

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17461

研究課題名(和文) TLR9シグナルを介した感染後過敏性腸症候群の病態解析と治療応用

研究課題名(英文) An involvement of Toll-like receptor 9 signaling in the pathogenesis of post-infectious irritable bowel syndrome

研究代表者

古谷 聡史 (Kotani, Satoshi)

島根大学・医学部・助教

研究者番号：60839067

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)：野生型(WT)マウスとToll-like receptor9(TLR9)KOマウスに、*C. rodentium*を経口投与し、感染性腸炎を発症させた後の6週間後にバロスタット法による腸管知覚測定を行ったところ、TLR9KOマウスにおいてのみ顕著な知覚過敏を生じていることが判明した。さらに、そのメカニズムの検討としてマイクロアレイ解析を行った結果、TLR9KOマウスにおいて、強い疼痛を誘導するブラジキニンB2受容体が高発現していることを突き止めた。今後ブラジキニンB2受容体をターゲットとしたPI-IBSの新たな治療戦略を検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、Toll-like receptor9欠損状態に感染性腸炎を生じることが過敏性腸症候群の発症の一因であること、腸管知覚過敏の原因としてブラジキニンB2受容体の関与が示唆された。そのため今後ブラジキニンB2受容体をターゲットとした新規の治療法の開発が期待できると考える。

研究成果の概要(英文)：Wild type (WT) and Toll-like receptor 9 Knock out (KO) mice were introduced acute gastroenteritis using *Citrobacter rodentium*. Barostat procedure, which is the standard IBS evaluation method, were performed 6 weeks after infection. Interestingly, only TLR9KO mice developed visceral hypersensitivity. We have further investigated the mechanisms, and we found it the upregulated bradykinin B2 receptor (BDKRB2) was involved in visceral hypersensitivity. Therefore, we are going to elucidate if the BDKRB2 can be a new therapeutic target for developing PI-IBS.

研究分野：消化器内科

キーワード：感染後過敏性腸症候群

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群(IBS)は、器質的異常がないにもかかわらず、腹痛や排便異常を認める症候群であり、著しい QOL の低下を認める症例も多く報告されている(J Gastroenterol and Hepatol. 2010)。脳腸相関をはじめとして多方面から検討されているが、その詳細な病態はいまだ不明であり、治療も効果不十分であることも多い。その IBS のなかで、重篤な腸炎回復後に生じる post-infectious IBS(PI-IBS)という病態があり、近年注目されている。カナダで起こった大規模な食中毒後の追跡調査で、罹患者を網羅的遺伝子解析した結果、Toll-like receptor 9(TLR9)、interleukin-6(IL-6)、E-cadherin-1(CHD1)の SNP と PI-IBS 発症に有意な関連があった(Gastroenterology. 2010)。しかし、それらの遺伝子変異と PI-IBS 発症のメカニズムは依然として不明のままである。

2. 研究の目的

先述のように TLR9 遺伝子変異が PI-IBS に関わっている可能性が示唆されたが、その詳細は不明である。本研究では、TLR9 シグナル異常と PI-IBS 発症の間に存在する関連性を、マウス感染性腸炎モデルを用いて検討し、最終的には TLR9 シグナルをターゲットとした PI-IBS 予防・治療の可能性を検証することを目的とする。

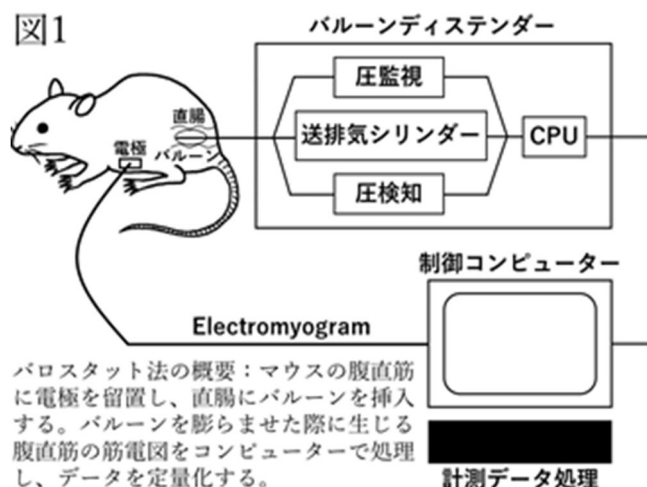
3. 研究の方法

まず、マウスの天然病原菌である *Citrobacter rodentium*(*C.rodentium*)を野生型(WT)と TLR9KO マウスに経口感染させることにより感染性腸炎モデルを作製する。*C.rodentium* はヒト腸管病原性/腸管出血性大腸菌に類似したマウスの腸管病原細菌で、SPF マウスに感染させると、感染後 10 日頃まで腸管内で増殖し、急性大腸炎を生じる。感染 2 週間後には腸管の *C.rodentium* の数は減少しはじめ、3 週間後には *C.rodentium* は検出できなくなり大腸炎も改善する(Cell Microbiol. 2005)。そこで、感染 6 週間後の腸炎回復後に IBS の標準的な評価方法であるバロスタット法(図 1)を用いて内臓知覚過敏の程度を定量評価する。

これにより、TLR9 シグナル欠損と PI-IBS の発症・重症度との関連を確認する。

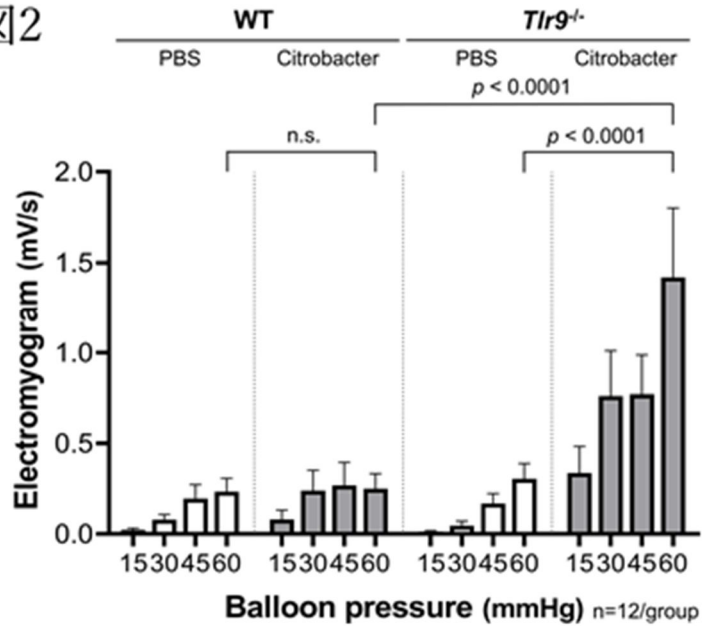
4. 研究成果

Control (Phosphate-buffered saline: PBS 投与群)と比較して、バルーン刺激に対する顕著な知覚過敏を来した(図 2)。WT ではこの現象は生じず(図 2)、生来の



TLR9 のシグナル欠損に *C.rodentium* 感染が加わることで、はじめて内臓知覚過敏が誘発されることが示唆された。その中で、この現象に関わる遺伝子群を腸管組織の Microarray 解析にて検証したところ、強力な疼痛を誘導するブラジキニンの受容体である BDKRB2 の発現量が感染後の TLR9KO マウスにおいてのみ有意に増加していることが判明し、知覚過敏の要因のひとつであることが示唆された。今後 BDKRB2 をターゲットとした PI-IBS の新たな治療戦略を検討している。

図2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 古谷 聡史
2. 発表標題 An involvement of toll-like receptor 9 signaling in the pathogenesis of post-infectious irritable bowel syndrome
3. 学会等名 JDDW2022
4. 発表年 2022年～2023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
---------	---------