

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06224

研究課題名(和文) Wnt5aペプチドによる腸管炎症抑制作用に関する検討

研究課題名(英文) The effect of Wnt5a derived peptide to reduce intestinal inflammation

研究代表者

内山 和彦 (Uchiyama, Kazuhiko)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50298428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は大腸の炎症に対するWnt5aペプチドの抗炎症効果につき検討をおこなった。マウスDSS腸炎モデルにおいて、Wnt5aペプチドの腹腔内投与が大腸粘膜におけるサイトカイン発現および腸管の傷害を抑制していた。また、大腸粘膜におけるWnt5a mRNA発現を、寛解期潰瘍性大腸炎患者51症例で検討した。その結果、その後の臨床経過で再燃する症例は粘膜におけるWnt5a mRNA発現が有意に低い結果であった。また、粘膜の炎症性サイトカイン発現と逆相関をしていることもわかった。これらの結果より、Wnt5aペプチドを用いたWnt5a経路の活性化は腸管粘膜における抗炎症作用を有していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

潰瘍性大腸炎患者は原因不明の炎症性疾患であり、本邦で患者数は増加している。現在、様々な作用機序の薬剤が臨床応用されているが、それでも病勢の制御が困難で手術に至ってしまうケースも少なからず存在する。これまで、大腸粘膜の炎症におけるWnt5aの役割は不明であったが、本研究を通してWnt5aの抗炎症作用が明らかとなった。これは潰瘍性大腸炎患者の臨床経過においても同様の結果であり、基礎的な研究と臨床経過とが一貫する結果であった。

今回Wnt5aペプチドが大腸粘膜における抗炎症作用を有していることが分かり、将来的な創薬も含め潰瘍性大腸炎の病態解明および新規治療の可能性を示唆する結果であった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the anti-inflammatory effects of Wnt5a peptide on colonic inflammation.

In the mouse DSS colitis model, intraperitoneal administration of Wnt5a peptide suppressed cytokine expression in the colonic mucosa and intestinal injury. In addition, Wnt5a mRNA expression in the colonic mucosa was examined in 51 patients with ulcerative colitis in remission. The results showed that Wnt5a mRNA expression in the mucosa was significantly lower in patients who relapsed in the subsequent clinical course. In addition, Wnt5a mRNA expression was inversely correlated with inflammatory cytokine expression in the colonic mucosa.

These results indicate that activation of the Wnt5a pathway with Wnt5a peptide has anti-inflammatory effects in the intestinal mucosa.

研究分野：消化器内科

キーワード：Wnt5a 炎症性腸疾患 サイトカイン ペプチド 抗炎症 潰瘍性大腸炎 粘膜

### 1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎やクローン病を代表とする炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: 以下 IBD) は原因不明の疾患であり、再燃寛解を繰り返す慢性炎症性疾患である。罹患した患者は若年者が中心であり、活動期には下痢・下血を繰り返し、入退院を余儀なくされるため、その後の長い人生に多大なる影響を及ぼしてしまうと同時に社会的にも大きな損失となる。近年、患者数は飛躍的に増加し、潰瘍性大腸炎で 20 万人、クローン病で 7 万人を超えと言われており、決して希少疾患ではなく、我々内科医が日常診療で遭遇する疾患となっている。IBD 患者の生活の質を維持するための病勢コントロールには消化管に出現した潰瘍を治すことにあるが、近年、IBD の病態における免疫機構や腸内細菌の関与などが明らかとなりつつあり、強力な抗炎症作用を有する生物学的製剤といった新規治療薬の開発による治療効果が多く報告されている。しかしながら、それらの治療に抵抗を示す症例も未だに数多く存在しているのが事実であり、内科治療が奏功せず手術にいたる症例も減少していないのが現状である。実際、治療適応となった最新の生物学的製剤でも、潰瘍性大腸炎に対する治療効果は 50% 程度であり、必ずしも十分とは言えない。したがって、既存の内科治療に加え、寛解導入・維持効果を発揮する治療が一つでも増えることは、病勢コントロール困難である患者さんに対して光明をもたらすと考えられる。

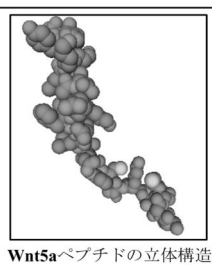
### 2. 研究の目的

本検討は、申請者が世界で初めて発見・報告した Wnt5a ペプチドの腸管炎症抑制作用に着目して、その分子生物学的な作用機序、薬理効果を実験的に検証することを目的とするものであり、将来的には IBD に対する新規治療としての可能性を創出する。

Figure 1 Human Wnt5a (Wnt5aペプチド配列は下線)

```

PLQKSGILS PGVALGMAGS AMSSKFFLVA LAIFFSFAQV VIE
ANSWWSL GMNNPVQMSE VYIIGAQLC SQLAGLSQGG KKL
CHLYQDH MQYIGEGAKT GIKECQYQFR HRRWNCSTVD NTS
VFGRVMQ IGSRETAFTY AVSAAGVVNA MSRACREGEL STCG
CSRAAR PKDLPDRLW GCGDNIDYG YRFAKEFVD
A RERERIHAKG SYESARILMN LHNNEAGRRT VYNLADVACK
CHGVSGSCSL KTCWLIQLADF RKVGDALKEK YDSAAAMRLN
SRGKLVQVNS RFNSPTTQ DLVYIDPSPDYC VRNESTGSLG TQ
GRLCNKTS EGMDGCELMC CGRGYDQF KTVQTERCHCKF HW
CCYVKCKK CTEIVDQFVC K
    
```



これまで我々は 2017 年度までの科学研究費助成事業による支援を元に、大腸筋繊維芽細胞より分泌される Wnt5a の配列の一部である Wnt5a ペプチド (31 アミノ酸: Figure 1) が短鎖脂肪酸である butyrate 存在下で Hsp25 発現抑制を介して大腸粘膜の再生、粘膜治癒に重要な役割を果たすことを報告した (*Sci Rep.* 2016 Aug 26;6:32094)。この Wnt5a ペプチドの配列はこれまでに報告されたことはなく、申請者独自の着想であると言える。実際は論文で報告した 31 アミノ酸の C 末端にさらに 5 つのアミノ酸配列 (AAAMR) を加えた 36 アミノ酸に関して活性を有する Wnt5a ペプチドとして同定していたが、発見当時技術的に全長の人工合成が困難であったため論文では 31 アミノ酸のペプチド活性を検証し報告した。論文投稿後に 36 アミノ酸のペプチドが人工合成可能となり活性を有していることが確認できたため、本申請では 36 アミノ酸の Wnt5a ペプチドを用いた検討として申請する。現在この 36 アミノ酸ペプチドの配列、作用に関しては特許出願中となっている (特願 2016-163465)。IBD の病勢コントロールには潰瘍の治癒と潰瘍形成の原因となる炎症の制御が重要であるが、先に述べたように Wnt5a ペプチドは潰瘍の治癒 (創傷治癒) 効果が実験的に実証され、IBD 患者に対する臨床的な効果も期待できる結果であった。さらに今回、予備的検討により Wnt5a ペプチドが腸炎に対する抗炎症作用を有していることがわかったため、本申請ではその分子生物学的な作用機序、薬理効果を実験的に検証することを目的とする。Wnt5a ペプチドが腸管炎症に対する有用な抗炎症作用を有していることが実証されれば、これまでの報告に基づいた創傷治癒効果と併せて IBD の病態に対する総合的な治療アプローチが可能となり、本申請は新規治療の創出につながる有用な検討であるといえる。

### 3. 研究の方法

- A) 抗炎症作用の機序に関する検討: 作用する細胞の同定と細胞内シグナルも含めた分子生物学的機序の解明
- B) マウス腸炎惹起モデルにおける検討: マウス検体を用いた Wnt5a ペプチドの作用機序

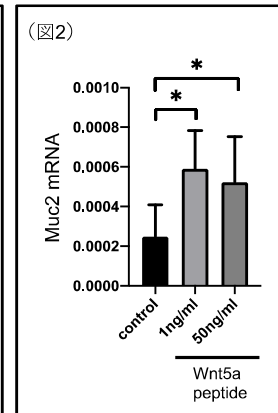
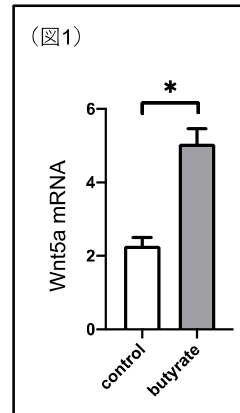
に関する詳細な検討。

- C) 臨床検体を用いた検討：潰瘍性大腸炎患者の病態による腸管粘膜でのWnt5a発現とその治療効果・長期予後との関連を検証

#### 4. 研究成果

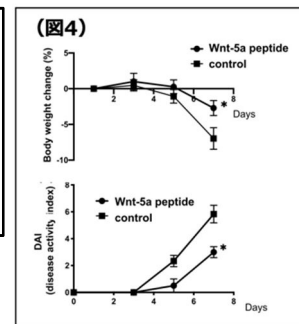
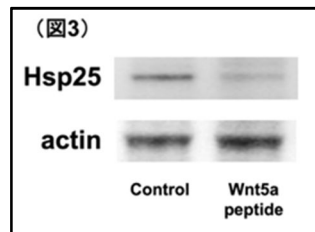
##### A) 細胞を用いた検討

マウスマクロファージ培養細胞 (RAW 細胞) に Wnt5a ペプチドを作用させ、LPS 等の刺激によるサイトカイン発現を検討したが、有意に抑制されなかった。Wnt5a 発現は筋線維芽細胞 (VUPF 細胞) に酪酸を作用させたところ著明に誘導されたことより (図 1) 大腸組織における Wnt5a は筋線維芽細胞から供給されている可能性が考えられた。また、腸管粘膜での炎症抑制作用として、大腸粘膜上皮保護作用改善機序の一つとして上皮細胞の粘液産生を検討した。Wnt5a ペプチドを粘液産生大腸上皮細胞株である LS174T 細胞に作用させたところ、muc2 の発現が有意に上昇していることがわかった (図 2)。以上より、Wnt5a ペプチドの大腸粘膜保護作用は粘液分泌増加による上皮保護作用もその機序の一つではないかと考えられた。この作用に関しては現在詳細を検討中である。

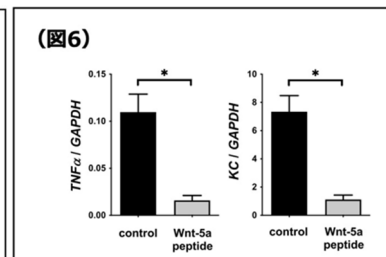
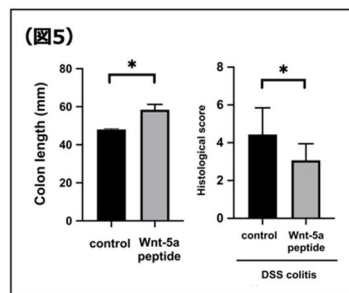


##### B) マウス腸炎モデルにおける検討

マウス DSS 腸炎モデルにおいて、Wnt5a ペプチド 20 $\mu$ g を連日腹腔内投与し、その後の経過を検討した。申請者は、Wnt5a ペプチドが大腸上皮細胞における酪酸誘導性 Hsp25 の発現を抑制することを報告しているが、本モデルにおいても 6 日間投与後の大腸粘膜における Hsp25 発現を確認したところ、Wnt5a ペプチド投与群においては Hsp25 発現が抑制されている結果であった (図 3)。



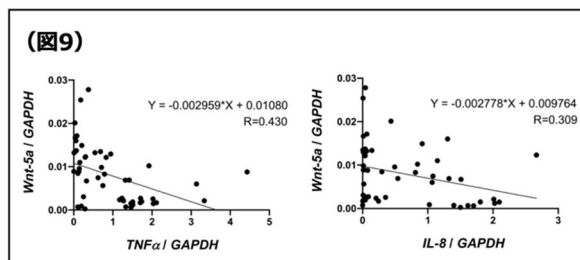
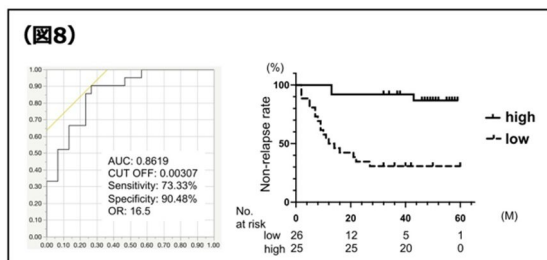
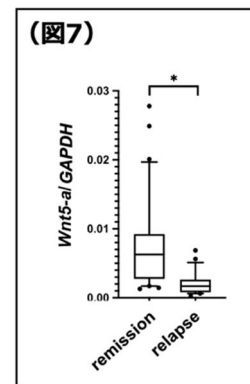
また、投与 7 日目でのマウスの体重減少率は Wnt5a ペプチド投与群で有意に抑制され、腸炎の程度をスコア化した DAI (disease activity index) も Wnt5a ペプチド投与群で有意に低下していた (図 4)。組織学的検討においては、マウス大腸の腸管長は Wnt5a ペプチド群で有意に長く、組織炎症スコアも低下していた (図 5)。粘膜におけるサイトカイン発現は、腸炎に関連していると報告されている TNF $\alpha$ 、KC、の発現を検討したが、いずれの mRNA においても Wnt5a ペプチド投与群で有意に発現が抑制されていた (図 6)。以上の結果より、Wnt5a ペプチドはマウス腸炎モデルにおける炎症反応、および腸炎の進展を抑制することがわかった (文献 1)。



##### C) 臨床検体を用いた検討

京都府立医科大学に通院、加療中の臨床的寛解期潰瘍性大腸炎患者で、本研究に同意を得られた 51 症例を対象として、直腸粘膜より生検を施行。病理組織学的検討および Wnt5a の mRNA 発現を測定した。また、Wnt5a 発現との相関関係を検討する目的で、潰瘍性大腸炎の病態に関連していると報告されている 22 種類のサイトカイン (TNF、IFN、IL1、IL2、IL4、IL5、IL6、IL7、IL8、IL9、IL10、IL12、IL13、IL15、IL17A、IL17F、IL18、IL21、IL22、IL23、IL27、IL33) mRNA 発現を、real time PCR 法を用いて定量化した。潰瘍性大腸炎患者に関しては、臨床症状の増悪、もしくは内視鏡所見の増悪を再燃と定義し、その後の臨床経

過中に再燃をきたした症例と、寛解を維持した症例で Wnt5a および各種サイトカイン mRNA 発現を比較した。結果としては、Wnt5a mRNA 発現は、その後に再燃した症例は寛解を維持した症例と比較し、有意に低い値であった(図7)。また、Wnt5a mRNA 発現量と再燃の関連を ROC にて解析し、カットオフ値を設定したところ、Wnt5a mRNA 発現によって UC 患者の再燃を高い確率で予測可能であった(図8)。さらに、炎症性サイトカインの中で TNF $\alpha$ および IL-8 mRNA 発現は Wnt5a mRNA 発現と負の相関を示した(図9)(文献1)。これまで、炎症の病態における Wnt5a の役割は、炎症の促進もしくは抑制と相反する報告がなされているが、潰瘍性大腸炎における Wnt5a の役割に関しては詳細が明らかになっていない。今回の検討では、Wnt5a は潰瘍性大腸炎の大腸粘膜における炎症性サイトカイン発現とは逆に相関して上昇しており、腸管炎症に対して抑制的に作用している可能性が示唆される結果であった。



#### (総括)

以上の結果より、Wnt-5a は潰瘍性大腸炎の病態、特に粘膜の炎症や臨床的再燃に抑制的に作用していることがわかった。また、Wnt-5a の活性を有している Wnt-5a ペプチドの抗炎症作用も本研究を通じて証明され、将来的には潰瘍性大腸炎の新規創薬として期待できる結果であった。本研究の成果は 2022 年 5 月に Digestive Diseases and Science 誌に受理され、報告された。

#### (文献1)

Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwarra M, Kashiwagi S, Minagawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Investigation on the Inhibitory Effect of Wnt-5a on Colonic Mucosal Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis. Dig Dis Sci. 2022 May 19. doi: 10.1007/s10620-022-07537-1.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16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 Uchiyama Kazuhiko, Takagi Tomohisa, Mizushima Katsura, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Mucosal interleukin 8 expression as a predictor of subsequent relapse in ulcerative colitis patients with Mayo endoscopic subscore 0	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15813	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 Uchiyama Kazuhiko, Takagi Tomohisa, Mizushima Katsura, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 Investigation on the Inhibitory Effect of Wnt-5a on Colonic Mucosal Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10620-022-07537-1	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 Nakano Takahiro, Uchiyama Kazuhiko, Ushiroda Chihiro, Kashiwagi Saori, Toyokawa Yuki, Mizushima Katsura, Inoue Ken, Dohi Osamu, Okayama Tetsuya, Yoshida Naohisa, Katada Kazuhiro, Kamada Kazuhiro, Handa Osamu, Ishikawa Takeshi, Takagi Tomohisa, Konishi Hideyuki, Naito Yuji, Itoh Yoshito	4. 巻 35
2. 論文標題 Promotion of wound healing by acetate in murine colonic epithelial cell via c Jun N terminal kinase activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 1171 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14987	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 Higashimura Yasuki, Takagi Tomohisa, Naito Yuji, Uchiyama Kazuhiko, Mizushima Katsura, Tanaka Makoto, Hamaguchi Masahide, Itoh Yoshito	4. 巻 14
2. 論文標題 Zinc Deficiency Activates the IL-23/Th17 Axis to Aggravate Experimental Colitis in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Crohn's and Colitis	6. 最初と最後の頁 243 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ecco-jcc/jjz193	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 Ushiroda Chihiro, Naito Yuji, Takagi Tomohisa, Uchiyama Kazuhiko, Mizushima Katsura, Higashimura Yasuki, Yasukawa Zenta, Okubo Tsutomu, Inoue Ryo, Honda Akira, Matsuzaki Yasushi, Itoh Yoshito	4. 巻 65
2. 論文標題 Green tea polyphenol (epigallocatechin-3-gallate) improves gut dysbiosis and serum bile acids dysregulation in high-fat diet-fed mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 34 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.18-116	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 Uchiyama Kazuhiko, Naito Yuji, Takagi Tomohisa	4. 巻 199
2. 論文標題 Intestinal microbiome as a novel therapeutic target for local and systemic inflammation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 164 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2019.03.006	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 Kashiwagi Saori, Naito Yuji, Inoue Ryo, Takagi Tomohisa, Nakano Takahiro, Inada Yutaka, Fukui Akifumi, Katada Kazuhiro, Mizushima Katsura, Kamada Kazuhiro, Uchiyama Kazuhiko, Handa Osamu, Ishikawa Takeshi, Itoh Yoshito	4. 巻 101
2. 論文標題 Mucosa-Associated Microbiota in the Gastrointestinal Tract of Healthy Japanese Subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Digestion	6. 最初と最後の頁 107 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000496102	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 Takagi Tomohisa, Homma Takujiro, Fujii Junichi, Shirasawa Nobuyuki, Yoriki Hiroyuki, Hotta Yuma, Higashimura Yasuki, Mizushima Katsura, Hirai Yasuko, Katada Kazuhiro, Uchiyama Kazuhiko, Naito Yuji, Itoh Yoshito	4. 巻 134
2. 論文標題 Elevated ER stress exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis in PRDX4-knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 153 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.024	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 Uchiyama Kazuhiko, Naito Yuji, Yagi Nobuaki, Itoh Yoshito, et al	4. 巻 53
2. 論文標題 Selected reaction monitoring for colorectal cancer diagnosis using a set of five serum peptides identified by BLOTCHIP?-MS analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-1448-0	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 Takayama Shun, Katada Kazuhiro, Takagi Tomohisa, Iida Takaya, Ueda Tomohiro, Mizushima Katsura, Higashimura Yasuki, Morita Mayuko, Okayama Tetsuya, Kamada Kazuhiro, Uchiyama Kazuhiko, Handa Osamu, Ishikawa Takeshi, Yasukawa Zenta, Okubo Tsutomu, Itoh Yoshito, Naito Yuji	4. 巻 27
2. 論文標題 Partially hydrolyzed guar gum attenuates non-alcoholic fatty liver disease in mice through the gut-liver axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 2160 ~ 2176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v27.i18.2160	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 Uchiyama Kazuhiko, Takagi Tomohisa, Mizushima Katsura, Kajiwara-Kubota Mariko, Kashiwagi Saori, Toyokawa Yuki, Tanaka Makoto, Hotta Yuma, Kamada Kazuhiro, Ishikawa Takeshi, Konishi Hideyuki, Kishimoto Mitsuo, Naito Yuji, Itoh Yoshito	4. 巻 21
2. 論文標題 Increased mucosal IL-12 expression is associated with relapse of ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-021-01709-5	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 Uchiyama Kazuhiko, Naito Yuji, Yagi Nobuaki, Mizushima Katsura, Higashimura Yasuki, Hirai Yasuko, Dohi Osamu, Okayama Tetsuya, Yoshida Naohisa, Katada Kazuhiro, Kamada Kazuhiro, Ishikawa Takeshi, Takagi Tomohisa, Konishi Hideyuki, Kuriu Yoshiaki, Nakanishi Masayoshi, Otsuji Eigo, Honda Akira, Itoh Yoshito	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of colorectal neoplasia by using serum bile acid profile	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomarkers	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/1354750X.2021.1917663	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 Tanaka Makoto, Takagi Tomohisa, Naito Yuji, Uchiyama Kazuhiko, Hotta Yuma, Toyokawa Yuki, Kashiwagi Saori, Kamada Kazuhiro, Ishikawa Takeshi, Yasuda Hiroaki, Konishi Hideyuki, Itoh Yoshito	4. 巻 5
2. 論文標題 Low serum albumin at admission is a predictor of early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 377 ~ 381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12506	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 Takagi Tomohisa, Uchiyama Kazuhiko, Kajiwara Kubota Mariko, Kashiwagi Saori, Toyokawa Yuki, Hotta Yuma, Tanaka Makoto, Inoue Ken, Dohi Osamu, Yoshida Naohisa, Kamada Kazuhiro, Ishikawa Takeshi, Konishi Hideyuki, Kishimoto Mitsuo, Yagi Nobuaki, Naito Yuji, Itoh Yoshito	4. 巻 -
2. 論文標題 The efficacy of linked color imaging for the endoscopic diagnosis of mucosal healing in quiescent ulcerative colitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15489	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 Takagi Tomohisa, Naito Yuji, Higashimura Yasuki, Uchiyama Kazuhiko, Okayama Tetsuya, Mizushima Katsura, Katada Kazuhiro, Kamada Kazuhiro, Ishikawa Takeshi, Itoh Yoshito	4. 巻 107
2. 論文標題 Rectal administration of carbon monoxide inhibits the development of intestinal inflammation and promotes intestinal wound healing via the activation of the Rho-kinase pathway in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 19 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.niox.2020.12.006	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 Takagi Tomohisa, Naito Yuji, Kashiwagi Saori, Uchiyama Kazuhiko, Mizushima Katsura, Kamada Kazuhiro, Ishikawa Takeshi, Inoue Ryo, Okuda Kayo, Tsujimoto Yoshimasa, Ohnogi Hiromu, Itoh Yoshito	4. 巻 12
2. 論文標題 Changes in the Gut Microbiota are Associated with Hypertension, Hyperlipidemia, and Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2996 ~ 2996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12102996	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 -



〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Uchiyama Kazuhiko, Tomohisa Takagi, Yuji Naito
2. 発表標題 Proteolytic bioactive form of Wnt5a is related to the pathogenesis of IBD in view of mucosal healing and anti-inflammation
3. 学会等名 JDDW 2018
4. 発表年 2018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
研究分担者	内藤 裕二  (NAITO YUJI)  (00305575)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授   (24303)	
研究分担者	高木 智久  (TAKAGI TOMOHISA)  (70405257)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授   (24303)	

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