

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007-2010

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

研究代表者の専門分野：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. 研究計画の概要

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。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。

2. 研究の進捗状況

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という仮説を検証した。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ツタ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。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、 α -波 power が有意に減衰した 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。

3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。

(理由) 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ことを当初計画にした。その結果、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、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。

4. 今後の研究の推進方策

基盤研究(B)における区分での研究が順調に進捗したため、脳腸関連の病態生理における脳腸制御物質の研究の国際的注目度が高まり、競争が激化して来た。そこで、この段階では基盤研究(B)のままで研究を継続するよりも、基盤研究(A)により、脳腸関連の病態生理における脳腸ペプチドの役割をわが国の研究によって迅速かつ深く解明することが急務になった。平成 22 年度から、基盤研究(A)に採択され、このテーマの研究をさらに追求する。

5. 代表的な研究成果

(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. 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

2. 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

3. 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

[学会発表] (計 14 件)

1. Fukudo S. Normal and abnormal processing of negative emotion by visceral stimulation. Workshops: Brain-Gut Axis.

The 8th International Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders. 2009 年 4 月 18 日, Milwaukee, USA.

[図書] (計 2 件)

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

[その他]

ホームページ

<http://www.sendaibrain.org>