

第10回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

三 好 潤

杏林大学医学部消化器内科学教室

このたびの第10回杏林医学会研究奨励賞受賞にあたり、杏林医学会・選考委員各位、日頃よりご指導いただいている消化器内科学・久松理一教授に厚く御礼申し上げます。また論文共著者の皆様に心より感謝申し上げます。

受賞対象論文である「Half-Elemental Diet Shifts the Human Intestinal Bacterial Compositions and Metabolites: A Pilot Study with Healthy Individuals」(Gastroenterol Res Pract. 6:2020:7086939)は、クローン病治療に用いられる成分栄養剤 (elemental diet, ED) がヒト腸内微生物叢に与える影響を検討したものです。EDは経腸栄養 (enteral nutrition, EN) の一つであり、アミノ酸、糖類 (単糖・多糖類)、低脂肪からなります。ENの炎症性腸疾患に対する有効性は1973年にVoitkらにより報告され¹⁾、その後、さまざまな臨床研究において小児および成人のクローン病に対する有効性が検討されてきました²⁾。現在では、European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)、European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)、European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) などのガイドラインにおいて、特に小児での有用性について述べられています^{3,4)}。また最近のメタアナリシスではクローン病の寛解導入時の選択肢となりうることが示されています⁵⁾。近年では、クローン病の治療にさまざまな生物製剤が用いられるようになっていますが、ED併用により、抗TNF- α 抗体製剤治療における二次無効を減少させ、治療効果を高めることが注目されています^{6,7)}。さらに、1日900 kcal以上のED摂取によりクローン病の術後再発を抑制する効果も報告されています⁸⁾。現在、本邦では患者の忍容性も考慮して900 kcal/日で用いられることが多くなっています。EN、EDは「古くて新しい」治療と言え、臨床的有効性は広く認められているものの、最適な使用方法については検討の余地があり、さらに、その作用機序はいまだに明らかではありません。

今回、我々は、食事内容が腸内微生物叢に大きく影響を及ぼし、また腸内微生物叢は宿主免疫機構と密接な相互関係を築いていることに着目し、「EDにより腸内微生物叢、腸内環境が炎症抑制性に変化するのではないか」という仮説を立て、そのパイロットスタディとして健常人を対象とした本研究を着想しました。

本研究では、健常人の参加者4名が900 kcal/日のEDを2週間摂取しました。各参加者について、(1) ED開始前、(2) EDを2週間摂取して終了する時点、(3) ED終了から2週間後の3時点における糞便検体を採取し、16S rRNA 遺伝子アンプリコンシーケンシング解析、メタボローム解析を用いて腸内細菌構成および代謝物プロファイルを経時的に評価しました。細菌構成については、既報の通り個人差が大きいことが観察されましたが、属レベルで *Ruminococcus gnavus group* と *Parabacteroides* が ED 摂取2週間後に有意に増加し、またED中止により有意に減少することが明らかとなりました。代謝物プロファイルとして検討対象となった316種類の代謝物においては、酪酸やデオキシコール酸など21種類が有意な経時変化を示しました。さらに、抗炎症性作用を有するとされる酪酸、プロピオン酸、クローン病の病態に関わるとされる胆汁酸に注目して腸内細菌と代謝物の相関について検討したところ、*Ruminococcus gnavus group* がプロピオン酸、1次胆汁酸であるコール酸、グリココール酸、タウロコール酸と相関し、*Parabacteroides* がプロピオン酸と相関していました。

本研究は、EDの有効性の作用機序を腸内微生物叢・腸内環境に着目して探求する第一歩となるという臨床的意義に加え、腸内微生物叢分野の研究としては代謝物プロファイルまで包括的に解析した点に意義があると考えております。今後も、炎症性腸疾患の病態生理の解明や新たな治療法の開発を目指して腸内微生物叢に着目した研究を進めてまいりたいと存じます。ご指導、ご支援のほどよろしくお

願い申し上げます。

参考文献

- 1) Voitk AJ, Echave V, Feller JH, Brown RA, Gurd FN : Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy ? Arch Surg. 107 (2) : 329-33, 1973.
- 2) Hansen T, Duerksen DR : Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. Nutrients. 10 (5) : 537, 2018.
- 3) Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wiskin AE, Bischoff SC : ESPEN guideline : Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 36 (2) : 321-347, 2017.
- 4) Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D : European Crohn's and Colitis Organisation : European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition : Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 8 (10) : 1179-207, 2014.
- 5) Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 4 (4) : CD000542, 2018.
- 6) Hisamatsu T, Kunisaki R, Nakamura S, Tsujikawa T, Hirai F, Nakase H, Watanabe K, Yokoyama K, Nagahori M, Kanai T, Naganuma M, Michimae H, Andoh A, Yamada A, Yokoyama T, Kamata N, Tanaka S, Suzuki Y, Hibi T, Watanabe M : CERISIER Trial group : Effect of elemental diet combined with infliximab dose escalation in patients with Crohn's disease with loss of response to infliximab : CERISIER trial. Intest Res. 16 (3) : 494-498, 2018.
- 7) Sugita N, Watanabe K, Kamata N, Yukawa T, Otani K, Hosomi S, Nagami Y, Tanaka F, Taira K, Yamagami H, Tanigawa T, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Kabata D, Shintani A, Arakawa T, Fujiwara Y : Efficacy of a concomitant elemental diet to reduce the loss of response to adalimumab in patients with intractable Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol. 33 (3) : 631-637, 2018.
- 8) Ohara N, Mizushima T, Iijima H, Takahashi H, Hiyama S, Haraguchi N, Inoue T, Nishimura J, Shinzaki S, Hata T, Matsuda C, Yamamoto H, Doki Y, Mori M : Adherence to an elemental diet for preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. Surg Today. 47 (12) : 1519-1525, 2017.