

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18138

研究課題名（和文）膀胱細菌叢をターゲットとした過活動膀胱の根治療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel treatment for overactive bladder targeting bladder microbiota

研究代表者

岡田 紘一（Okada, Koichi）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：30845194

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）：本研究は膀胱細菌叢と過活動膀胱の関連を明らかにするために、膀胱細菌叢の変化と過活動膀胱症状の変化を縦断的に調べる臨床研究の検体および質問票の収集を行った。約3か月おきの診察のたびに計4回検体採取を行う予定であったが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により電話診療への変更や受診キャンセルが相次いだため、不定期であっても2回以上検体を採取できた症例を解析対象とすることに変更した。現在は新規研究参加者の募集を終了し、研究参加者の2回目以後の検体および質問票を集積中である。今後、全検体を集積後に次世代シーケンサーへ提出する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過活動膀胱（OAB）は頻尿や尿失禁のためにQOLが著しく低下する疾患である。OABの患者数は非常に多く本邦では1000万人以上と推定されている。その病態は不明であり根治療法も確立されておらず、その病態解明と根治療法の開発が望まれている。OABは炎症を介さずに頻尿を来す。我々はマウス膀胱に大腸菌由来のリボポリサッカライドを注入すると炎症を介さずに頻尿が生じることを報告してきた。近年、尿路に細菌叢が存在することが示され、膀胱細菌叢がOABに関連することが考えられる。本研究でOABと細菌叢の関連を明らかできれば、OABの新たな機序解明、新規治療法の開発につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify the relationship between bladder microbiota and overactive bladder(OAB), we collected specimens and questionnaires for a clinical study to longitudinally examine changes in bladder microflora and overactive bladder symptoms. The plan was to collect specimens four times at each visit approximately every three months, but due to the spread of new coronavirus infection, we decided to analyze cases in which specimens could be collected at least twice, even if irregularly. At this moment, recruitment of new study participants has been terminated, and specimens and questionnaires from the second and subsequent times are now being collected from study participants. We plan to submit all specimens to the next-generation sequencer after they are collected.

研究分野：細菌叢

キーワード：膀胱細菌叢 過活動膀胱

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

以前から健常者の尿は無菌とされてきたが、近年の検査技術の進歩により健常者の尿に多種類の細菌が存在することが明らかとなった。このことは膀胱細菌叢の存在を示している。消化管では腸内細菌叢が炎症性腸疾患などの消化管疾患と関連しており、炎症性腸疾患患者と健常人では腸内細菌叢の構成比が異なることや、細菌叢から産生される代謝物質が異なることが指摘されている。腸内細菌叢と同じように膀胱細菌叢は膀胱機能に大きな影響を有している可能性が考えられるが、膀胱細菌叢の膀胱機能における生理的、病的意義はよく分かっていない。過活動膀胱は頻尿や尿失禁のために QOL が著しく低下する疾患である。過活動膀胱の患者数は非常に多く本邦では 1000 万人以上と推定されている。その病態は不明であり根治療法も確立されておらず、その病態解明と根治療法の開発が望まれている。過活動膀胱は炎症を介さずに頻尿を来す。我々はマウス膀胱に大腸菌由来のリポポリサッカライド (LPS) を注入すると膀胱上皮からアデノシン三リン酸 (ATP) が放出され、炎症を介さずに頻尿が生じることを報告してきた (図 1) (Takezawa K, Am J Physiol Renal Physiol, 2014, Takezawa K, SciRep, 2016)。この現象は膀胱内の細菌が炎症を介さずに頻尿を引き起こす可能性を示唆している。申請者はこれらの知見に基づき、膀胱細菌叢の異常が過活動膀胱の原因の一つであり、過活動膀胱の新規治療ターゲットになるとの仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究は膀胱細菌叢と過活動膀胱の関連を明らかにすること、さらに膀胱細菌叢をターゲットとした全く新しい過活動膀胱の根治療法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

対象は 2019 年 11 月から 2022 年の間に阪大病院または川西市民病院を受診した女性患者で、過活動膀胱と診断され患者と膀胱癌に対して経尿道的膀胱腫瘍切除術施行後経過観察中の患者とした。担癌状態である患者、半年以内に抗生剤使用歴のある患者は除外した。過活動膀胱に対して加療中の患者または質問票 (OABSS) で OAB と診断された患者を OAB 群とし、それ以外の患者を non-OAB 群とした。約 3 か月おきの診察のたびに計 4 回カテーテル尿の採取と質問票による症状の評価を行う予定であったが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により電話診療への変更や受診キャンセルが相次いだため、不定期であっても 2 回以上検体採取と質問票の採取ができた症例を解析対象とした。採取したカテーテル尿の細菌叢を次世代シーケンサーを用いて解析した。各症例の 1 回目に採取した検体を OAB 群と non-OAB 群にわけ、細菌叢の横断的比較を行った。次に、横断的比較で OAB 群において有意に多かった菌種について、症状の変動に関連して菌数が増えるかを検討することとした。研究期間中に OABSS の質問 3 (切迫性尿失禁) が 2 点以上変動した症例を対象とし、症状が最も強かった時点と弱かった時点のカテーテル尿の菌種数を qPCR で評価し比較を行った。

4. 研究成果

検体採取および質問票による症状の評価を 2 回以上行った症例は合計 39 例であった。OAB 群 31 例、non-OAB 群 8 例であり、年齢の中央値 (範囲) は OAB 群 74 歳 (60-91)、non-OAB 群 73 歳 (51-83) であった。

多様性の比較では OAB 群は non-OAB 群よりも Chao1 Index が有意に高かった (526 (11-889) vs 124 (33-664), $p=0.047$)。Faith's phylogenetic diversity index (Faith's PD) は OAB が高い傾向がみられた (51 (4.8-65) vs 21 (10-55), $p=0.06$) (Fig.1)。多様性の比較では Unweighted UniFrac distance および Weighted UniFrac distance のどちらにおいても有意差を認めなかった。LEfSe 解析では OAB 群で *Escherichia* 属、*Bifidobacterium* 属、S24-7 科、*Erysipelotrichaceae* 科、*Aerococcus* 属、*Dorea* 属などが有意に多いという結果であった。

Fig.1

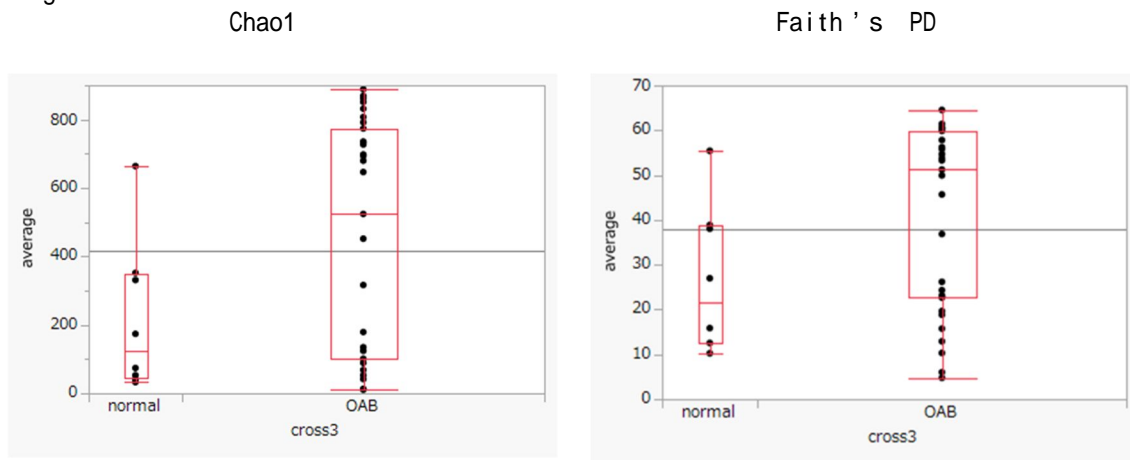
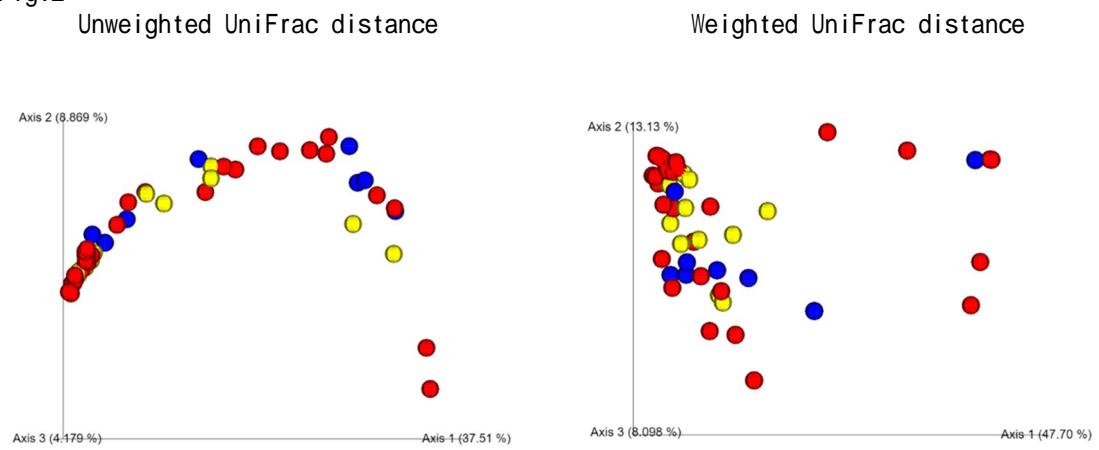


Fig.2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	木内 寛 (Kiuchi Hiroshi)		
研究協力者	竹澤 健太郎 (Takezawa Kentaro)		
研究協力者	福原 慎一郎 (Fukuhara Shinichiro)		
研究協力者	元岡 大祐 (Motooka Daisuke)		
研究協力者	中村 昇太 (Nakamura Shota)		
研究協力者	野々村 祝夫 (Nonomura Norio)		

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
---------	---------