

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	17D715	氏名	藤井 喬之
論文題目	Partially hydrolyzed guar gum alleviates small intestinal mucosal damage after massive small bowel resection along with changes in the intestinal microbiota		
<p>【背景】 小児の短腸症候群 (Short bowel syndrome : SBS) は先天性奇形や壊死性腸炎などで小腸大量切除を余儀なくされると発症する。SBSの患児は十分に腸管が使用出来ないため、生命維持や成長のために静脈栄養が必須となるが、これは腸管粘膜の萎縮をもたらす。腸管上皮細胞は粘液層の形成や抗菌ペプチドの産生などを介して、病原微生物の侵入を防いでいるため、防御機能の低下につながる。 また、SBSでは腸内細菌叢の多様性の低下や、特定の細菌の異常増殖が見られ、これらは腸管不全合併肝障害やカテーテル関連血流感染症などの致命的な合併症と関係することが分かってきた。そのため、腸内細菌叢の異常を防ぐことや、腸管粘膜の損傷を予防することはSBS患児の予後を改善するために重要である。 食物繊維の一種であるグアーガム (Partially hydrolyzed guar gum : PHGG) は様々な生理学的機能があり、腸内細菌叢の調整効果や、短鎖脂肪酸の産生促進、大腸炎における抗炎症効果が知られている。しかし、SBSにおいてPHGGによる腸管粘膜や腸内細菌に与える影響は分かっていない。</p> <p>【目的】 ラットの小腸大量切除 (Small bowel resection : SBR) モデルを用いて、PHGGの腸管粘膜損傷の保護効果および、腸内細菌叢に与える影響を明らかにする。</p> <p>【方法】 8週のラットを用いて以下の4群を作成した。 ①Sham群 (n=5) (回腸末端から15cm近位の回腸を切除・再吻合) ②Sham/PHGG群 (n=4) (①に術後1日目から10% PHGGを投与) ③SBR群 (n=5) (70%の小腸を切除) ④SBR/PHGG群 (n=6) (③に術後1日目から10% PHGGを投与) 術後21日目に犠死せしめて (I) 病理組織学的検査：小腸のH・E染色を行い、小腸上皮変性率を求めた。CD45による免疫染色を行い、白血球浸潤の有無を調べた。(II) 生化学的・分子微生物学的検査：回腸と大腸から便を採取して、短鎖脂肪酸濃度を測定した。細菌培養法と16S rRNA遺伝子メタゲノム解析を行い、腸内細菌叢を調べた。</p> <p>【結果】 (I) 病理組織学的検査 小腸粘膜上皮変性率 (図1) SBR群はSham群より有意に変性率が高かった。しかしSBR/PHGG群でSBR群に較べて有意に低下した。 CD45陽性細胞 SBR群はSham群やSham/PHGG群より有意に多かった。しかしSBR/PHGG群でSBR群に較べて有意に減少した。</p>			

図1.小腸形態学的評価

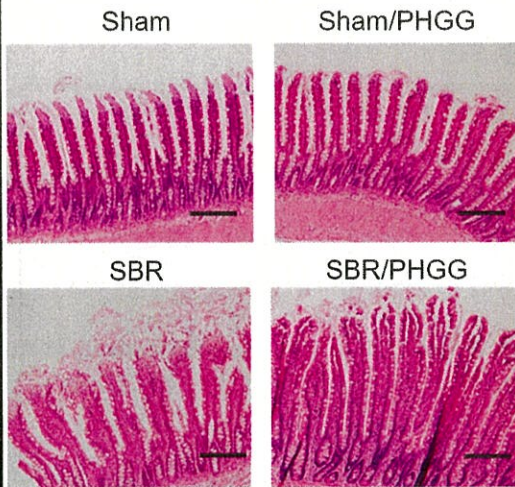
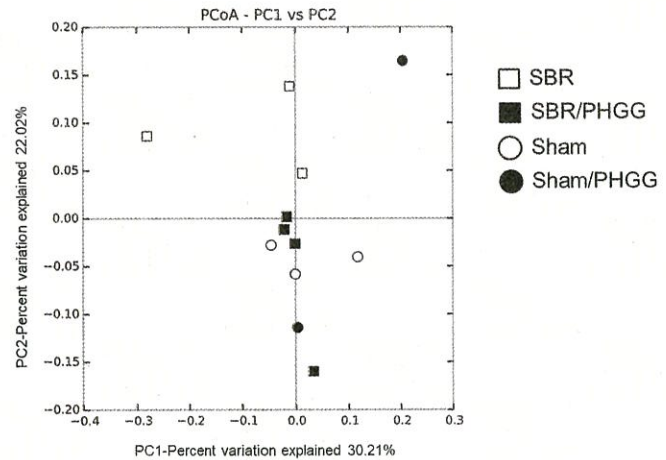


図2. 腸内細菌叢：主座標分析



(II) 生化学的・分子微生物学的検査

短鎖脂肪酸

回腸ではSBR/PHGG群でSBR群より高かったが、有意差は無かった。大腸でもSBR/PHGG群でSBR群より高かったが、有意差は無かった。

腸内細菌叢：主座標分析（図2）

回腸におけるSBR群の腸内細菌叢は、Sham群とは異なっていた。また、SBR/PHGG群の腸内細菌叢は、SBR群よりもSham群に近かった。

腸内細菌叢：相対優占度

SBR/PHGG群でSBR群よりラクノスピラ科が増加していた。

【考察】

本研究の重要な結果は、SBRで見られた小腸粘膜の損傷がPHGG投与によって軽減したことである。また、CD45陽性細胞がSBR群でSham群より増加していたが、PHGG投与によって低下しており、白血球の浸潤を抑制することが分かった。

この抗炎症効果を調べるために、腸管粘膜の損傷修復効果や大腸の血流増進効果が知られている短鎖脂肪酸を測定した。しかし、本研究では回腸および大腸での短鎖脂肪酸はSBR/PHGG群でSBR群より高かったが、有意差は無かったため、別の修復機構が存在すると考えられた。

腸内細菌叢の解析では、回腸におけるSBR群の腸内細菌叢は、Sham群とは異なっており、腸管切除により腸内細菌叢が変化することが分かった。また、重要な結果としてSBRにPHGGを投与すると、腸内細菌叢は、SBR群よりもSham群に近くなり正常細菌叢に近づくことが分かった。

結論としてSBRモデルにPHGGを投与すると小腸粘膜の損傷が保護されることが分かり、これらは異常な腸内細菌叢の是正と関連している可能性が示唆された。この知見は、いまだ難治性疾患である小児SBSの合併症を予防・軽減するために大変重要なものである。

掲載誌名	Journal of Pediatric Surgery		
	第 54 巻, 第 12 号		
(公表予定) 掲載年月	2019年9月	出版社(等)名	ELSEVIER
Peer Review	(有)		無