

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月18日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659144

研究課題名（和文）

腸内フローラは神経性食欲不振症患者の体重増加に影響しているのか？

研究課題名（英文）

Do gut microbiota affect body weight gain in patients with anorexia nervosa?

研究代表者

須藤 信行 (SUDO NOBUYUKI)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：60304812

研究成果の概要（和文）：

先進国においては神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)患者が増加しているが、その病態に関与している腸内因子については未解明である。本研究では、腸内フローラに焦点を当て、AN患者にみられる極度の痩せ状態における腸内フローラの詳細を腸内フローラ解析システム“YIF-SCAN”(Yakult Intestinal Flora Scan)を用いて明らかにし、健常者と腸内フローラと比較することを目的としている。本研究は平成23年度に九州大学病院倫理委員会において承認され、同年より患者の登録を開始している。現在のところ5名の患者が登録され、サンプルの解析が行われている。登録者が10名になった時点で中間解析を行う予定である。

研究成果の概要（英文）：

The number of patients with anorexia nervosa (AN) is rapidly increasing in industrialized countries, although enteric factors linked to AN pathophysiology are largely unknown. Especially, whether gut bacteria residing in the gut are related to the development and exacerbation of AN remains to be clarified. Our research purpose is to clarify the relationship between gut microbiota and weight gain in AN patients and healthy volunteers, using automated analytical system of gut microbiota, “YIF-scan”. This study was already approved by ethical committee of our university in 2011. To date, five AN patients who are eligible and have no exclusion criteria have been enrolled in this study, and their fecal samples are being processed to YIF-scan. Interim analysis on microbiota profile will be carried out when 10 samples of patients are collected.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	0	2,100,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	240,000	3,140,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

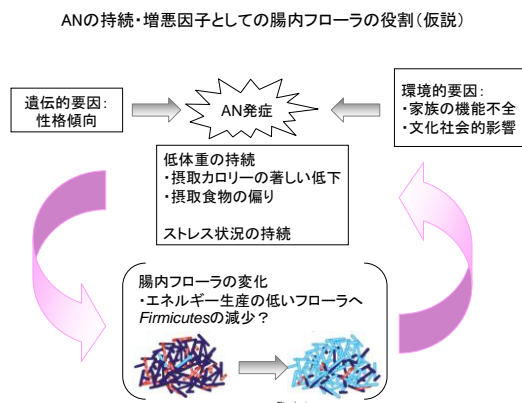
キーワード：ストレス・環境・腸内細菌

1. 研究開始当初の背景

近年、先進国においては神経性食欲不振症 (anorexia nervosa: AN) 患者が増加しており、社会的にも大きな関心を集めている。しかしながら、極端なやせを追求する AN 患者においては、体重を恒常的に増加させることが極めて困難であり、治療に抵抗性を示すことが少なくない。重症 AN 患者にみられる極端な低体重は、免疫機能を低下させ、しばしば重篤な感染症や肝機能障害を併発する。時に死の転機をとることも珍しくなく、有効な治療法の開発が切に求められている。

ところで、ヒトは、総数 100 兆を超える細菌を腸内に有しており、腸内フローラと呼ばれている。その重量は成人体重の実に 1kg を占めるとされている。これらの細菌およびその菌体成分は、抗原刺激をたえず宿主に及ぼし、その免疫機能を修飾することはもちろん、他の様々な生理機能の発達や制御にも深く関与していると考えられる。事実、近年、腸内フローラの新しい生理作用が続々と解明されている。なかでも肥満症の発症や維持・増悪に関与していることを解明した Gordon らの報告 (Nature 2006;444:1027-1031) は世界中の研究者に衝撃をあたえた。この報告以降、世界中で肥満症の腸内フローラ解析が進行中であるが、AN における腸内フローラ解析は極めて限られている。近年、フランスのグループより AN 患者群において *Methanobrevibacter smithii* が増加していることが報告されたが (PLoS One. 2009. 23;4(9):e7125)、解析したサンプル数は少なく、AN 患者における腸内フローラの詳細を明らかにするには至っていない

我々のグループは、最近の腸内フローラ研



究の動向とこれまでの研究成果を踏まえて、AN患者には腸内フローラの異常が生じており、それが腸管内の栄養素の吸収や代謝に影響してやせの持続因子として働いているという仮説(上図)を着想するに至った。極度のるい

そうがもたらす腸内細菌叢の変化が解明されれば、ANの病態解明に貴重な知見をもたらすとともに新たな治療法開発にもつながる重要な知見が得られると考えられる。

2. 研究の目的

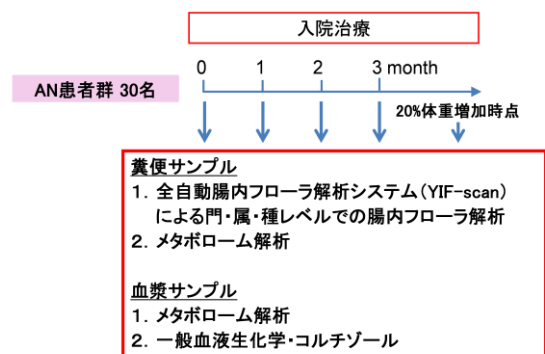
本研究では、腸内フローラに焦点を当て、AN患者にみられる極度のるいそう状態におけるその影響について検討する。

3. 研究の方法

対象は、15歳以上から40歳までの構造化面接においてアメリカ精神医学会精神疾患診断統計マニュアル第IV版のANの診断基準を満たし、文書によって同意の得られた30名の外来および入院患者と、年齢を一致させた健康女性30名。研究1では、患者群とコントロール群の腸内細菌を横断的に比較する。研究2(下図)では、入院治療の適応となったAN患者群において体重増加による腸内細菌の変化を前向きに検討する。ベースラインは脱水や電解質異常が改善された入院後2~3週間後と定義する。糞便サンプルはベースライン、1, 2, 3ヶ月後、ベースラインから20%の体重増加時点の5回採取し、腸内フローラを解析する。合わせて、通常診療で検査を行っている心理・生理・生化学的データ(呼気ガス分析による基礎代謝測定を含む)および消化器症状の主観的尺度を経時的に評価する。また糞便からのRNA/DNA抽出と解析は、腸内フローラ解析システム“YIF-SCAN”(Yakult Intestinal Flora Scan)を用いて行う。

4. 研究成果

平成23年に九州大学病院倫理委員会にて承認され、同年より患者の登録を開始してい



る。現在のところ、入院治療の対象となった患者5名が登録され、経時的なサンプル採取を行っている。AN患者群の登録者が10名に到達した時点で中間解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

(1) Arimura C, Nozaki T, Takakura S, Kawai K, Takii M, Sudo N, Kubo C. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 15; e226-33, 2010. 査読有

(2) Nagano J, Kakuta C, Motomura C, Odajima H, Sudo N, Nishima S, Kubo C. 2010. The parenting attitudes and the stress of mothers predict the asthmatic severity of their children: a prospective study. *Biopsychosoc Med* 4;12, 2010. 査読有

(3) 須藤信行. ヒト-細菌共生系の驚き. *科学* 81;243, 2010. 査読無

(4) 須藤信行. ストレスと神経・内分泌・免疫. *総合臨牀* 59:2198-2201, 2010. 査読無

(5) Forsythe P, Sudo N, Dinan T, et al. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* 24;9-16, 2010. 査読有

(6) Takahashi H, Mikami K, Nishino R, Matsuoka T, Kimura M, Koga Y. Comparative analysis of the properties of bifidobacterial isolates from fecal samples of mother-infant pairs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:653-60, 2010. 査読有

(7) Takii M, Uchigata Y, Kishimoto J, Morita C, Hata T, Nozaki T, Kawai K, Iwamoto Y, Sudo N, Kubo C. The relationship between the age of onset of type 1 diabetes and the subsequent development of a severe eating disorder by female patients. *Pediatr Diabetes* 12;396-401, 2011. 査読有

(8) Yoshihara K, Hiramoto T, Sudo N, Kubo C., Profile of mood states and stress-related biochemical indices in long-term yoga practitioners. *Biopsychosoc Med* 5;6, 2011. 査読有

(9) Lkhagvasuren B, Sudo N, et al. Social defeat stress induces hyperthermia through activation of thermoregulatory sympathetic premotor neurons in the medullary raphe region. *Eur J Neurosci*

34;1442-52, 2011. 査読有

(10) Kawai K, Sudo N, et al. The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study. *Biopsychosoc Med* 5;14, 2011. 査読有

(11) Amemiya N, Takii M, Hata T, Morita C, Takakura S, Oshikiri K, Urabe H, Tokunaga S, Nozaki T, Kawai K, Sudo N, Kubo C. The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit. *Eat Weight Disord*, 未定, 査読有

(12) 須藤信行. 腸内細菌叢が精神発達・精神健康に及ぼす影響. *医学のあゆみ* 237;846-847, 2011. 査読無

(13) 須藤信行. 腸内環境で変わるストレス反応性. *心身医学* 51;39-44, 2011. 査読無

(14) Takahashi H, Nakano Y, Matsuoka T, Kumaki N, Asami Y, Koga Y. Role of indigenous lactobacilli in gastrin-mediated Acid production in the mouse stomach. *Appl Environ Microbiol* 77;6964-6971, 2011. 査読有

(15) Akama F, Nishino R, Makino S, Kobayashi K, Kamikaseda K, Nagano J, Koga Y. The effect of probiotics on gastric mucosal permeability in humans administered with aspirin. *Scand J Gastroenterol* 46;831-836, 2012. 査読有

(16) Iwaki R, Arimura T, Jensen MP, Nakamura T, Yamashiro K, Makino S, Obata T, Sudo N, Kubo C, Hosoi M. Global catastrophizing vs catastrophizing subdomains: assessment and associations with patient functioning. *Pain Med* 13; 677-87, 2012. 査読有

(17) Arimura T, Sudo N, et al. Pain questionnaire development focusing on cross-cultural equivalence to the original questionnaire: The Japanese Version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain Med* 13;541-51, 2012. 査読有

[学会発表] (計 7 件)

(1) 須藤信行. 脳腸相関から見たプロバイオティクスの展望, プロバイオティクス学会, 2010年4月16日, 東京.

(2) 須藤信行. 腸内環境で変わるストレス反応性－腸内フローラとストレス－, 日本心身医学会, 2010年6月26日, 仙台.

(3) Sudo N. Gut microbiota influence the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress in mice. Asian Congress on Psychosomatic Medicine, Sept 11th, 2010, Beijing.

(4) 須藤信行. 腸内細菌研究の動向と心身医学との接点, 第12回日本神経消化器病学会, 2010年10月1日, 鹿児島.

(5) Sudo N. Possible role of gut microbiota in infant mental development. 19th International Symposium on Intestinal Flora, Oct 29th, 2010, Tokyo.

(6) 須藤信行. 心理社会的因子とアレルギー, 第60回日本アレルギー学会総会, 2010年11月27日, 千葉.

(7) 須藤信行. 心とアレルギー, 小児アレルギー学会, 2011年10月29日, 福岡.

〔図書〕(計1件)

(1) 須藤信行. 「心身症」, 今日の治療指針 (山口 徹, 北原光夫, 福井次矢, 編集), pp873, 2011, 医学書院, 東京.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

須藤 信行 (SUDO NOBUYUKI)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号: 60304812

(2) 研究分担者

古賀 泰裕 (KOGA YASUHIRO)
東海大学・医学部・教授
研究者番号: 60170221
吉原 一文 (YOSHIHARA KAZUFUMI)

自然科学研究機構・生理学研究所・研究員
研究者番号: 20444854

(3) 連携研究者

朝野 泰成 (ASANO YASUNARI)
九州大学・医学研究院・大学院生
研究者番号: 30572945