

令和 4 年 5 月 8 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07896

研究課題名(和文) 過敏性腸症候群とメタボリックシンドロームの病態共通性から新しい治療法を探究する

研究課題名(英文) Exploring novel therapies on the basis of pathophysiological commonality between irritable bowel syndrome and metabolic syndrome

研究代表者

野津 司 (Nozu, Tsukasa)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：30312367

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)：過敏性腸症候群(IBS) は内臓知覚過敏・腸管透過性の亢進を示すことが知られる。ラットで IBSモデルを使用して、これらの変化は corticotropin-releasing factor (CRF), Toll-like receptor 4 (TLR4), 炎症性サイトカイン系を介することを明らかにした。これらの系はメタボリックシンドロームの病態にも関わることが知られている。メタボリックシンドロームで使われる薬剤効果を、ラットの IBSモデルにおいて検索し、腸管変化を改善させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IBSはQOLを著しく低下させることより欠勤や不登校を高率に生じさせ、社会的にも大きな問題となっている。IBSの治療は多くが対症療法であり、治療選択肢は乏しい。今回の研究により、メタボリックシンドロームと IBSには共通の機序が存在することが明らかとなった。さらにこの知見から、メタボリックシンドロームの治療薬が、IBSでも効果を発揮するのではないかと仮説を建て、実際その仮説が正しいことを明らかにした。これらの結果は、既存のメタボリックシンドローム治療薬が、IBS患者でも効果があることを示唆し、臨床応用のハードルが低い、既存治療薬の適応拡大という新しい IBSの治療アプローチを提案できた。

研究成果の概要(英文)：Majority of the patients with irritable bowel syndrome (IBS) are known to display visceral hypersensitivity and increased gut permeability. In the present study, we demonstrated that these changes were mediated via CRF, TLR4 and proinflammatory cytokine signaling in rat IBS model. Incidentally, CRF, TLR4 and proinflammatory cytokine signaling have been also reported to be involved in the pathophysiology of metabolic syndrome. We also showed that the drugs used in metabolic syndrome improved these gastrointestinal changes in IBS model, possibly by the suppression of proinflammatory cytokine signaling. These results suggest that IBS and metabolic syndrome may have a similar pathophysiology, which may be a hint for the development of novel therapy of IBS.

研究分野：消化器内科学

キーワード：過敏性腸症候群 腸管感覚 腸管バリアー メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

Irritable bowel syndrome (IBS)の直接的な病態として、大腸運動亢進と内臓知覚過敏が知られており、corticotropin-releasing factor (CRF)はこれらの機能を mediate する。一方本疾患では最近、血中 lipopolysaccharide (LPS)及び炎症性サイトカインレベルの増加、腸管透過性亢進 (leaky gut) の存在が知られるようになり、慢性炎症の重要性が指摘されている。さらに IBS では LPS 刺激による単核球のサイトカイン産生反応が増強しており、この反応の強さと症状の重症度は相関することが報告されている。LPS は Toll-like receptor 4 (TLR4) のリガンドであり、その刺激により炎症性サイトカインの産生を促進するので、TLR4-サイトカイン系の病態への関連が指摘されてきた。我々は LPS あるいは water avoidance stress (WAS) によって誘導される内臓知覚過敏 (IBS の動物モデル) は、CRF, TLR4, サイトカインを介することを明らかとしている。一方メタボリックシンドロームの構成因子や合併疾患である糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH)、肥満症などでも IBS と同様に、leaky gut, 血中 LPS, サイトカインレベルの増加を認め病態に深く関与している。さらにストレス負荷はメタボリックシンドロームの発症リスクを高めることが知られているし、動物実験でもストレスはサイトカイン分泌を刺激して、インスリン抵抗性を増加させ、NASH 発症を促進することが報告されている。以上より我々は IBS とメタボリックシンドロームは、CRF, TLR4-サイトカイン経路の活性化という共通の病態が存在する可能性に注目した。一方 CRF は CRF1,2 の 2 種類のサブタイプ受容体を介して作用する。しかしこれらサブタイプ受容体の消化管変化における詳細な作用は明らかではない。我々は、内臓知覚過敏は CRF1 依存性の反応であるが、CRF2 は CRF1 のシグナルを抑制する作用を持ち、CRF1,2 のシグナルバランスによって感覚機能変化が規定されることを示し、CRF1,2 シグナルの balance theory として発表している。また LPS は CRF 受容体、サイトカインを介して内臓知覚過敏を誘導し、さらにこれは CRF シグナルの balance theory が成立する反応であり、CRF はサイトカイン産生を制御することにより、内臓感覚に変化を与えることを報告した。上記より IBS は CRF シグナルが CRF1 にシフトした状態であり、これにより TLR4-サイトカイン経路の活性化が生じて、内臓知覚過敏、腸管透過性の亢進さらにはメタボリックシンドロームのインスリン抵抗性が起きているのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

ラット IBS モデルで認められる、内臓知覚過敏、腸管透過性亢進のメカニズムを明らかにし、メタボリックシンドロームと共通の病態機序が存在するのかを確かめる。

- (1) 内臓知覚過敏、腸管透過性亢進における CRF1,2 のシグナルバランスの役割を明らかにする。
- (2) TLR4, 炎症性サイトカインの役割を明らかにする。
- (3) メタボリックシンドロームに使用される既存薬剤が、IBS モデルに奏功しないかを確認する。

3. 研究の方法

ラットで内臓感覚は経肛門的に大腸に挿入したバルーンを伸展させて、痛みに伴う腹筋収縮 (visceromotor response) を筋電図で記録することにより評価した。腸管透過性は、ラットで麻醉下に近位大腸にカテーテルを挿入し、1.5%のエバンスブルー1ml を注入、15 分後に大腸組織に取り込まれた色素を抽出、分光光度計で定量し、組織 1g あたりの量を計算することで評価した。

4. 研究成果

(1) LPS, WAS, CRF によって誘導される内臓知覚過敏及び腸管透過性の亢進は、非選択的 CRF 受容体拮抗薬、TLR4 拮抗薬、IL-1 受容体拮抗薬によって阻止され、CRF-TLR4-サイトカイン経路の活性化がこれらの変化に関与することを明らかとした。さらに選択的 CRF2 受容体拮抗薬、選択的 CRF1 あるいは CRF2 刺激薬を使用した実験により、これらは CRF1 依存性の反応であり、CRF2 は CRF1 のシグナルを抑制する作用を持ち、CRF1,2 のシグナルバランスによって規定されるという、CRF1,2 シグナルの balance theory が成立する事を見いだした。加えて、これらの結果は、CRF, TLR4 サイトカインシグナルが、互いに活性化することも示しており、これらシグナルがサーキットを形成する、いわゆる悪循環サイクルが IBS におけるこれらの変化に重要なメカニズムである事を示した¹。

(2) Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) はヒトで流血中に見られるステロイドホルモンの中で、最も量が多いものであるが、はっきりとした生理的な役割は明らかになっていない。しかしその補充は心血管イベントの抑制効果を認め、サイトカインシグナルの抑制効果も併せ持つことが知られており、欧米では市販されサプリメントとして広く使用されている。我々は DHEA-S が上記の IBS モデルで NO, ドパミン D2, GABAA 受容体を介して内臓痛を抑制し、腸管バリアーを正常化することを明らかとし、IBS の治療に効果がある可能性を報告した。さらに DHEA-S のこの効果は、CRF2 受容体を介することも明らかとした。我々は上記の balance theory で

CRF2 は CRF1 依存性のストレス反応を収束させる作用を持つことを報告しており、これは DHEA-S が抗ストレス作用を生体内で司っていることを示唆する結果であり、このホルモンの生理的役割を示しているものと思われる²。

(3) メタボリックシンドロームにもサイトカインシグナルが関与することより、pleiotropic effect として抗サイトカイン作用を持つことが知られている既存のメタボリックシンドローム治療薬の metformin, pioglitazone が、IBS モデルで効果を発揮するかについて検討し、これらの薬剤はそれぞれ AMPK, PPAR- γ シグナルを活性化させることにより、内臓知覚過敏・腸管透過性の亢進を抑制する事を報告した^{3,4}。

(4) アンジオテンシン II シグナルは、メタボリックシンドロームの病態で重要である事が知られている。しかし、IBS でそのシグナルの関与は知られていない。アンジオテンシン II type1 受容体拮抗薬の losartan, type2 受容体拮抗薬の EMA401 双方とも IBS モデル (CRF, LPS, WAS) の内臓知覚過敏・腸管透過性の亢進を抑制する事を報告した。これらの結果は CRF, TLR4, 精神ストレスがアンジオテンシン II シグナルを活性化させることを意味しており、IBS でのアンジオテンシン II シグナルの重要性を世界ではじめて示し、その抑制が IBS 治療の新しい手段になる可能性を指摘した^{5,6}。

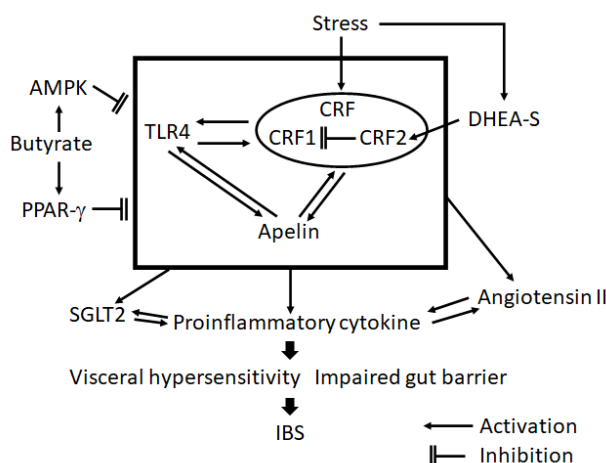
(5) IBS, メタボリックシンドロームでは、腸内細菌の変化の病態における重要性が知られている。butyrate は腸内細菌の酸性産物であり、IBS モデルでのその作用を検討した。butyrate を3日間ラットに注腸すると、内臓知覚過敏・腸管透過性の亢進を抑制する事を明らかにした。またその作用は AMPK, PPAR- γ シグナルを介するものであった⁷。

(6) IBS では高率にうつや不安と言った精神症状を合併することが知られる。三環系抗うつ薬のイミプラミンは、IBS の治療ガイドラインでも推奨される薬剤であるが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。イミプラミンを IBS モデルで投与すると、内臓知覚過敏・腸管透過性亢進を抑制することが明らかとなった。またその作用は $\alpha 2$ -adrenoceptor, dopamine D2, opioid 受容体を介することを示した⁸。これらの結果は、イミプラミンは内臓痛を抑制するだけでなく、腸管バリアーの傷害を改善させることにより作用していることを示唆している。

(7) phlorizin は sodium glucose co-transporter (SGLT) 阻害薬であり、血糖低下作用とともに抗サイトカイン作用を併せ持つ事が知られている。ラット IBS モデルで phlorizin を投与すると、内臓知覚過敏・腸管透過性の亢進を抑制することが明らかとなった。さらにこれらの作用は、SGLT2 シグナルの抑制、AMPK, NO, opioid 受容体の刺激を介することを示した。一部の SGLT2 阻害薬は、糖尿病の他に心不全にも適応が拡大されたが、IBS にも効果が期待できることを示した⁹。

(8) 上記研究結果とこれまでの報告を検索して、IBS とメタボリックシンドロームの病態共通性について、論文レビューを行った。メタボリックシンドロームでの CRF-TLR4-サイトカインシグナルの役割について考察を行い、さらに疫学調査で、IBS とメタボリックシンドロームの関連を報告している論文を検討し、これら疾患の関連性について報告した。メタボリックシンドロームは近年、腸管バリアー傷害の病態重要性が指摘されているが、我々の研究結果は、少なくとも metformin, pioglitazone, losartan, DHEA-S (及び以前我々が報告していた lovastatin, GLP-1 アナログの liraglutide) は、腸管バリアーを改善させることにより、メタボリックシンドロームに効果を発揮しているのかもしれない¹⁰。

(9) apelin は血管内皮の NO 産生を促進し血管拡張させ、加えてアンジオテンシン II type 1 受容体とヘテロダイマーを形成して、アンジオテンシン II シグナルを抑制する事が明らかとなっており、メタボリックシンドロームの病態に関連するペプチドであることが知られている。そこで apelin の IBS モデルでの役割を検討した。CRF, LPS モデルで、apelin antagonist は内臓知覚過敏、腸管透過性の亢進を AMPK, NO 及び opioid 受容体を介して抑制した。一方、apelin agonist を投与すると、IBS モデルと同様の腸管機能変化を惹起し、それは CRF, TLR4, IL-1 経路を介することが明らかになった。以上の結果は、apelin は CRF, TLR4 と相互にシグナルを活性化させ、IBS の腸管機能変化を誘導することを意味しており、apelin は CRF と並び IBS の病態上、重要な分子であること示している¹¹。apelin シグナルの抑制が、新たな IBS 治療のオプションになり得ると考えられる。



研究成果をまとめると、IBSはCRF-TLR4-サイトカインシグナルの活性化、悪性サイクルにより内臓知覚過敏、腸管バリアーの傷害が起きている、メタボリックシンドロームでもこれは共通の現象である可能性があり、pleiotropic effectとして抗サイトカイン作用を持つメタボリックシンドロームの治療薬剤は、IBSでも奏功する可能性がある。またこれら薬剤は、腸管バリアーを改善させることにより、メタボリックシンドロームを改善させている可能性がある。

引用文献

1. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Altered colonic sensory and barrier functions by CRF: roles of TLR4 and IL-1. *J Endocrinol* 2018;239:241-252.
2. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome. *Eur J Pharmacol* 2019;852:198-206.
3. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Pioglitazone improves visceral sensation and colonic permeability in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Pharmacol Sci* 2018;139:46-49.
4. Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, et al. Metformin inhibits visceral allodynia and increased gut permeability induced by stress in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:186-193.
5. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Losartan improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13819.
6. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. EMA401, an angiotensin II type 2 receptor antagonist blocks visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in rat model of irritable bowel syndrome. *Journal of Pharmacological Sciences* 2021;146:121-124.
7. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, et al. Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2019;9:19603.
8. Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, et al. Imipramine improves visceral sensation and gut barrier in rat models of irritable bowel syndrome. *Eur J Pharmacol* 2020;887:173565.
9. Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, et al. Phlorizin attenuates visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in a rat model of irritable bowel syndrome. *Biomed Pharmacother* 2021;139:111649.
10. Nozu T, Okumura T. Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling. *J Neurogastroenterol Motil* 2022;28:173-184.
11. Nozu T, Miyagishi S, Ishioh M, et al. Peripheral apelin mediates visceral hypersensitivity and impaired gut barrier in a rat irritable bowel syndrome model. *Neuropeptides* 2022;94:102248.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nozu, T. Miyagishi, S. Ishioh, M. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 887
2. 論文標題 Imipramine improves visceral sensation and gut barrier in rat models of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 173565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173565	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Nozu, R. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 852
2. 論文標題 Dehydroepiandrosterone sulfate improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 198-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.03.037	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Nozu, R. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Butyrate inhibits visceral allodynia and colonic hyperpermeability in rat models of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56132-4	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Nozu, R. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Losartan improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13819	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Nozu, R. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 239
2. 論文標題 Altered colonic sensory and barrier functions by CRF: roles of TLR4 and IL-1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 241-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/joe-18-0441	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Nozu, R. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Pioglitazone improves visceral sensation and colonic permeability in a rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 46-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.11.006	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Kumei, S. Nozu, R. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Metformin inhibits visceral allodynia and increased gut permeability induced by stress in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Gastroenterol Hepatol	6. 最初と最後の頁 186-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14367	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Ishioh, M. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Phlorizin attenuates visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in a rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother	6. 最初と最後の頁 111649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111649	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Nozu, R. Ishioh, M. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 146
2. 論文標題 EMA401, an angiotensin II type 2 receptor antagonist blocks visceral hypersensitivity and colonic hyperpermeability in rat model of irritable bowel syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 121-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.04.001	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 Nozu, T. Okumura, T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Pathophysiological Commonality Between Irritable Bowel Syndrome and Metabolic Syndrome: Role of Corticotropin-releasing Factor-Toll-like Receptor 4-Proinflammatory Cytokine Signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 173-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm21002	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 Nozu, T. Miyagishi, S. Ishioh, M. Takakusaki, K. Okumura, T.	4. 巻 94
2. 論文標題 Peripheral apelin mediates visceral hypersensitivity and impaired gut barrier in a rat irritable bowel syndrome model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 102248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2022.102248	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4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 野津 司
2. 発表標題 アンジオテンシンII受容体拮抗薬はIBSモデルの内臓知覚過敏・腸管透過性亢進を抑制する
3. 学会等名 第23回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野津 司
2. 発表標題 イミプラミンはIBSモデルの内臓知覚過敏・腸管透過性亢進を抑制する
3. 学会等名 第23回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野津 司
2. 発表標題 ストレスによる内臓知覚，腸管透過性の変化-末梢corticotropin-releasing factorの役割と過敏性腸症候群
3. 学会等名 日本消化器病学会週間2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野津 司
2. 発表標題 Dehydroepiandrosterone sulfateはラット過敏性腸症候群モデルの内臓知覚過敏，腸管透過性亢進を抑制する
3. 学会等名 第47回日本潰瘍学会 / 第21回日本神経消化器病学会
4. 発表年 2020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	奥村 利勝 (Okumura Toshikatsu) (60281903)	旭川医科大学・医学部・教授 (10107)	

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