

平成 23 年 5 月 5 日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19390189

研究課題名(和文) 脳腸ペプチドによる脳腸関連の制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory Mechanism of Brain-Gut Interactions by Brain-Gut Peptides

研究代表者

福土 審 (FUKUDO SHIN)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80199249

研究成果の概要(和文)：脳腸関連の詳細と過敏性腸症候群の病態を解明することは、心身医学的に重要であるだけでなく、社会的利益が大きい。本研究では、炎症回復後の過敏性腸症候群の動物モデルに対する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)拮抗薬の投与が、動物の内臓知覚過敏と消化管伸展刺激による粘膜炎症の再燃の病態をともに改善させた。また、ヒトへのペプチド性 CRH 拮抗薬の投与が脳腸関連を介した過敏性腸症候群の中枢機能を改善させた。

研究成果の概要(英文)：It is important to clarify the precise mechanism of brain-gut interactions and pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS). We focused on the role of corticotropin-releasing hormone (CRH) in these phenomena. Administration of non-peptide CRH antagonist improved visceral hypersensitivity and flare-up of inflammation in the animal model of IBS after the experimental colitis. Administration of peptide CRH antagonist improved electrophysiological properties of the brain in patients with IBS. Further studies on brain-gut peptides in this issue are warranted.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	11,000,000	3,300,000	14,300,000

研究分野：心身医学

科研費の分科・細目：内科学一般(含心身医学)

キーワード：脳腸関連、過敏性腸症候群、corticotropin-releasing hormone (CRH)、内臓感覚、消化管運動、脳画像、CRH-R1受容体、 α -helical CRH

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS)は慢性で繰り返し生じる腹痛と便通異常を主体とする症候群であり、脳腸関連の異常を呈する代表疾患である。IBSは高頻度で罹患者の QOL を障害し、医療経済に悪影響を及ぼし、多くの疾患形成のモデルになる。脳腸関連の詳細と IBS の病態を解明することは、心身医学的に重要であるだけでなく、社会的利益が大きい。IBS はストレスによる症状の発症・増悪、不安・抑鬱・覚醒レベル上昇、内臓知覚過敏という3つの特徴的病態を持つ。

2. 研究の目的

われわれは、脳の特定の部位で corticotropin-releasing hormone (CRH)を中心とする神経伝達物質が放出され、中枢神経機能を変化させることが IBS の病態の本質にあると仮説づけている。この仮説を動物実験とヒトで検証することを目的とする。

具体的には、CRH 拮抗薬の投与が炎症回復後の IBS の動物モデルである病態を改善する、ヒトへの CRH 拮抗薬の投与が脳腸関連を介した IBS の中枢機能を改善する、という仮説を検証した。

3. 研究の方法

動物実験は、Wistar 系雄性ラットに対し、CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 を用いた。まず、trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) を直腸内に投与して炎症を惹起させ、これを回復させた。次いで、腹壁に筋電図電極を装着し、安定させた。その後、ポリエチレン製のバロスタットバッグをラット直腸に挿入し、80mmHg の圧力を負荷し、大腸伸展刺激を加えた。この時の筋電図を visceromotor response (VMR)として計測した。

ヒトの検討においては、健常者と IBS 患者を対象とした。研究の実施に際しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得るとともに、対象に十分な説明を行い、文書による同意を得た。まず、前処置にて対象の消化管残渣を除去した後、大腸内視鏡を行い、大腸癌、炎症性腸疾患を除外するとともに、スライディングチューブを介してバロスタットバッグを装着させたカテーテルを下行結腸に挿入した。次いで、スライディングチューブを抜去し、バロスタットバッグを下行結腸に留置した。対象を定温・定湿度・防音シールド加工がなされた生理検査室にてベッド上安静とし、バロスタットカテーテルを Synectics Visceral Stimulator に接続し

た。バロスタットバッグは Gastrosoft を用い、あらかじめ入力したプログラムに沿って対象に刺激強度を知らせることなく 0-60mmHg の範囲で圧伸展刺激を行った。国際 10-20 法に沿い、頭皮上に Fp1、Fz、Fp2、F7、F8、C3、Cz、C4、T5、Pz、T6、O1、O2 の脳波電極を装着し、脳波計とシグナルプロセッサを用いて脳波を記録・導出した。われわれは、先行研究において、CRH-R1, 2 受容体拮抗薬の α -helical CRH_{9,41} の消化管運動抑制、鎮痛、抗不安効果と安全性を確認している。同薬 10 μ g/kg を投与し、投与前後の安静時と大腸伸展刺激時の脳波を分析した。脳波データはシグナルプロセッサとキッセイコムテックソフトウェア (Atamap)にて高速フーリエ変換し、周波数帯域により、 α 、 β 、 θ 、 δ 波のパワースペクトラとトポグラムを分析した。統計分析は二元配置分散分析と post-hoc test で行った。また、脳腸ペプチドに共役する神経伝達物質の脳腸関連に関する脳画像分析を行った。

4. 研究成果

TNBS の投与は、大腸伸展刺激に対する VMR を有意に増加させた。これに対して、CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 の投与は TNBS による大腸伸展刺激に対する VMR 反応亢進を有意に抑制した。CRH-R1 受容体拮抗薬 CP-154526 の投与は、主に大腸伸展刺激によると考えられる大腸粘膜の炎症の再燃も抑制した。CRH 拮抗薬の投与が炎症回復後 IBS の動物モデルの病態を改善するという仮説が支持された。内臓知覚過敏の形成に CRH-R1 受容体が関与していることを明らかにし得た。

次に、健常者と IBS 患者を対象とし、CRH-R1, 2 受容体拮抗薬の α -helical CRH を投与し、安静時と大腸伸展刺激時の脳波 topogram を分析した結果、 α -波 power が有意に減衰し、 β -波 power が有意に亢進している IBS 患者の脳画像が CRH 拮抗薬により、有意に改善する所見を見いだした。大腸伸展刺激により、健常者の脳波 power は IBS 患者に近似する変化（即ち、 α -波 power の減衰と β -波 power の亢進）すること、IBS 患者では大腸伸展刺激により更にこれらの変化が増悪すること、ならびに、 α -helical CRH の投与が以上を改善することが明らかになった。

脳腸ペプチドである CRH を中心とし、ヒトの脳画像と動物で内臓知覚過敏の病態生理に CRH が関与することを証明する当初計画を達成し得た。CRH 拮抗薬 α -helical CRH により、IBS 患者の α 波 power が減衰した脳

波 topogram を正常化することに世界で初めて成功した。これらの研究成果は *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol* (2007) 4, 478, doi:10.1038 の Research Highlight に取り上げられ、日本発の独創的研究として高く評価された。動物では、TNBS 大腸炎と反復大腸伸展刺激の組み合わせにより、内臓知覚過敏が生じるが、これも CRH 拮抗薬の前投与により、抑制されることを証明した。さらに、反復大腸伸展刺激により、一旦回復した粘膜炎症が再燃するが、これも CRH 拮抗薬の前投与により、抑制されることを証明した。

以上の研究成果により、研究代表者が 2009 年、アメリカ消化器病学会 Masters Award を受賞し、この研究内容は国際的に高く評価されている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Yoshizawa M, Tashiro M (Equally Contributing First Author), Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahasi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 65: 329-335, 2009. 査読有

2. Suzuki H, Watanabe S, Hamaguchi T, Mine H, Terui T, Kanazawa M, Oohisa N, Maruyama M, Yambe T, Itoh M, Fukudo S. Brain activation correlates with changes in heart rate and autonomic function during rectal distention. *Psychosom Med* 71: 619-626, 2009. 査読有

3. Kanazawa M, Fukudo S. Is colonic hypersensitivity really a biological marker of irritable bowel syndrome (IBS)? A role of visceral sensitivity on pathophysiology of IBS. Chapter IV. In; Driggers J, Pellegrino C, eds., *Irritable Bowel Syndrome*, Nova Science Publishers, pp1-8, 2009. ISBN 978-1-60692-930-8 査読有

4. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage* 47: 946-951, 2009. 査読有

5. Fukudo S. Cross cultural perspective of irritable bowel syndrome in Japan. *Functional Brain-Gut Research Group Newsletter* 41: 10-11, 2008. 査読有

6. Shinozaki M, Fukudo S, Hongo M, Shimosegawa T, Sasaki D, Matsueda K, Harasawa S, Miura S, Mine T, Kaneko H, Arakawa T, Haruma K, Torii A, Azuma T, Miwa H, Fukunaga M, Handa M, Kitamori S, Miwa T; IBS Club. High Prevalence of Irritable Bowel Syndrome in Medical Outpatients in Japan. *J Clin Gastroenterol* 42: 1010-1016, 2008. 査読有

7. Saito-Nakaya K, Hasegawa R, Nagura Y, Ito H, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks colonic hypersensitivity induced by a combination of inflammation and repetitive colorectal distension. *Neurogastroenterol Motil* 20: 1147-1156, 2008. 査読有

8. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SIM, Turner MJ, van Tilburg MAL, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 103: 2550-2561, 2008. 査読有

9. Hamaguchi T, Fukudo S, Kanazawa M, Tomiie T, Shimizu K, Oyama M, Sakurai K. Changes in salivary physiological stress markers induced by muscle stretching in patients with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* 2: 20, 2008. 査読有

10. Tayama J, Sagami Y, Shimada Y, Hongo M, Fukudo S. Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 19: 471-483, 2007. 査読有

11. Kanazawa M, Drossman DA, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Palsson OS, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med* 1:6 [epub], 2007. 査読有

12. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia

and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, 132: 252-263, 2007. 査読有

13. Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of histaminergic neurons in hypnotic modulation of brain processing of visceral perception. *Neurogastroenterol Motil* 19: 831-838, 2007. 査読有

14. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* 42 (Suppl 17): 48-51, 2007 (Jan). 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. Shin Fukudo. Invited Lecture: Cutting Edge of Irritable Bowel Syndrome. Genomic studies of irritable bowel syndrome: What's new? Seoul International Digestive Disease Symposium 2009 (SIDDS 2009), Seoul, Korea, November 18, 2009.

2. Shin Fukudo. Invited Lecture of Symposium: Advances in Enteral Nutrition. Gut-Brain Hormones in Mediating Gastrointestinal Function. The Asian Pacific Digestive Week 2009, Taipei, Taiwan, September 29, 2009.

3. Shin Fukudo. Invited Lecture of Symposium: The Bi-directional Role of Brain and Gut in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs). Visceral Pain Neuro-pathways in FGIDs. The Asian Pacific Digestive Week 2009, Taipei, Taiwan, September 28, 2009.

4. Shin Fukudo. Invited Lecture: Therapeutic strategy for functional gastrointestinal disorders: How to treat functional dyspepsia. The Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders in China. Guangzhou, China, July 14, 2009.

5. Shin Fukudo. Invited Lecture: Therapeutic strategy for functional gastrointestinal disorders: How to treat functional dyspepsia. The Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders in China. Wuhan, China, July 12, 2009.

6. Shin Fukudo. Invited Lecture: Therapeutic strategy for functional

gastrointestinal disorders: How to treat functional dyspepsia. The Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders in China. Shanghai, China, July 11, 2009.

7. Shin Fukudo. Normal and abnormal processing of negative emotion by visceral stimulation. Workshops: Brain-Gut Axis. The 8th International Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders. Milwaukee, USA, April 18, 2009.

8. Shin Fukudo. Invited Lecture: Recent Features of Irritable Bowel Syndrome. The Executive Meeting of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association, Shanghai, China, January 10, 2009.

9. Shin Fukudo. Invited Lecture: Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome. The International Symposium on Biologically Active Peptides: Peptide Diversity, Sendai, Japan, September 1, 2008.

10. Shin Fukudo. Master Lecture: Emotion, Behaviors and Brain-Gut Interactions. The 10th Annual Meeting of the International Society of Behavioral Medicine, Tokyo, Japan, August 29, 2008.

11. Shin Fukudo. Invited Lecture of the 2nd Joint Symposium of Korea-Japan-China Joint Session: Translational Research in GI Motility: from Basic to Clinical: Brain-Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome. The 18th Scientific Conference of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility, Seoul, Korea, March 29, 2008.

12. Shin Fukudo. Invited Lecture of the Dyspepsia Symposium of Asia: Brain-Gut Function in Irritable Bowel Syndrome. The 1st Meeting of Asian Neurogastroenterology and Motility Association, Bangkok, Thai, March 21, 2008.

13. Shin Fukudo. Invited Lecture: Irritable Bowel Syndrome. Impact of gut-to-brain signal in normal and pathological conditions. The 21st International Symposium on Neurogastroenterology and Motility, Jeju, Korea, September 2, 2007

14. Shin Fukudo. Invited Lecture: Gastrointestinal Motility and Functional Gastrointestinal Disorders, Basic to Clinical. Substance relating brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. The 4th Pfizer Science and Research Symposium. Nagoya Congress Center, Nagoya, Japan, August 28, 2007

〔図書〕(計2件)

1. 福土審, 本郷道夫, 松枝啓 (監訳), 協和企画, 「Rome III [日本語版] 機能性消化管障害」, 2008, pp1-656.

2. 福土審. 過敏性腸症候群. 井村裕夫編, わかりやすい内科学, 第3版, 文光堂, 2008, pp599-601.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sendaibrain.org>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福土 審 (FUKUDO SHIN)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 80199249

(2) 研究分担者

金澤 素 (KANAZAWA MOTOYORI)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 70323003