Development of innovative prevention and treatment methods with Adrenomedullin to the necrotizing enterocolitis

研究代表者

中目 和彦（Nakame, Kazuhiko）

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：70448570

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）：壊死性腸炎は特に早産児に発症する予後不良な腹部救急疾患である。アドレノメデュリンはヒト副腎褐色細胞腫組織から発見された強力な血管拡張作用、抗炎症活性を有する生理活性ペプチドである。壊死性腸炎ラットモデルを用いてアドレノメデュリンの壊死性腸炎に対する予防効果を検討した。生食投与群、アドレノメデュリン低用量投与群、アドレノメデュリン高用量投与群において腸管を材料に検討した。アドレノメデュリン投与群は腸管組織障害を改善する傾向を認めた。生存率に差は認めなかった。これらの結果は、NECに対する治療としてアドレノメデュリンの潜在的可能性を示しているが、適正な投与量などの更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

壊死性腸炎は新生児、特に低出生体重児に発症する腸管の壊死を伴う腸管不全であり、高率な死亡率（約40%）を有する疾患である。近年、早産児、低出生体重児の出生数が増加しており、それに伴い生存率を高めるだけでなく、intact survival（後遺症なき生存）が目指されている。一方、アドレノメデュリンは血管新生作用や腸管に対する成長因子、抗炎症作用、臓器保護作用を有するペプチドであり、近年、炎症性腸疾患への臨床応用が期待されている。現在、当研究において壊死性腸炎ラットモデルを用いてアドレノメデュリンの予防効果の可能性が示唆された。更なる検討により壊死性腸炎への臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Necrotizing enterocolitis (NEC) is an abdominal emergency with a poor prognosis, especially in preterm and low birth weight infants. Adrenomedullin is a peptide with vasodilatory and anti-inflammatory activity discovered in human adrenal pheochromocytoma tissue. We investigated the prophylactic effect of adrenomedullin for NEC in NEC rat model. The neonatal rat NEC model was used to examine the intestinal tract in the normal saline group, the low-dose adrenomedullin group, and the high-dose adrenomedullin group. The results showed that adrenomedullin treatment tended to ameliorate intestinal tissue damage in NEC rats, but there was no significant difference. Survival rates were not significantly different. These results indicate the potential of adrenomedullin as a treatment for NEC, but the preventive effect of adrenomedullin on NEC needs further studies.

研究分野：小児外科

キーワード：壊死性腸炎 アドレノメデュリン 新生児 低出生体重児 ラットモデル

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

#### 1. 研究開始当初の背景

壊死性腸炎は新生児、特に低出生体重児に発症する腸管の未熟性、感染等を原因とする腸管の壊死を伴う腸管不全であり、発症すれば高率な死亡率(約 40%)を有する疾患である。また手術においては広範囲腸切除により短腸症候群を来す可能性が高い。近年、早産児、低出生体重児の出生数が増加しており、それに伴い生存率を高めるだけでなく、intact survival(後遺症なき生存)が目指されている。一方、アドレノメデュリン(Adrenomedullin: AM)は循環器系臓器で広く作られ、血管を拡張させたり、血管新生を促したりと、多彩な作用が知られ、腸管に対しても抗炎症作用を有するペプチドであり、炎症性腸疾患への臨床応用が期待されている。

#### 2. 研究の目的

当研究は壊死性腸炎ラットモデルを用いて AM の治療効果を証明し、壊死性腸炎への臨床応用を目指し、新生児の intact survival の改善、少子高齢化時代における貴重児の健全な成長を目的とした。

#### 3. 研究の方法

壊死性腸炎(NEC)ラットモデルに対して各群でアドレノメデュリンの効果を検討した。

A: NEC + 生理食塩水投与群 (NS 群)

低酸素刺激・人工乳前 1 時間前 1 回 5ml/kg を 8 時間毎に皮下投与

B: NEC + AM 低用量投与群: AM (L) 群

低酸素刺激・人工乳前 1 時間前に 1 回 10ng/NS5ml/kg を 8 時間毎に皮下投与

C: NEC + AM 高用量投与群: AM (H) 群

低酸素刺激・人工乳前 1 時間前に 1 回 200 ng/NS5ml/kg を 8 時間毎に皮下投与

検討項目としては

- 1.) 生後 96 時間時生存率
- 2.) 回腸組織 HE 染色を組織障害度をスコアリング (NEC スコア) し評価。

上記を検討、評価を行った。



新生仔ラットに対する tube feeding

#### 4. 研究成果

1.) 生後 96 時間時生存率; NS 群: 42.3%、AM (L) 群: 45.6% AM (H) 群: 46.3% であり生存率に有意差はなかった。

2.) 回腸組織 NEC スコア: AM (H) 群は NEC 群と AM (L) 群と比較し有意に NEC スコアを改善し NEC 重症度を改善した。

壊死性腸炎ラットモデルにおい AM の投与は壊死性腸炎の重症度を改善する傾向を認めたが、有意差は認めなかった。明らかな生存率の改善を認めなかった。当初腸管壁内炎症性サイトカインの網羅的なサイトカインシグナリングの検討を行う予定であったが、期待される効果が不十分であったため投与時期、投与量の再検討を行っている。

AM の投与は壊死性腸炎の予防として有効性が期待され、適正な量、投与方法についてさらに検

討が必要である。

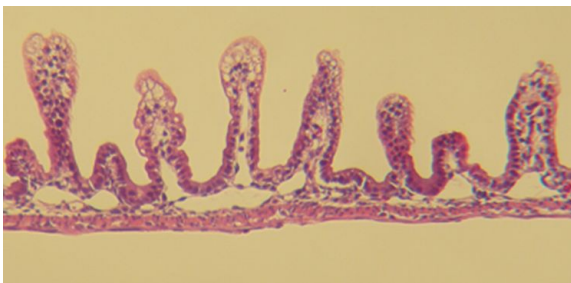
### NEC 発症時の新生仔ラット外観



皮膚乾燥・やせ  
軽度腹部膨満を認める。



NEC 発症時の開腹所見  
腸管の黒色変化、拡張を認める。



NEC 発症の腸管の病理学的所見  
grade 3 の所見  
重度の粘膜下層、粘膜固有層の剥離  
重度の粘膜下層、筋層の浮腫、絨毛の脱落を  
認める。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masuya Ryuta, Matsukubo Makoto, Nakame Kazuhiko, Kai Kengo, Hamada Takeomi, Yano Koichi, Imamura Naoya, Hiyoshi Masahide, Nanashima Atsushi, Ieiri Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Using indocyanine green fluorescence in laparoscopic surgery to identify and preserve rare branching of the right hepatic artery in pediatric congenital biliary dilatation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgery Today	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) 10.1007/s00595-022-02516-5	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 Masuya Ryuta, Nakame Kazuhiko, Tahira Kosei, Kai Kengo, Hamada Takeomi, Yano Koichi, Imamura Naoya, Hiyoshi Masahide, Nanashima Atsushi, Ieiri Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Laparoscopic dome resection for pediatric nonparasitic huge splenic cyst safely performed using indocyanine green fluorescence and percutaneous needle grasper	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery	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) 10.1111/ases.13052	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 Masuya Ryuta, Muraji Toshihiro, Harumatsu Toshio, Muto Mitsuru, Nakame Kazuhiko, Nanashima Atsushi, Ieiri Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Biliary atresia: graft-versus-host disease with maternal microchimerism as an etiopathogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transfusion and Apheresis Science	6. 最初と最後の頁 103410 ~ 103410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transci.2022.103410	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 Masuya Ryuta, Muto Mitsuru, Nakame Kazuhiko, Murakami Masakazu, Sugita Koshiro, Yano Keisuke, Onishi Shun, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Yamada Waka, Matsukubo Makoto, Kaji Tatsuru, Nanashima Atsushi, Ieiri Satoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Impact of the Number of Board-Certified Pediatric Surgeons per Pediatric Population on the Outcomes of Laparoscopic Fundoplication for Neurologically Impaired Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques	6. 最初と最後の頁 571 ~ 575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/lap.2021.0713	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 Muraoka Junsuke, Kodama Yuki, Higashi Marie, Yamada Naoshi, Yamashita Rie, Nakame Kazuhiko, Kaneko Masatoki, Sameshima Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 A case of facial cellulitis caused by group B streptococcus in an extremely low birthweight infant	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1369 ~ 1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.04.021	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 Nakame Kazuhiko, Kaji Tatsuru, Onishi Shun, Murakami Masakazu, Nagano Ayaka, Matsui Mayu, Nagai Taichiro, Yano Keisuke, Harumatsu Toshio, Yamada Koji, Yamada Waka, Masuya Ryuta, Muto Mitsuru, Ieiri Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 A retrospective analysis of the real-time ultrasound-guided supraclavicular approach for the insertion of a tunneled central venous catheter in pediatric patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Vascular Access	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) 10.1177/11297298211008084	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 Muto Mitsuru, Sugita Koshiro, Ibara Satoshi, Masuya Ryuta, Matuskubo 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 Muto Mitsuru, Sugita Koshiro, Ibara Satoshi, Masuya Ryuta, Matuskubo 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 町頭 成郎, 中目 和彦, 村上 雅一, 川野 正人, 矢野 圭輔, 山田 耕嗣, 川野 孝文, 加治 建, 上塘 正人, 茨 聡, 家入 里志	4. 巻 53
2. 論文標題 【出生前診断された小児外科疾患の鑑別と周産期管理】梨状窩嚢胞	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 121-125
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 該当する

1. 著者名 家入 里志, 中目 和彦, 長野 綾香, 松井 まゆ, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 武藤 充, 加治 建, 村上 雅一, 杉田 光士郎	4. 巻 31
2. 論文標題 術後機能を考慮した小児呼吸器外科手術 先天性嚢胞性肺疾患を中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本小児呼吸器学会雑誌	6. 最初と最後の頁 152-158
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 該当する

1. 著者名 松久保 眞, 杉田 光士郎, 中目 和彦, 長野 綾香, 松井 まゆ, 村上 雅一, 川野 正人, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 加治 建, 野口 啓幸, 家入 里志	4. 巻 52
2. 論文標題 【小児外科臨床研究の基本と展望】腹壁疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児外科	6. 最初と最後の頁 749-757
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 該当する

1. 著者名 Keisuke Yano, Tatsuru Kaji, Shun Onishi, Seiro Machigashira, Taichiro Nagai, Toshio Harumatsu 1, Koji Yamada 1, Waka Yamada, Mitsuru Muto, Kazuhiko Nakame, Motoi Mukai, Satoshi Ieiri	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) 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13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 榎屋 隆太、中目 和彦、西田 卓弘、田代 耕盛、河野 文彰、市原 明子、池田 拓人、武野 慎祐、七島 篤志
2. 発表標題 胃穿孔による汎発性腹膜炎を生じた急性胃軸捻転の1例
3. 学会等名 第 57 回九州小児外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中目 和彦、榎屋 隆太、當瀬 ちひろ、興梠 智子、榎原 康平、村岡 純輔、青木 良則、山田 直史、山下 理絵、児玉 由紀、七島 篤志
2. 発表標題 肛門側ストーマへの注入法についての具体的な方法と工夫 低出生体重児における腸瘻肛門側腸管への注入の検討
3. 学会等名 第50回 九州小児外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎屋 隆太、永田 公二、中目 和彦、七島 篤志
2. 発表標題 回腸瘻造設後に壊死性腸炎を呈した腹壁破裂の 1 例
3. 学会等名 第50回 九州小児外科研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎屋 隆太、中目 和彦
2. 発表標題 新生児期に閉塞性無呼吸を呈した舌根部甲状舌管嚢胞の一例
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中目 和彦, 宗像 駿, 河野 文彰, 内勢 由佳子, 北村 英嗣, 榎屋 隆太, 田代 耕盛, 池田 拓人, 武野 慎祐, 七島 篤志
2. 発表標題 Open abdominal managementを施行した腹部外傷手術の一例 ABTHERATM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 榎屋 隆太, 中目 和彦, 田代 耕盛, 市原 明子, 河野 文彰, 池田 拓人, 武野 慎祐, 七島 篤志
2. 発表標題 胃穿孔による汎発性腹膜炎を生じた急性胃軸捻転の1小児例
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 長野 綾香, 松井 まゆ, 永井 太一郎, 村上 雅一, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 榎屋 隆太, 武藤 充, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 小児に対するリアルタイム超音波ガイド下鎖骨上アプローチによるトンネル型中心静脈カテーテル挿入術 超音波ガイド下腕頭静脈穿刺による合併症軽減に関する検討
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 中目 和彦, 榎屋 隆太, 矢野 圭輔, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 超音波ガイド下トンネル型中心静脈カテーテル挿入術の検討 腕頭静脈穿刺と内頸静脈穿刺の比較検討
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会
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回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武藤 充, 永井 太一郎, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 松久保 眞, 町頭 成郎, 中目 和彦, 向井 基, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 小児腸管機能不全の最新知見 短腸症候群の予後を拓くために必要なこととは 基礎・臨床研究から
3. 学会等名 第120回日本外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiko Nakame, Ayaka Nagano, Mayu Matsui, Taichiro Nagai, Masakazu Murakami, Keisuke Yano, Shun Onishi, Toshio Harumatsu, Kouji Yamada, Waka Yamada, Ryuta Masuya, Mitsuru Muto, Tatsuru Kaji, leiri Satoshi
2. 発表標題 A real-time ultrasound-guided supraclavicular approach for the insertion of a tunneled central venous catheter in pediatric patients: A comparison of the surgical outcomes and complications between ultrasound-guided brachiocephalic and internal jugular vein cannulation
3. 学会等名 the 53rd annual Pacific Association of Pediatric Surgeons Meeting (国際学会)
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, 村上 雅一, 馬場 徳朗, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 樹屋 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 日本外科代謝栄養学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中目 和彦, 永井 太一朗, 矢野 圭輔, 大西 峻, 春松 敏夫, 山田 耕嗣, 山田 和歌, 武藤 充, 町頭 成郎, 向井 基, 加治 建, 家入 里志
2. 発表標題 先天性消化管閉鎖に関わる諸問題 経験症例からみた先天性小腸閉鎖症の短期・長期治療成績とその問題点
3. 学会等名 日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------	---------