

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17475

研究課題名(和文)潰瘍性大腸炎産後増悪に隠れた上皮障害とサイトメガロウィルスの関係解明と予防法確立

研究課題名(英文) Relationship between cytomegalovirus and epithelial disorders hidden in postpartum exacerbations of ulcerative colitis

研究代表者

猪 聡志 (Ino, Satoshi)

昭和大学・医学部・兼任講師

研究者番号：90568742

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)：潰瘍性大腸炎は再燃寛解を繰り返す慢性腸炎である。妊娠中や産後に再燃・増悪しやすいことが知られる。患者には出産を控えた女性が多く含まれ産後増悪の対策は喫緊の課題である。本研究では産後大腸粘膜の特徴を明らかにして、サイトメガロウィルスの再活性化が大腸粘膜に与える影響を明らかにすることを目的とした。一連の結果から、産後増悪の一因としてオキシトシンによるTJP1、OCLN発現低下を介した粘膜透過性亢進が関与する可能性が示唆された。産後増悪にはオキシトシン以外の多因子の影響があると考えられるが、今回の検討ではCMV感染の産後増悪への関与は限定的で、産後増悪の要因解明にはさら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

本研究を通じて産後増悪の背景には粘膜透過性亢進が存在する可能性が示唆された。粘膜透過性亢進を背景に持ったleaky gut症候群に含まれる多くの疾患(関節リウマチや橋本病やうつ病など)が産後増悪することを鑑みると、本研究で得られた知見は、潰瘍性大腸炎に限らず産後増悪する多くの疾患にも発展可能な学術的意義があると考えられる。一方で今回の検討ではサイトメガロウィルス感染の産後増悪への関与は限定的で、産後増悪の要因解明にはさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Ulcerative colitis is a chronic enteritis with repeated relapses and remissions. It is known that relapses and exacerbations are likely to occur during pregnancy and after childbirth. Patients include many women who give birth, and measures against postpartum exacerbations are an urgent issue. The purpose of this study was to clarify the characteristics of the postpartum colonic mucosa and to clarify the effect of cytomegalovirus reactivation on the colonic mucosa. A series of results suggested that oxytocin-induced mucosal permeability enhancement through decreased TJP1 and OCLN expression may be involved as a cause of postpartum exacerbation. Although it is thought that postpartum exacerbations are affected by multiple factors other than oxytocin, the involvement of CMV infection in postpartum exacerbations is limited in this study, and further studies are needed to elucidate the causes of postpartum exacerbations.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：潰瘍性大腸炎 産後増悪 タイトジャンクション オキシトシン サイトメガロウィルス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎 (UC) は原因不明の腸炎で再燃寛解を繰り返す慢性疾患である。妊娠中や産後に再燃・増悪しやすいことが知られている。しかしながら産後増悪の原因は明らかでない [Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:501-512]。罹患患者には出産を控えた女性が多く含まれ産後増悪の対策は喫緊の課題である。

### 2. 研究の目的

本研究では産後大腸粘膜の特徴を明らかにして、さらにサイトメガロウイルスの再活性化が大腸粘膜に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1)産後大腸粘膜の特徴

出産後 1 週間後のマウスを産後マウス群、同週齢のマウスを対照群として大腸組織を採取してタイトジャンクション構成蛋白やサイトカインの発現についてリアルタイム PCR で評価した。

#### (2)オキシトシン投与の影響

オキシトシン投与を 5 日間継続したマウスをオキシトシン投与群、同週齢のマウスを対照群として大腸組織を採取してタイトジャンクション構成蛋白やサイトカインの発現についてリアルタイム PCR で評価した。

#### (3)実験腸炎に与える影響

(1)、(2)の実験系にデキストラン硫酸ナトリウム誘導性腸炎 (DSS 腸炎) を誘導し、Disease activity index (DAI) 等で病勢を評価した。

#### (4)CMV 再活性化が与える影響

潜伏感染したマウスを妊娠出産させることで得られる CMV 再活性化モデルを用いて、CMV 再活性化が(1)、(3)の実験系に与える影響を確認した。

### 4. 研究成果

#### (1)産後大腸粘膜の特徴

産後大腸粘膜の TJP1 発現低下を認めた。(図 1)産後マウスの便中水分割合の増加していることから、粘膜透過性亢進がある可能性が示唆された。

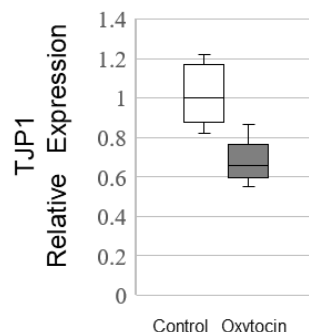
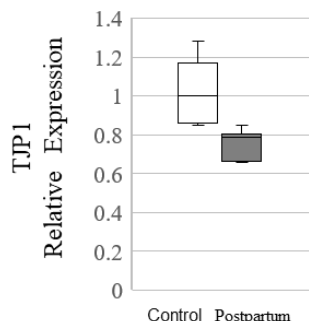


図1 産後大腸のTJP1発現 図2 オキシトシンの与える影響

#### (2)オキシトシン投与の影響

オキシトシン投与後の大腸粘膜で TJP1 と OCLN の発現低下を認め、産後大腸粘膜と類似の変化を確認した。(図 2)

#### (3)実験腸炎に与える影響

産後マウスやオキシトシン投与後マウスに対して実験腸炎を誘導すると、DAI は産後マウスで対照群に対して統計学的に有意に高値であった。(図 3)一方オキシトシン投与マウス群の DAI は対照群と比較して統計学的な有意差を認めなかった。(図 4)

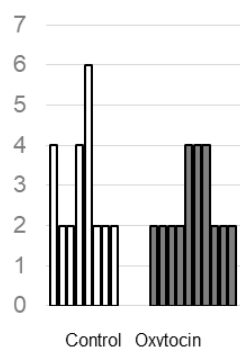
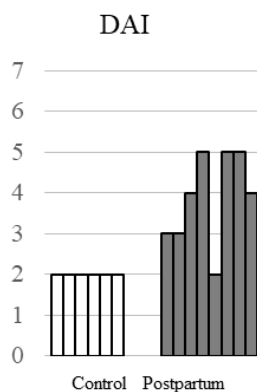


図3 産後腸炎のDAI 図4 オキシトシンが腸炎に与える影響

#### (4)CMV 再活性化が与える影響

CMV 感染によってより TJP1、OCLN 発現低下が顕在化する傾向が得られたが、統計学的な有意な差を示すことはできなかった。また CMV 感染によって周産期の実験腸炎がさらに増悪するという結果は得られなかった。

#### (6)結論と考察

産後マウスの大腸には TJP1 発現低下を背景として粘膜透過性亢進が存在する可能性が示唆された。本研究を通じてオキシトシンによる TJP1、OCLN 発現低下を来し、産後増悪のひとつの誘因にはなりうることも明らかになった。一方でオキシトシン投与のみで実験腸炎の悪化は確認で

きず、その他の因子の関与があることも示唆された。CMV 感染が周産期の TJP1、OCLN 発現低下に与える影響について検討を進めた。CMV 感染によってより TJP1、OCLN 発現低下が顕在化する傾向が得られたが、統計学的な有意な差を示すことはできなかった。また CMV 感染によって周産期の実験腸炎が増悪するという結果は得られなかった。産後増悪にはオキシトシン以外の多因子の影響があると考えられるが、今回の検討では CMV 感染の産後増悪への関与は限定的で産後増悪の要因解明にはさらなる検討が必要と考えられた。

また、潰瘍性大腸炎のみならず、関節リウマチや乾癬や橋本病などの免疫疾患やうつ病などの精神疾患も産後に発症しやすい疾患として知られている。興味深い事にこれらの疾患は Leaky Gut が関連した疾患と重複している。Leaky Gut は粘膜透過性に基づく種々の疾患を呈するという病態である [Clin Gastroenterol Hepatol.2013;11:1075-83]。本研究によって産後 Leaky Gut にせまる礎となる知見を得ることができた。産後全身に起きうる諸問題の解決のためには更なる研究が必要と考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ishikawa Hiroki, Ino Satoshi, Nakashima Takuji, Matsuo Hiroataka, Takahashi Yoko, Kohda Chikara, Omura Satoshi, Iyoda Masayuki, Tanaka Kazuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Oral administration of trehangelin-A alleviates metabolic disorders caused by a high-fat diet through improvement of lipid metabolism and restored beneficial microbiota	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Obesity Research & Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 360 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.orcp.2020.06.004	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 Ishikawa Hiroki, Ino Satoshi, Nakashima Takuji, Matsuo Hiroataka, Takahashi Yoko, Kohda Chikara, Omura Satoshi, Tanaka Kazuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Improvement Effects of Trehangelin A on High-Fat Diet Causing Metabolic Clinical Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 2095 ~ 2101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00668	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishikawa Hiroki, Ino Satoshi, Yamochi Toshiko, Sasaki Hiraku, Kobayashi Takahiro, Kohda Chikara, Takimoto Masafumi, Tanaka Kazuo	4. 巻 21
2. 論文標題 NKT cells are responsible for the clearance of murine norovirus through the virus-specific secretory IgA pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100722 ~ 100722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 猪聡志
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎の産後増悪の背景にある粘膜免疫の性状
3. 学会等名 第61回日本消化器病学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川裕樹、猪聡志
2. 発表標題 NKT cells play an important role in the clearance of murine norovirus through the virus-specific secretory IgA production
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
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
---------	---------