

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08834

研究課題名(和文)腸内細菌叢の痛みの認知や調節機能におよぼすメカニズム

研究課題名(英文)The effects of gut microbiome on pain perception

研究代表者

新井 健一 (Arai, Young-Chang)

愛知医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50380316

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)：健康成人男女80名を対象に、痛覚感受性および中枢性疼痛調節機能と、腸内細菌叢組成、排便状況、心理状態の関係を調べた。腸内細菌叢組成は、T-RFLPフロー解析にて行った。健康成人男性で圧痛閾値、A線維閾値、C線維閾値と細菌門の組成量に優位な関係性があることがわかった。健康成人女性で腸内細菌叢の多様性と圧痛閾値、A線維の感受性の指標とされる周波数2000Hzで刺激した際の知覚電流閾値に正の相関を認めた。さらに、慢性疼痛患者190名においても調べた。慢性痛患者を全身痛、頸部痛・上肢痛、腰下肢痛、頭痛と4群に分けて、この4群による腸内細菌叢組成の特異性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康成人男女で、痛覚感受性および中枢性疼痛調節機能と、腸内細菌叢組成、排便状況、心理状態の関係を調べ、健康成人男性で圧痛閾値、A線維閾値、C線維閾値と細菌門の組成量に優位な関係性があることがわかった。健康成人女性でも腸内細菌叢の多様性と圧痛閾値、A線維の感受性の指標とされる周波数2000Hzで刺激した際の知覚電流閾値に正の相関を認めた。以上より、腸内細菌叢が人の痛みの感受性に大きく影響を与えることが分かった。さらに、慢性疼痛患者で、全身痛、頸部痛・上肢痛、腰下肢痛、頭痛と4群に分けて、腸内細菌叢組成の特異性を明らかにした。疼痛の慢性化に腸内細菌が影響していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：A total of 42 healthy young male volunteer completed a study. The pain perceptions were assessed by pressure pain threshold (PPT), current perception threshold (CPT), temporal summation of pain, conditioned pain modulation and a questionnaire on psychological state was obtained. PPT showed a significant and negative association with the level of Bacteroidetes phylum in contrast to a significant and positive association with the level of Firmicutes phylum in the male subjects. CPT of A and the level of Firmicutes phylum showed a significant correlation. In addition, a total of 42 healthy young female volunteer completed another study. The lower alpha diversity was associated with the lower PPT and CPT of 2000 Hz. Furthermore, alpha diversity was identified as an explanatory variable for PPT and TSP, alpha diversity and state anxiety for CPT of 2000Hz, and state anxiety for CPT of 250 Hz.

研究分野：Chronic pain

キーワード：腸内細菌叢 疼痛感受性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、腸内細菌叢が宿主である動物やヒトに多くの影響を与えることが知られ、高血圧、肝がん、関節リウマチ、過敏性腸症候群などの疾患との関係性も報告され、その機序の一つとして、腸内細菌が様々な神経伝達物資の産生と脳への誘導に関与し、中枢神経系に影響を与える「腸 - 脳相関」というものが存在することが明らかにされてきている。特に、精神科分野では、鬱病や自閉症患者の行動に、腸内細菌の産生する様々な神経伝達物資が脳へ誘導され、大きく影響を及ぼすことが報告されている。一方、疼痛は、生物心理社会的といった三つの要因が複雑に影響することにより、様々な神経生理活性物質が作用し、神経が可塑的变化を起こすことで難治化・慢性化することが知られている。こういった神経の可塑的变化や痛みの認知に影響する神経伝達物質の中で、特に腸内細菌によってその多くが産生されることが明らかにされてきたセロトニンが存在する。セロトニンは、疼痛の認知だけでなく情動にも大きな影響を与えるので、セロトニンを産生する腸内細菌のみならず他の細菌も含まれる腸内細菌叢が疼痛の中枢神経での感受性や疼痛によって引き起こされる脳における情動に大きく影響するのではないかと着想に至った。しかし、この関係を調べた報告や研究は行われてこなかった。我々は世界で初めて研究に取り組み、腸内細菌叢の状態を反映すると報告されている便形状や便秘状態が健常者での痛覚感受性に深く相関することを明らかにした (Shiro Y, Arai YC, Ikemoto T, Hayashi K. Stool consistency is significantly associated with pain perception. PLoS One. 2017 Aug 9;12(8):e0182859. doi: 10.1371/journal.pone.0182859. eCollection 2017)。

2. 研究の目的

本研究は、健常者で腸内細菌叢組成と中枢性疼痛調節機能に関係性はあるのか、また関係性があるのであれば痛みの上行性疼痛伝達系の機能指標とされる temporal summation と下行性疼痛抑制系の機能指標とされる conditioned pain modulation を用いて、どちらに関与するのかを明らかにする。次に、慢性疼痛患者においては、疼痛強度と、腸内細菌叢組成、排便状況、心理状態の関係を調べる。得られた値から、痛覚感受性や慢性痛の疼痛強度、中枢性疼痛調節機能と腸内細菌叢組成、排便状況の単相関分析を行い、さらに説明変数に心理状態を加え回帰分析を行うことで、健常者や慢性疼痛患者において、腸内細菌叢が痛みの認知や調節機能に直接的に関与しているかを調べる。また、腸内細菌のうち Bacteroidetes の組成は便の形状と相関するといわれていることから、腸内細菌叢組成、排便状況と痛みの認知の関係と、さらに、精神心理状態との関係性を調べる。

3. 研究の方法

本研究は、まず、健常成人男 40 名と女 40 名を対象に、痛覚感受性および中枢性疼痛調節機能と、腸内細菌叢組成、排便状況 (便形状、便秘状態)、心理状態 (不安、カタストロファイジング)、食習慣 (food frequency questionnaire: FFQ) の関係を調べる。腸内細菌叢組成は、T-RFLP フローラ解析にて行う。T-RFLP (Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism) 解析は、末端蛍光標識したプライマーセットで鋳型 DNA を PCR 増幅し、制限酵素による消化後、フラグメント解析する方法である。DNA 塩基配列の違いから制限酵素切断部位が異なることを利用し、検出ピークの強度、位置、数により評価・比較する断片多型性解析する。各分類群由来の DNA 断片が T-RFLP プロファイルとして得られ、細菌叢を評価する (下図)。一方、中枢性疼痛

調節機能は、上行性疼痛伝達系の機能指標とされる temporal summation と下行性疼痛抑制系の機能指標とされる conditioned pain modulation を用いて評価する。得られた値から、痛覚感受性、中枢性疼痛調節機能と腸内細菌叢組成、排便状況の単相関分析を行い、さらに説明変数に心理状態や食習慣を加え回帰分析を行うことで、腸内細菌叢が痛みの認知や調節機能に直接的に関与しているかを調べる。

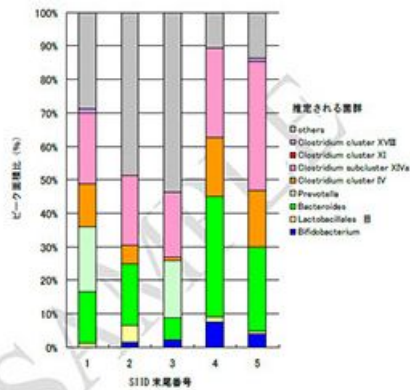


図1. 1-5 IBS-P プロファイルから確定される各菌群のピーク菌種比。

次に、慢性疼痛患者 200 名においては、疼痛強度と、腸内細菌叢組成、排便状況、心理状態の関係を調べる。得られた値から、痛覚感受性や慢性痛の疼痛強度と腸内細菌叢組成、排便状況の単相関分析を行い、さらに説明変数に心理状態を加え回帰分析を行うことで、慢性痛患者で腸内細菌叢が痛みの認知や調節機能にどのように関与しているかを調べる。

4. 研究成果

健常成人男性で圧痛閾値、A 繊維閾値、C 線維閾値と細菌門の組成量に優位な関係性があることがわかった。健常成人女性で腸内細菌叢の多様性と圧痛閾値、A 線維の感受性の指標とされる周波数 2000Hz で刺激した際の知覚電流閾値に正の相関を認めた。この結果に対する論文を作成し、海外医学雑誌に投稿しアクセプトされ掲載となった。

さらに、慢性疼痛患者 190 名において、疼痛強度と、腸内細菌叢組成、排便状況、心理状態の関係を調べた。得られた値から、痛覚感受性や慢性痛の疼痛強度と腸内細菌叢組成、排便状況の単相関分析を行い、さらに説明変数に心理状態を加え回帰分析を行うことで、慢性痛患者で腸内細菌叢が痛みの認知や調節機能にどのように関与しているかを調べた。慢性痛患者を全身痛、頸部痛・上肢痛、腰下肢痛、頭痛と 4 群に分けて、この 4 群による腸内細菌叢組成の特異性を明らかにした。この結果に対する論文を作成し、海外医学雑誌に投稿し、現在、再投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yukiko Shiro, Young-Chang Arai, Tatsunori Ikemoto, Wasa Ueda, Takahiro Ushida	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Correlation Between Gut Microbiome Composition and Acute Pain Perception in Young Healthy Male Subjects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pain medicine	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pm/pnaa401	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 1件）

1. 発表者名 Young-Chang Arai
2. 発表標題 The association between gut microbiome composition and pain perception in young healthy subjects
3. 学会等名 the 11th Congress of the European Pain Federation EFIC in Valencia, Spain. (国際学会)
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
---------	---------