

令和 4 年 9 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H04799

研究課題名(和文) 脳腸相関の異常における脳腸ペプチドの作用

研究課題名(英文) Role of brain-gut peptides in pathophysiology of brain-gut interactions

研究代表者

福土 審 (Fukudo, Shin)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80199249

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳と腸の機能的な繋がりを脳腸相関と呼び、過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)はその異常が病態の中心と目されている。IBSにおいては、疼痛感受性と陰性情動が局所脳の脳腸ペプチドの感受性に依存し、ペプチド受容体の活性化が症状を増悪させ、ペプチド系遺伝子多型の分布が健康者とは異なることを明らかにした。今後更に脳腸相関の実態を担う物質に迫る研究が大いに期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)とその関連疾患は世界各国で全人口の10-15%にも及び、高頻度である。IBSを放置すると膨大な医療費が費やされ、罹患者の生活の質が大きく障害される。IBSの病態の鍵と言える脳腸相関を解明することは、社会的利益も大きい。その病態に共通する物質が脳腸ペプチドである。本研究でその一旦が解明されたことは科学的に重要である。

研究成果の概要(英文)：Brain-gut interactions are reciprocal communication between brain and gut. Brain-gut interactions forms major pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS). This research clarified that visceral pain sensitivity and negative emotion relate to sensitivity to the corticotropin-releasing hormone (CRH) in the brain regions, that IBS pathophysiology is aggravated by activation of CRH receptor 1, and that distribution of gene polymorphism of CRH receptor 2 in IBS patients is different from that in healthy controls. Further research to identify the substances that regulate brain-gut interactions and IBS is warranted.

研究分野：内科学一般、心身医学、心療内科学、神経消化器病学

キーワード：ストレス 生体分子 内科 生理学 脳神経 脳腸ペプチド 脳腸相関 CRH

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳と内臓(特に腸)は機能的にどのように関係し合っているのでしょうか?この問題を脳腸相関と呼ぶが、その解明は不十分である。過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)は脳腸相関の異常が病態の中心と目される代表疾患である。IBS は世界各国で全人口の 10-15%にも及び、高頻度であることが判明している。IBS を放置すると膨大な医療費が費やされ、罹患者の quality of life (QOL)が大きく障害される。脳腸相関の解明は、科学的に重要であり、社会的利益も大きい。IBS の原因は不明で治療法も確立されていない。しかし、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、粘膜炎症の先行・潜在という 4 つの特徴的病態を持つ。これらの全ての病態に共通する物質が脳腸ペプチドの corticotropin-releasing hormone (CRH)である。

研究代表者は、消化管と中枢神経の機能的相関の主要経路を明らかにすることを長期的テーマとして研究を推進して来た。その成果は国際的に特に高い評価を得ている。具体的には、IBS の脳機能と消化管機能を世界で初めて同時に測定し、1994 年、米国心身医学会 Early Career Award を受賞した。IBS の脳腸相関に CRH が関与することを世界で初めて証明した(Fukudo et al., 1998)。CRH 発見者 Vale WW は講演でこの業績を引用し、IBS の CRH 負荷による生理反応は国外で追試・確認され、研究の正しさが追試されている(Dinan et al., 2006)。2003 年、IBS の国際的診断基準策定委員会である Rome III 委員会の委員に日本で初めて選出され、2012 年、Rome IV 委員会の委員に再選出されている。2009 年にはアメリカ消化器病学会 Masters Award を受賞し、2012 年には国際神経消化器病学会の会場で Most Cited Award を授与されている。国内においても、研究代表者の脳腸相関と IBS の研究は、日本心身医学会第 1 回石川記念賞、東北大学沢柳賞、文部科学省大臣表彰科学技術賞(研究部門)を受賞しており、当該研究を推進する絶好の立場にある。

### 2. 研究の目的

IBS は、ストレスによって腹痛と便通異常が増悪する代表的な内科疾患である。本研究の目的は、ストレス関連疾患としての IBS の病態生理を CRH を中心にした脳腸ペプチドの動態から明らかにすることである。これまでの研究により、扁桃体など局所脳における CRH の動態が鍵であることを解明した。本研究では、以下の独創的仮説を着想し、これらを検証した。IBS の疼痛感受性と陰性情動は局所脳の CRH 感受性に依存する。IBS においては、CRH 受容体の活性化がモノアミン系の動態を介して症状を増悪させる。IBS のストレス応答は個体の CRH 系をはじめとする遺伝子多型に依存する。

### 3. 研究の方法

IBS 患者における内臓刺激に対する CRH 動態の異常を健常者を対照にして分析した。大腸刺激下での陽電子断層撮影(PET)による局所脳血流による中枢神経応答が CRH の存在下でどのように変化するかを検証した。同時に、血漿 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)、catecholamines、大腸機能ならびに自律神経機能を心拍変動で測定した。IBS 患者における CRH 投与による ACTH 分泌、大腸機能の変化ならびに大腸伸展刺激時の脳機能の変化を機能的磁気共鳴画像(fMRI)で健常者を対照として比較した。健常者と IBS 患者においては、大腸伸展刺激に対する fMRI による局所脳活性化ならびに心拍変動の高周波成分、低周波成分から見た自律神経機能の変化が相違するという仮説を検証した。また、健常者の大腸電気刺激時に内臓知覚大脳誘発電位と血中 ACTH、cortisol を分析し、同時に左右の背外側前頭前野に経頭蓋磁気刺激を加えてその影響を見た。CRH 受容体 2(CRH-R2)への刺激はストレス応答を減弱させることが知られている。IBS 患者と健常者の CRH-R2 遺伝子を含むゲノム分析を行った。

動物はラットの母子分離を 1 日 180 分施行し、trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)で腸炎を惹起した後に回復させるモデルにおける CRH 受容体 CRH-R1 拮抗薬の内臓知覚への効果を分析した。ラットに大腸伸展刺激を加える前に音刺激を加え、内臓刺激による恐怖条件付けモデルを作成し、扁桃体の CRH 陽性線維の変化を検討した。また、動物はラットに選択的 CRH 受容体 1(CRH-R1)刺激作用を有するペプチドの cortagine あるいは溶媒、CRH-R1 拮抗薬あるいは溶媒の 2x2 の前投与後に大腸伸展刺激を加え、内臓知覚、不安行動を計測した。この時の組織を摘出し、大腸筋層間神経叢、扁桃体基底外側核、扁桃体中心核、視床下部室傍核の CRH 陽性細胞、CRH-R1 陽性細胞、CRH-R2 陽性細胞、c-Fos 陽性細胞を 4 群で比較した。更に、10 週齢の雄の C57BL6J マウスを用いた。無刺激の対照群と、拘束下に大腸伸展の無刺激、弱(10 mmHg)刺激、強(60 mmHg)刺激を加えた 3 群において、室傍核の c-Fos、CRH、oxytocin、arginine-vasopressin 陽性細胞を比較した。

### 4. 研究成果

結果は、IBS 患者では扁桃体局所脳血流量が CRH 投与で増加した。IBS 患者ではこれに内臓刺激が追加されても扁桃体活動が飽和しており、これが血漿 noradrenaline の動態と並行した。生理食塩水投与下の健常者の大腸伸展刺激時には ACTH 分泌が cortisol 分泌に最も影響したが、IBS 患者の大腸伸展刺激時には ACTH 分泌が cortisol 分泌だけでなく adrenaline 分泌に影響を及ぼした。CRH を投与すると、健常者の大腸伸展刺激時の ACTH 分泌の影響は消失したが、IBS 患者の大腸伸展刺激時には ACTH 分泌が cortisol 分泌に最も影響する現象が残った。心拍変動の

高周波(HF)成分が大腸伸展刺激 x 群間 x 生理食塩水/CRH の有意な交互作用を示した。IBS 患者では CRH 系による副腎髄質応答が強く、消化管刺激下では迷走神経活性化が減弱していることが示唆された。CRH 投与は大腸の微細収縮を惹起し、特に男性 IBS 患者でその現象が顕著であった。女性 IBS 患者では、安静時副交感神経活動の低下が見られた。健常者においては、個人個人の CRH 投与による ACTH 分泌反応は大腸伸展刺激時の膝前部前帯状回の血中酸素濃度依存的(BOLD)信号と負の相関を示した。しかし、IBS 患者においては、有意な負の相関が失われていた。結果は、大腸刺激に対する ACTH、cortisol 分泌は増加、不変、減少の3群に分離した。ACTH 増加群は、CRH 負荷後の高い内分泌反応、強い腹痛と腹部不快感、高いストレス評価を示した。一方、ACTH 減少群は、高い不安感受性を特性として持ち、予期不安から大腸刺激前に既に内分泌反応とストレス評価を強め、大腸刺激後にむしろその反応性を弱めた。IBS 患者の膝前部前帯状回では、安静時副交感神経活動と局所脳活動が有意な逆相関を呈した。また、IBS 患者では、安静時の迷走神経活動が減弱しており、大腸伸展刺激時には交感神経活性化も生じにくく、膝前部前帯状回と迷走神経活動の関連性が健常者とは逆転し、中枢自律神経網の異常があることを描出した。更に、健常者に対する右背外側前頭前野への経頭蓋磁気刺激は内臓知覚を減弱させたが、血中 ACTH は上昇した。IBS 患者の CRH-R2 遺伝子多型の分布は健常者と異なっていた。

動物は母子分離と TNBS 腸炎の二重負荷モデルが内臓知覚過敏を増悪させたが、その応答は CRH-R1 拮抗薬の投与で改善した。内臓刺激による恐怖条件付けモデルの作成にも成功し、その病態は扁桃体中心核の CRH 陽性線維の増加を伴っていた。また、IBS 様病態では大腸筋層間神経叢と扁桃体基底外側核において CRH-R2 受容体よりも R1 受容体の影響が強く、その動態が不安、腹痛、下痢に關与する可能性がある。C57BL6J マウスを用いた実験では、無刺激の対照群と比較し、拘束下に大腸伸展の無刺激、弱(10 mmHg)刺激、強(60 mmHg)刺激を加えた3群において、室傍核の c-Fos 陽性細胞が有意に多かった。強大腸伸展刺激は、拘束ストレスによる c-Fos 発現の増加を抑制した。CRH 陽性ニューロンにおける c-Fos の発現は、拘束ストレス下の3つの群で有意に増加した。CRH ニューロンを抑制する作用を持つ oxytocin 陽性ニューロンでは、拘束ストレス単独群において c-Fos 発現が対照群と比較して有意に増加し、大腸伸展刺激により、さらに増加した。一方、arginine-vasopressin 陽性ニューロンの c-Fos 発現は、拘束ストレス単独では有意な増加を示さなかったが、対照群と比較して大腸伸展刺激により有意に増加した。これらの結果から、内臓痛を呈する病態では、CRH 系とともに oxytocin、arginine-vasopressin の活性化が生じていることが明らかになった。

これらの結果は IBS とその関連病態における CRH とそれに関連した脳腸ペプチドの重要な役割を強く示唆している。今後更に脳腸関連の実態を担う物質に関連する特許取得を含め日本から発信する活動が大いに期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Tanaka Yukari, Kanazawa Motoyori, Kano Michiko, Tashiro Manabu, Fukudo Shin	4. 巻 13
2. 論文標題 Relationship between sympathoadrenal and pituitary-adrenal response during colorectal distention in the presence of corticotropin-releasing hormone in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e199698 ~ e199698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0199698	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 Tanaka Yukari, Kanazawa Motoyori, Palsson Olafur S, Tilburg Miranda A Van, Gangarosa Lisa M, Fukudo Shin, Drossman Douglas A, Whitehead William E	4. 巻 24
2. 論文標題 Increased Postprandial Colonic Motility and Autonomic Nervous System Activity in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Prospective Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurogastroenterology and Motility	6. 最初と最後の頁 87 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm16216	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 Fukudo Shin, Miwa Hiroto, Nakajima Atsushi, Haruma Ken, Kosako Masanori, Nakagawa Ayako, Akiho Hiraku, Yamaguchi Yusuke, Johnston Jeffrey M., Currie Mark, Kinoshita Yoshikazu	4. 巻 30
2. 論文標題 A randomized controlled and long-term linaclotide study of irritable bowel syndrome with constipation patients in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13444 ~ e13444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13444	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 Fukudo S, Matsueda K, Haruma K, Ida M, Hayase H, Akiho H, Nakashima Y, Hongo M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Optimal dose of ramosetron in female patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: A randomized, placebo-controlled phase II study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 e13023-e13023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13023	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 Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kono K, Yagihashi M, Tanaka Y, Mugikura S, Dupont P, Ly HG, Takase K, Kanazawa M, Fukudo S.	4. 巻 7
2. 論文標題 Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 12425-12425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-09635-x.	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 該当する

1. 著者名 Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin APS, Kang J-Y, Minhu C, Schmulson M, Bolotin A, Michael Friger M, Freud T, Whitehead WE.	4. 巻 66
2. 論文標題 The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies. A Rome Foundation working team literature review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 1075-1082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2015-311240	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 Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, Morishita J, Hamaguchi T, Van Oudenhove L, Ly HG, Dupont P, Tack J, Yamaguchi T, Yanai K, Tashiro M, Fukudo S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Differential Activation in Amygdala and Plasma Noradrenaline during Colorectal Distention by Administration of Corticotropin-Releasing Hormone between Healthy Individuals and Patients with Irritable Bowel Syndrome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0157347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0157347.	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 該当する

1. 著者名 Francisconi CF, Sperber AD, Fang X, Fukudo S, Gerson MJ, Kang JY, Schmulson W MJ.	4. 巻 150
2. 論文標題 Multicultural Aspects in Functional Gastrointestinal Disorders (FGIDs).	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1344-1354.e2.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2016.02.013.	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 該当する

1. 著者名 Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilic-Stojanovic M, Schemann M, Schwillie-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC.	4. 巻 2
2. 論文標題 Irritable bowel syndrome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nature Reviews Disease Primers	6. 最初と最後の頁 16014-16014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nrdp.2016.14.	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 該当する

1. 著者名 Komuro H, Sato N, Sasaki A, Suzuki N, Kano M, Tanaka Y, Yamaguchi-Kabata Y, Kanazawa M, Warita H, Aoki M, Fukudo S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0147817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0147817.	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 Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin AP, Kang JY, Minhu C, Schmulson M, Bolotin A, Friger M, Freud T, Whitehead W.	4. 巻 E-pub ahead of print.
2. 論文標題 The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 E-pub head
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2015-311240.	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 該当する

1. 著者名 Komuro H, Sato N, Sasaki A, Suzuki N, Kano M, Tanaka Y, Yamaguchi-Kabata Y, Kanazawa M, Warita H, Aoki M, Fukudo S.	4. 巻 11 (1)
2. 論文標題 Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0147817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0147817.	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 Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, Gerson C, Ghoshal UC, Gwee KA, Hungin AP, Kang JY, Minhu C, Schulson M, Bolotin A, Friger M, Freud T, Whitehead W.	4. 巻 65
2. 論文標題 The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 epub ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2015-311240.	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 該当する

1. 著者名 Kanazawa M, Nakajima S, Oshima T, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Drossman DA, Miwa H, Fukudo S.	4. 巻 21 (4)
2. 論文標題 Validity and reliability of the Japanese version of the Rome III diagnostic questionnaire for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Neurogastroenterol Motil	6. 最初と最後の頁 537-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm15016.	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 該当する

1. 著者名 Kilpatrick LA, Mayer EA, Labus JS, Gupta A, Hamaguchi T, Mizuno T, Komuro H, Kano M, Kanazawa M, Aoki M, Fukudo S.	4. 巻 10 (4)
2. 論文標題 Serotonin transporter gene polymorphism modulates activity and connectivity within an emotional arousal network of healthy men during an aversive visceral stimulus.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0123183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0123183.	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 該当する

1. 著者名 Fukudo Shin, Miwa Hiroto, Nakajima Atsushi, Kinoshita Yoshikazu, Kosako Masanori, Hayashi Kenta, Akiho Hiraku, Kuroishi Kentaro, Johnston Jeffrey M, Currie Mark, Ohkusa Toshifumi	4. 巻 31
2. 論文標題 High dose linaclotide is effective and safe in patients with chronic constipation: A phase III randomized, double blind, placebo controlled study with a long term open label extension study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurogastroenterology & Motility	6. 最初と最後の頁 e13487 ~ e13487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nmo.13487	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 該当する

1. 著者名 Kasugai Kunio, Iwai Hisakazu, Kuboyama Noboru, Yoshikawa Aya, Fukudo Shin	4. 巻 54
2. 論文標題 Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 530 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-018-01545-7	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 Kawanishi Hitomi, Sekiguchi Atsushi, Funaba Misako, Fujii Yasushi, Yoshiuchi Kazuhiro, Kikuchi Hiroe, Kawai Keisuke, Maruo Kazushi, Sugawara Norio, Hatano Kenji, Shoji Tomotaka, Yamazaki Tadahiro, Toda Kenta, Murakami Masafumi, Shoji Masayasu, Ohara Chisato, Tomita Yoshitoshi, Fukudo Shin, Ando Tetsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure and complementary video materials for irritable bowel syndrome (IBS): protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 14 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13030-019-0155-2	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 Kano Michiko, Yoshizawa Makoto, Kono Keiji, Muratsubaki Tomohiko, Morishita Joe, Van Oudenhove Lukas, Yagihashi Mao, Mugikura Shunji, Dupont Patrick, Takase Kei, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin	4. 巻 9
2. 論文標題 Parasympathetic activity correlates with subjective and brain responses to rectal distension in healthy subjects but not in non-constipated patients with irritable bowel syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7358 ~ 7358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43455-5	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 該当する

1. 著者名 Fukudo Shin, Kaku Kohei	4. 巻 25
2. 論文標題 Effect of Mizagliflozin on Postprandial Plasma Glucose in Patients With Functional Constipation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurogastroenterology and Motility	6. 最初と最後の頁 332 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm19010	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 Sakakibara Ryuji, Doi Hirokazu, Fukudo Shin	4. 巻 3
2. 論文標題 Lewy body constipation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Anus, Rectum and Colon	6. 最初と最後の頁 10～17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23922/jarc.2018-022	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 Gwee Kok Ann, Gonlachanvit Suteap, Ghoshal Uday C, Chua Andrew S B, Miwa Hiroto, Wu Justin, Bak Young-Tae, Lee Oh Young, Lu Ching-Liang, Park Hyojin, Chen Minhu, Syam Ari F, Abraham Philip, Sollano Jose, Chang Chi-Sen, Suzuki Hidekazu, Fang Xiucui, Fukudo Shin, Choi Myung-Gyu, Hou Xiaohua, Hongo Michio	4. 巻 25
2. 論文標題 Second Asian Consensus on Irritable Bowel Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurogastroenterology and Motility	6. 最初と最後の頁 343～362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5056/jnm19041	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 該当する

1. 著者名 Okawa Yohei, Fukudo Shin, Sanada Hiromi	4. 巻 13
2. 論文標題 Specific foods can reduce symptoms of irritable bowel syndrome and functional constipation: a review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BioPsychoSocial Medicine	6. 最初と最後の頁 10～10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13030-019-0152-5	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 Fukudo Shin, Kaku Kohei	4. 巻 157
2. 論文標題 Future Possibility of Mizagliflozin on Functional Constipation and/or Irritable Bowel Syndrome With Constipation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 898～899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2019.03.075	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 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 23件）

1. 発表者名 Yanli Zhang, Emiko Tsuchiya, Hiromichi Tsushima, Tomohiko Muratsubaki, Motoyori Kanazawa, Shin Fukudo.
2. 発表標題 Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist on colonic sensorimotor dysfunction and emotional responses in rats.
3. 学会等名 The 119th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Washington DC, USA. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Fukudo, Masatoshi Nakamura, Hiroto Miwa.
2. 発表標題 Efficacy and Safety of Novel 5-HT4 Agonist DSP-6952 in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Early Phase II Study.
3. 学会等名 The 119th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Washington DC, USA. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Fukudo.
2. 発表標題 Bacterial Dysbiosis. Symposium: Functional Aspects of Host-Microbiome Interactions. Bacterial Dysbiosis. Symposium: Functional Aspects of Host-Microbiome Interactions.
3. 学会等名 The 3rd Meeting of the International Federation of Neurogastroenterology and Motility and Postgraduate Course of Gastrointestinal Motility. RAI Convention Center, Amsterdam, Netherland. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Fukudo.
2. 発表標題 Role of brain-gut axis in irritable bowel syndrome. Symposium: Brain-gut axis.
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Fukudo.
2. 発表標題 Psychosomatic approach for irritable bowel syndrome. Symposium: IBS: Update in 2018.
3. 学会等名 The Asian Pacific Digestive Disease Week, Seoul, Korea. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Novel Concepts in Sensory Neurobiology. Research Forum: Novel Concepts in Sensory Neurobiology.
3. 学会等名 The 118th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. Symposium of Advanced Image and Gut Microbiota.
3. 学会等名 Meeting of GI Division, Taipei Veterans General Hospital (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 The Role of Gut Microbiota and Brain Function in Irritable Bowel Syndrome. Gut Microbiota and Human Diseases.
3. 学会等名 Annual Meeting of the Chinese Medical Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Shin Fukudo
2 . 発表標題 Management of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome: An Asian Perspective.
3 . 学会等名 Symposium on Management of Irritable Bowel Syndrome. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Shin Fukudo
2 . 発表標題 Management of Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome: An Asian Perspective.
3 . 学会等名 Symposium on Management of Irritable Bowel Syndrome. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Shin Fukudo, Atsushi Nakajima, Yoshihide Fujiyama, Masanori Kosako, Ayako Nakagawa, Hiraku Akiho, Yoshihiro Nakashima, Jeffrey M Johnston, Hiroto Miwa.
2 . 発表標題 Determining an Optimal Dose of Linaclotide in Use in Japanese Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.
3 . 学会等名 The 117th Annual Meeting of American Gastroenterological Association (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Yagihashi M, Kano, M, Muratsubaki T, Kanazawa M, Morishita J, Tanaka Y, Fukudo S.
2 . 発表標題 The Influence of Alexithymia on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Reaction in Irritable Bowel Syndrome.
3 . 学会等名 The 31st International Congress of Psychology. (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Shin Fukudo
2 . 発表標題 New Aspects of Gut Microbiota and Irritable Bowel Syndrome.
3 . 学会等名 The 16th World Congress on Pain, International Association for the Study of Pain. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Shin Fukudo
2 . 発表標題 Global and Regional Perspective in Irritable Bowel Syndrome.
3 . 学会等名 The 5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association and the 19th Annual Congress of the Japanese Society of Neurogastroenterology and Motility. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Shin Fukudo
2 . 発表標題 Brain-Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome.
3 . 学会等名 The 5th Biennial Congress of the Asian Neurogastroenterology and Motility Association and the 19th Annual Congress of the Japanese Society of Neurogastroenterology and Motility. (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Fukudo, Shin; Kinoshita, Yoshikazu; Okumura, Toshikatsu; Ida, Motoko; Akiho, Hiraku; Nakashima, Yoshihiro; Nishida, Akito; Haruma, Ken.
2 . 発表標題 Effect of ramosetron in female patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a randomized, placebo-controlled phase III trial.
3 . 学会等名 The 116th Annual Meeting of American Gastroenterological Association (46th Annual Digestive Disease Week) (国際学会)
4 . 発表年 2015年

1 . 発表者名 Fukudo S
2 . 発表標題 Strategy for treatment of patients with irritable bowel syndrome with diarrhea and positioning of ramosetron.
3 . 学会等名 The Gastroenterological Association of Thailand (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2015年

1 . 発表者名 Fukudo S, Muratsubaki T, Kano M, Endo Y, Shoji T, Sato Y, Kanazawa M.
2 . 発表標題 Smoking and post-infectious etiology in prevalence of irritable bowel syndrome.
3 . 学会等名 The 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine (国際学会)
4 . 発表年 2015年

1 . 発表者名 Yagihashi M, Kano M, Muratsubaki T, Kanazawa M, Morishita J, Tanaka Y, Fukudo S.
2 . 発表標題 The association between alexithymia and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reaction in irritable bowel syndrome.
3 . 学会等名 The 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine (国際学会)
4 . 発表年 2015年

1 . 発表者名 Joe Morishita, Miho Shidahara, Tomotaka Shoji, Yuka Endo, Yasuhiro Sato, Michiko Kano, Motoyori Kanazawa, Manabu Tashiro, Kazuhiko Yanai, Shin Fukudo (presenter).
2 . 発表標題 Altered gender difference in brain histamine H1 receptor binding in patients with irritable bowel syndrome: a positron emission tomography study.
3 . 学会等名 The 120th Annual Meeting of American Gastroenterological Association (50th Annual Digestive Disease Week), San Diego, CA, USA, May 18-21 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Gut-brain disorders. Symposium: Clinical Aspects.
3. 学会等名 The International Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders, Shanghai, China, July 5-6 (5) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Gut microbiota and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. Elsevier Symposium: The Brain-Gut Axis: The Cutting Edge.
3. 学会等名 The 42nd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2019), Niigata, Japan, July 27 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Impact of stress and gut microbiota on brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. Symposium 31: Up-to-date Aspects of Microbiome, Brain-Gut Interactions and Irritable Bowel Syndrome.
3. 学会等名 The 25th World Congress of Psychosomatic Medicine, Florence, Italy, September 11-13 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Shoji T, Endo Y, Fukudo S.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Nature Singapore	5. 総ページ数 187
3. 書名 Psycho-gastroenterology. In; Tominaga K, Kusunoki H. Functional dyspepsia. Evidences in Pathophysiology and Treatment.	

1. 著者名 福土審.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ストレスと上部・下部消化管症状 心療内科的アプローチと診察入門. 榊原隆次, 福土審, 編集. 神経・精神疾患による消化管障害. ベッドサイドマニュアル. 中外医学社, 東京中外医学社	5. 総ページ数 379
3. 書名 神経・精神疾患による消化管障害ベッドサイドマニュアル	

1. 著者名 福土審	4. 発行年 2017年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 992-994/2822
3. 書名 過敏性腸症候群. 矢崎義男総編集: 内科学, 第11版	

1. 著者名 福土審	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 484-487/2066
3. 書名 過敏性腸症候群. 福井次矢, 高木誠, 小室一成総編集. 今日の治療指針 2018	

1. 著者名 Sperber AD, Francisconi CF, Fukudo S, Fang X, Gerson MJ, Kang JY, Schmulson WMJ.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Rome Foundation, Raleigh, NC, USA.	5. 総ページ数 1745 (70)
3. 書名 Multicultural Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. In; Drossman DA, Chang L, Chey WD, Kellow J, Tack J, Whitehead WE, and the Rome IV Committees eds. Rome IV: Functional Gastrointestinal Disorders. Disorders of Gut-Brain Interaction, Fourth Edition. Volume I.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学病院心療内科  
[http://www.hosp.tohoku.ac.jp/sinryou/s08\\_sinryou.html](http://www.hosp.tohoku.ac.jp/sinryou/s08_sinryou.html)

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	金澤 素  (Motonori Kanazawa)  (70323003)	東北大学・医学系研究科・准教授   (11301)	生理検査の実行

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