

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20904

研究課題名（和文）酸分泌抑制薬に誘導されるLeaky gutを介したNAFLD発症機序の解明

研究課題名（英文）Relationship between leaky gut, a potential inducer of NAFLD, and acid secretion inhibitors.

研究代表者

蓑田 洋介（Minoda, Yosuke）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：60908664

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：酸分泌抑制薬内服により回腸インピーダンス値が低下し、消化管粘膜バリア機能の透過性が亢進した。また酸分泌抑制薬内服を行うと腸内細菌叢は変化するものの、真菌叢の変化はほとんど見られなかった。本検証期間において酸分泌抑制薬内服によるNAFLDの有意な発症や、内臓脂肪・皮下脂肪の有意な増加は認めなかった。これらの結果は、母集団の選択によるバイアスを受けている可能性がある。今後長期的な観察を含め、さらなる研究が必要であるが腸内細菌叢の変化を介して粘膜バリア機能を低下させている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果は胃酸分泌抑制薬がLeaky gutを引き起こす可能性を示している。酸分泌抑制薬は世界的にも広く普及している反面、その長期使用の影響はいまだにはっきりしない部分がある。特に近年極力な酸分泌抑制薬が登場しており、酸分泌抑制薬がLeaky gutを誘導するという成果は今後の研究においても重要な結果であり、本研究は社会的な意義が高いものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：When taking acid secretion inhibitory drugs, there was a decrease in impedance values in the ileum, and an enhancement of the permeability of the gastrointestinal mucosal barrier function. Moreover, while the intestinal bacterial flora changed with the administration of these drugs, there was little change observed in the fungal flora. During the study period, no significant onset of NAFLD or significant increase in visceral or subcutaneous fat was observed due to the administration of acid secretion inhibitors. These results might be affected by bias in the selection of the study population. Although further research is needed, it has been suggested that these changes in the intestinal bacterial flora could be contributing to a decrease in mucosal barrier function.

研究分野：消化器内科

キーワード：腸管バリア機能 酸分泌抑制薬 腸内細菌叢

1. 研究開始当初の背景

本邦の NAFLD 患者は増加の一途を辿っているが、非肥満型 NAFLD の割合が約 30%と欧米より高く、その原因は不明である。一方、本邦においては、ピロリ菌罹患率の低下や食習慣の欧米化に伴う酸関連疾患の増加、および高齢化に伴って急増した抗血栓薬や NSAID 治療による薬剤性胃粘膜障害に対する予防の観点から、酸分泌抑制薬を内服する患者は増加している。また 2015 年、世界に先駆けて発売された強力な酸分泌抑制薬(ポノプラザン;P-cab)の普及などを背景とし、今後も酸分泌抑制薬内服患者は増加すると予想されている。酸分泌抑制薬内服により口腔内細菌が小腸内で増殖し腸内細菌叢の変化を誘導するという報告、腸内細菌叢の変化は Leaky gut を引き起こすという報告、肥満、高脂肪食、NAFLD 自体が Leaky gut を誘発するという報告から、酸分泌抑制薬内服患者では口腔内細菌による腸内細菌叢の変化が Leaky gut を介して NAFLD を誘導、その後 NAFLD に関与した病態がさらなる Leaky gut を誘導するという負のサイクルを形成するという仮説を立てた。

便秘は腸内細菌叢を変化させることは周知の事実であるが、便秘を改善することで肝酵素が正常化する症例も報告されており、腸内細菌と肝臓の関連性が示唆されている。上述の、酸分泌抑制薬は腸内細菌叢・腸内環境の変化をもたらすとする研究結果が報告されたことにより、酸分泌抑制薬内服の観点から非肥満性 NAFLD の発症の機序解明を目指す本研究の着想に至った。さらに酸分泌抑制薬内服患者では、口腔内常在菌の小腸まで流入し、腸内細菌叢が変化している可能性が報告されている。この小腸へ流入する口腔内細菌が実際に Leaky gut の原因となるのか、またどのような菌叢が Leaky gut に影響を及ぼすのか、いまだ不明である。最近、欧米の研究にて、酸分泌抑制薬内服が NAFLD 発症のリスク因子である可能性が示唆されているが、その病態も未だはっきりしない。そのような中、本邦では従来型の酸分泌抑制剤よりも強力な酸分泌抑制効果を有する P-cab が実臨床で使用されること、さらに日本人は欧米人と比較して胃酸分泌能力が低いことから、酸分泌抑制薬が NAFLD 発症のリスク因子となるか否かを明らかとし、その機序を解明する本研究に適している。

2. 研究の目的

本研究の目的は、NAFLD 予防法開発を目指し酸分泌抑制薬が Leaky gut を介して NAFLD を誘導する機序を検討することである。

これまで、ヒトの消化管粘膜バリア機能の in vivo 評価法として、主にラクツロース/マンニトール比を用いた評価法が用いられてきたが、十二指腸や回腸末端における特定の部位でのリアルタイムな評価は不可能であった。本研究では、応募者が確立した Tissue Conductance Meter による内視鏡下粘膜バリア機能測定法 (Komori, Ihara, Minoda et al. Dig Dis Sci, 2019)を用いて、腸内細菌叢ならびに免疫学的解析を行う部位の消化管粘膜バリア機能を、ピンポイント、リアルタイム、かつ客観的なインピーダンス値として評価することである。

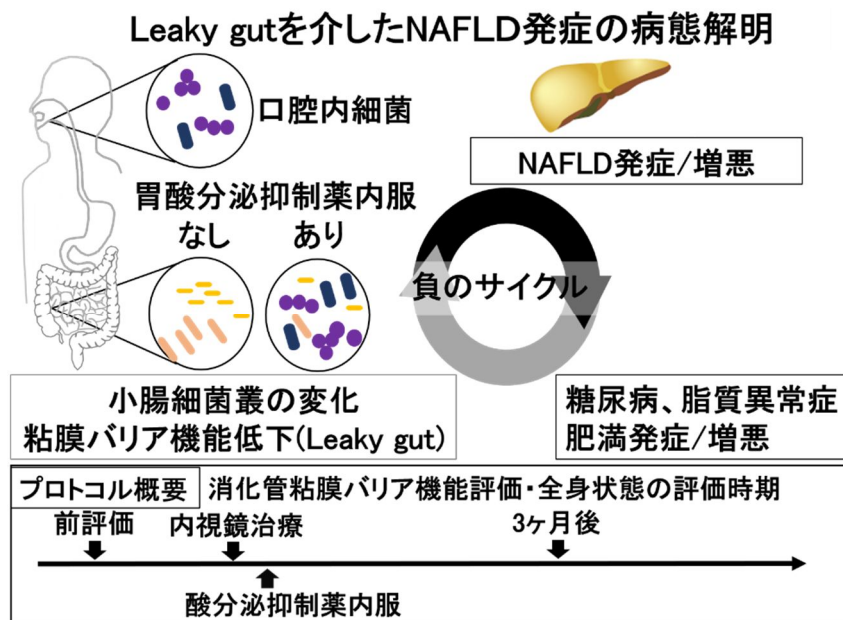
本研究の特徴は測定部位の腸内細菌を評価できることに加え、部位ごとに試薬を変更せずに横断的な評価が可能であることである。

3. 研究の方法

上述のように Leaky gut 発症には、肥満や高脂肪食の摂取、NAFLD など様々な因子が相互に関与するため、その病態の解明には、全身状態の評価、消化管粘膜バリア機能の評価、腸内細菌叢の解析、免疫学的な解析など多角的な視点だけでなく経時的に評価することが重要である。本研究では、経時的な変化に重点を置き、下記に示す研究計画を立てた。

[1]酸分泌抑制薬内服前後の消化管粘膜バリア機能の変化

消化管粘膜バリア機能は粘液層、細胞間隙を形成する tight junction で主に構成される。粘液



層は生検組織にて評価し、細胞間隙を内視鏡下のインピーダンス測定法で評価する。

[2] 酸分泌抑制薬内服前後の口腔内細菌叢、腸内細菌叢の変化と免疫学的な変化

細菌叢解析：消化管粘膜の生検組織、唾液を用いた 16S rRNA 遺伝子解析を次世代シーケンサーで行い、経時的に評価する。

[3] 酸分泌抑制薬内服前後の身の脂肪量/水分量の経時的変化、

体組成計のインピーダンス法で全身の脂肪量/水分量、臍部周囲の内臓脂肪面積/皮下脂肪面積の変化を経時的に評価する。

[4] NAFLD 発症の有無

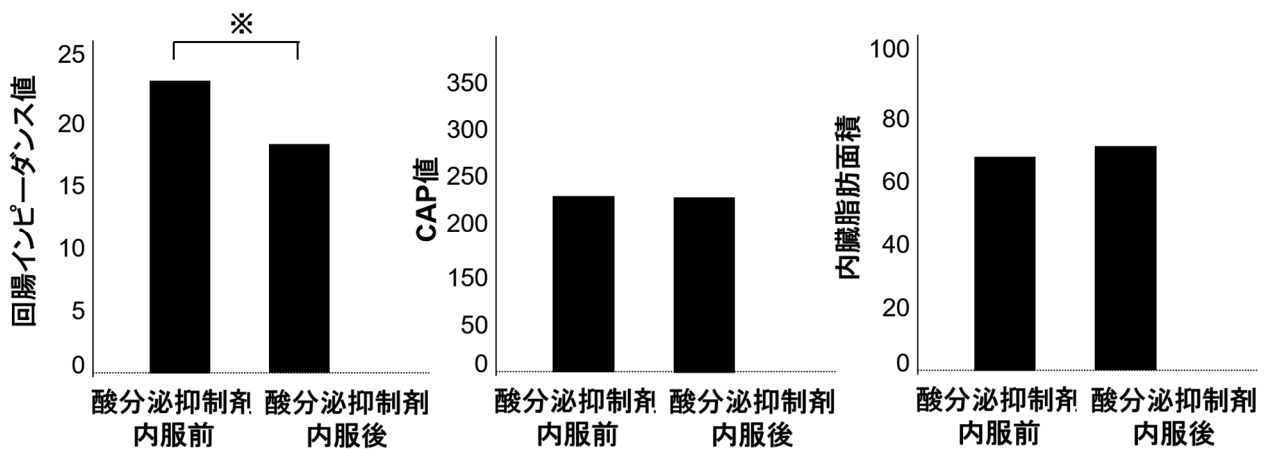
また NAFLD 発症有無を腹部エコー、血液検査で経時的に評価する。必要に応じて肝生検を行い病理学的に評価する。

本研究において、当院倫理審査承認後に患者のリクルートを行い前向きの研究として行った。

実際には上部消化管腫瘍の内視鏡治療前の患者が、下部消化管内視鏡検査を受ける際に下部消化管各部位のインピーダンス値を測定した。酸分泌抑制薬内服後に再度下部消化管内視鏡検査を行い、下部消化管各部位のインピーダンス値を再評価した。また同時に生検検体を用いた腸内細菌叢の変化、唾液を用いた口腔内常在細菌叢を評価した。同時に体組成計・腹部エコーで内視鏡治療前後を比較し、経時的変化を評価した。

4. 研究成果

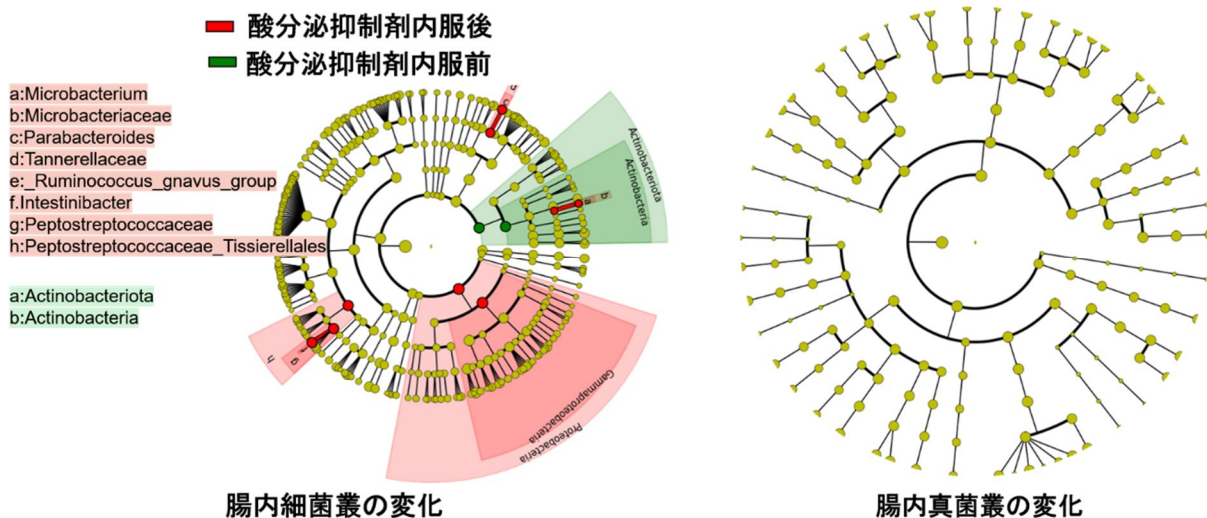
酸分泌抑制薬の内服後は消化管粘膜バリア機能の指標であるインピーダンス値が、回腸末端で有意に低下していた。右側結腸、左側結腸でも低下する傾向はあったが、統計学的な有意差は認めなかった。



同時に腸内細菌叢は Actinobacteria の減少があり、一部の口腔内常在菌の増加が認められた。

粘膜のトランスクリプトーム解析では粘液産生に關与する遺伝子の発現が低下していた。

体組成の結果ならびに腹部エコーの結果からは、本解析期間中での NAFLD の有意な増加や内臓脂肪/皮下脂肪面積の有意な増加を認めなかった。これらの結果は本研究対象の母集団が内視鏡治療を行う集団であり、治療後に多くの症例で体重が減少していたため、体重減少による影響を受けた可能性が否定できない。今後の長期のフォローやマウスでの保管的評価が必要と考える。また減少する腸内細菌叢を補充することで、消化管粘膜バリア機能の低下が発生しないのか確認することで、減少した腸内細菌がバリア機能の低下の原因となっているのか検証する必要がある。同時に、腸内細菌叢同士は相互作用があり、今後症例を集めたうえで解析する必要がある。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 蓑田 洋介
2. 発表標題 腸管バリア機能障害に影響する代謝疾患の検討
3. 学会等名 日本消化器病学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yosuke Minoda, Xiopeng Bai, Eikichi Ihara, Yusuke Kimura, Haruei Ogino, Yoshihiro Ogawa
2. 発表標題 Hyperglycemia is the strongest independent risk factor contributing to leaky gut in metabolic syndrome
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Kimura, Yosuke Minoda, Kazuki Inamura, Mitsuru Esaki, Haruei Ogino, Eikichi Ihara, Jiro Nakayama, Yoshihiro Ogawa
2. 発表標題 Dysbiosis-associated mucosal barrier dysfunction in patients with diabetes mellitus
3. 学会等名 Digestive Disease Week (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------