

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22589

研究課題名（和文）過敏性腸症候群-中枢ネットワークのゲノム・メタゲノム・メタボローム依存性解析

研究課題名（英文）Central Network in Patients with Irritable Bowel syndrome Depending on Genome-Metagenome-Metabolome

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） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）： ストレス関連疾患の病態が科学的に解明され、その克服の方法が開発されれば、社会的な意義が大きい。その解決のためには、典型的な病態に焦点を当て、それを解明する効率的な戦略を取るべきである。過敏性腸症候群患者を対象とし、病態生理学的過程の詳細を、ゲノム分析、メタゲノム解析、メタボローム解析、ならびに脳機能画像を組み合わせて明らかにすることを試みた。中枢ネットワークのゲノム・メタゲノム・メタボローム依存性解析により、過敏性腸症候群を発症・継続させる有力因子が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過敏性腸症候群では腸内細菌と脳画像がともに健常者と異なっていた。内臓刺激に対する視床下部-下垂体-副腎皮質反応がCRH負荷試験の反応性と並行すること、内臓感覚がストレス応答を左右すること、内臓刺激に対する反応の抑制は不安感受性の高さに関係することが明らかとなった。内臓刺激に対する内臓感覚・不安が背外側前頭前野、特に右側で処理されることが示された。過敏性腸症候群患者においては、腸内細菌が健常者と異なり、症状の悪化時に腸内細菌と代謝産物、神経伝達物質が動的に変化した。過敏性腸症候群の病態から得られた結果は、ストレス関連疾患全般に拡張することが可能であり、科学的・社会的意義が大きいと考えている。

研究成果の概要（英文）： It is socially significant if we can clarify the pathophysiology of stress-related disorders and develop the methods to solve the problems. Effective strategy to achieve the aim is to focus on the typical disorder and to find the key factors of it. Subjects were patients with irritable bowel syndrome. We tried to depict detailed pathophysiology by way of genome, metagenome, and metabolome analyses with combined with brain imaging and/or brain stimulation. Several noteworthy findings and factors were detected. Further studies on clarification of pathophysiology of irritable bowel syndrome are warranted.

研究分野：心身医学

キーワード：過敏性腸症候群 中枢ネットワーク ゲノム メタゲノム メタボローム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ストレスが関係して生じる疾病の克服は現代社会における非常に大きな課題である。ストレスによって発症・増悪する病態はストレス関連疾患と総称され、多岐にわたる。過敏性腸症候群、機能性ディスぺプシア、機能性便秘、中枢性腹痛症候群、片頭痛、緊張型頭痛、慢性疼痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、神経性やせ症、神経性過食症、回避制限性食物摂取症などであるが、その殆どが現代の先進諸国において認識、概念提唱された疾患群であるため、まさに現代病としての位置を占めている。

ストレス関連疾患の病態が科学的に解明され、その克服の方法が開発されれば、社会的な意義が大きい。その解決のためには、以上の5要因を満たす病態に焦点を当て、それを解明する効果的な戦略を取るべきである。

- A. 典型的なストレス関連疾患である。
- B. 診断基準が明確な身体疾患である。
- C. 高頻度である。
- D. 経済的・社会的損失が大きい。
- E. わが国の研究者が病態を解明する突破口を開く可能性が高い。

2. 研究の目的

過敏性腸症候群は、A. 典型的なストレス関連疾患である。過敏性腸症候群は、ストレスなどの刺激によって腹痛と便通異常が発症もしくは増悪する特徴がある。過敏性腸症候群の患者はストレスを感じやすく、ストレス負荷が内臓知覚過敏、うつ病・不安症の原因となる。過敏性腸症候群は、国際的基準である Rome IV にて診断基準が統一されているため、B. 診断基準が明確な身体疾患である。すなわち、反復する腹痛が最近3ヶ月の中の1週間につき少なくとも1日以上を占め、その腹痛が下記の2項目以上の特徴を示す患者である。(1) 排便に関連する。(2) 排便頻度の変化に関連する。(3) 便形状(外観)の変化に関連する。かつ、少なくとも診断の6ヶ月以上前に症状が出現し、最近3ヶ月間は基準を満たす必要がある。過敏性腸症候群は、C. 高頻度である。過敏性腸症候群の有病率は概ね一般人口の10-15%、1年間の罹患率は1-2%であるため、高頻度であり、しかも、重症化すると薬物療法だけでは改善しない。過敏性腸症候群は、D. 経済的・社会的損失が大きい。主要文明国では、過敏性腸症候群が医療費に及ぼす悪影響が甚大である。さらに、過敏性腸症候群の症状によって個々の患者の quality of life (QOL) は大きく障害されており、その経済的損失も甚大である。過敏性腸症候群は、E. わが国の研究者が病態を解明する突破口を開く可能性が高い。遺伝、摂取食物、言語、腸内細菌などが他の先進諸国に比較すると相対的に均一であるため、分析を進める上で有利である。これまで研究代表者は、過敏性腸症候群の脳腸関連の病態生理を世界に先駆けて明らかにして来た。以上から、過敏性腸症候群をストレス関連疾患の典型として選択した。

研究代表者は、関連遺伝子型が環境刺激に特に反応する遺伝子-環境相関 gene-environment interactions の機序を介して過敏性腸症候群を発症させる、というモデルを提唱している。このモデルから、本研究の目的は、環境刺激たるストレスと腸内細菌の変容を受けた個体が、関連遺伝子群の遺伝子産物である蛋白群と代謝物群を介し、中枢ネットワーク変容によって過敏性腸症候群を発症させる、という仮説を検証することである。

3. 研究の方法

過敏性腸症候群患者を対象とし、病態生理学的過程の詳細を、ゲノム分析、メタゲノム解析、メタボローム解析、ならびに脳機能画像を組み合わせて明らかにすることを試みた。中枢ネットワークのゲノム・メタゲノム・メタボローム依存性解析により、過敏性腸症候群を発症・継続させる因子を同定することを試みた。

まず、便秘型過敏性腸症候群の糞便を採取し、速やかに次世代シーケンサー(next generation sequencer: NGS)により腸内細菌を解析した。加えて脳磁気共鳴画像(MRI)を実施し、voxel based morphometry (VBM)にて局所脳の容積を計測した。

次に、過敏性腸症候群ならびに健常者を対象として研究した。パロスタットにより大腸伸展刺激を行った時の視床下部-下垂体-副腎皮質系の刺激反応と corticotropin-releasing hormone (CRH) 負荷試験の血漿 ACTH、血清 cortisol 応答を分析した。

また、過敏性腸症候群の病態に関連する脳機能表現型、病態関連の脳内ネットワークを追求した。健常者の磁気共鳴画像(MRI)を取得して左右の背外側前頭前野に経頭蓋磁気刺激(rTMS)を実施した。パロスタット法にて大腸微細運動を計測しながら大腸電気刺激による内臓知覚大脳誘発電位を誘導し、同時に ordinate scale による内臓感覚・不安を定量化した。

更に、過敏性腸症候群の病態に関連するメタゲノム、メタボロームを追求した。対象は下痢型過敏性腸症候群男性43名、健常男性40名である。健常群、過敏性腸症候群ともに通常排便時の便を採取し、更に過敏性腸症候群は症状出現時の検体も採取した。イルミナ社 Miseq による16SrRNA シークエンス、CE-TOFMS によるメタボローム解析を行った。また各群15名についてメタトランスクリプトーム解析を施行した。

4. 研究成果

生活の質を IBS-QOL で見ると、腹部膨満感がある過敏性腸症候群、腹部膨満感のない過敏性腸症候群、健常者の順に悪化していた。腸内細菌では、Roseburia 属、Ruminococcus 属、Barnesiella 属、Turicibacter 属、Oscillospira 属、Slackia 属が有意な群間差を示し、Roseburia の値が QOL 値と同じ勾配を示した。脳 MRI では海馬傍回において、腹部膨満感の有無で有意に灰白質容積が低値であった。

バロスタットにより大腸伸展刺激を行った時の血漿 ACTH 濃度の刺激反応は、クラスター分析により、疾患の有無に関係なく減少、不変、増加に分類できた。CRH 負荷試験の血漿 ACTH、血清 cortisol 応答に、減少群、不変群、増加群の二元配置分散分析による有意な群間差が見られた。増加群は ACTH と cortisol 基礎レベルが高く、刺激による頂値到達時間が早く、不変群、減少群の順に配列した。一元配置分散分析により、3 群間の内臓痛覚・不快閾値と不安感受性に有意差が見られ、不変群よりも、増加群が有意に低閾値であり、減少群において有意に不安感受性が高かった。

右背外側前頭前野への低周波(0.1Hz) rTMS が内臓感覚・不安を有意に抑制した。左右背外側前頭前野への高周波(10Hz) rTMS により血漿 ACTH は有意に増加した。左右背外側前頭前野への低周波 rTMS ならびに右背外側前頭前野への高周波 rTMS が大腸微細運動を有意に惹起した。内臓知覚大脳誘発電位の潜時は右背外側前頭前野への低周波 rTMS と左背外側前頭前野への高周波 rTMS にて遅延し、右背外側前頭前野への高周波 rTMS にて短縮した。

糞便の細菌叢解析の□多様性解析では、過敏性腸症候群平常時が有意に対照群よりも多様性が低く、過敏性腸症候群増悪時はそれよりも有意に多様性が上昇した。糞便中の相対的細菌占有率、門レベルの解析では、IBS 群平常時は対照群との有意差はなく、過敏性腸症候群増悪時は過敏性腸症候群平常時よりも有意に Actinobacteria と Firmicutes が多く、Bacteroidetes は少なかった。属レベルでは、過敏性腸症候群増悪時は過敏性腸症候群平常時よりも有意に Blautia、Dorea が多く、Lachnospira が少なかった。種レベルでは、過敏性腸症候群増悪時は過敏性腸症候群平常時よりも有意に Bifidobacterium longum ならびに Ruminococcus gnavus が増加した。糞便メタボローム解析では、過敏性腸症候群増悪時に有意に対照群ならびに過敏性腸症候群平常時よりも乳酸、コハク酸、トリプトファン、グルタミン、GABA が増加した。56 腸脳モジュールによる遺伝子発現解析では、トリプトファン合成、GABA 合成、イノシトール代謝、メナキノン合成、酪酸合成、プロピオン酸に有意な変動が検出され、特に MGB053,4 の過敏性腸症候群増悪時における酪酸産生菌、プロピオン酸産生菌の Clostridiales 減少が見られた。

以上の結果に対し、順に考察を加える。まず、われわれの疫学研究では、便秘型過敏性腸症候群では最もつらい症状が腹部膨満感である。便秘型過敏性腸症候群の腸内細菌が解析されているが、腹部膨満感との関連の報告はなかった。また、便秘型過敏性腸症候群に限定した脳画像の報告もなかった。本研究では、健常者と過敏性腸症候群間では腸内細菌と脳画像がともに異なるという仮説を検証し、仮説が支持された。

次に、本研究によって、内臓刺激に対する視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)反応が CRH 負荷試験の反応性と平行であること、内臓感覚がストレス応答を左右すること、内臓刺激に対する HPA 反応の抑制は不安感受性の高さに関係することが明らかとなった。本研究結果は脳 fMRI で認められた大腸伸展刺激による前帯状回活性化と CRH 負荷試験で見たストレス応答の逆相関と同一軌道にある。

また、内臓刺激に対する内臓感覚・不安が背外側前頭前野、特に右側で処理されることが示唆された。背外側前頭前野には左右の機能差があり、低周波 rTMS は神経抑制、高周波 rTMS は神経興奮を惹起しやすいと報告されている。本研究を過敏性腸症候群患者における脳腸関連の病態生理を修飾することに用いる更なる展開が有望である。

更に、過敏性腸症候群患者においては、腸内細菌が健常者と異なり、過敏性腸症候群症状の悪化時に腸内細菌が変容し、過敏性腸症候群悪化時に代謝産物、神経伝達物質が動的に変化することが示された。得られた結果は、ストレス関連疾患全般に拡張することが可能であり、科学的・社会的意義が大きい。

以上、挑戦的萌芽研究として過敏性腸症候群に関する豊富な結果が得られた。過敏性腸症候群の病態から得られた結果は、ストレス関連疾患全般に拡張することが可能であり、科学的・社会的意義が大きいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Aizawa Yuuichi, Morishita Joe, Kano Michiko, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin	4. 巻 168
2. 論文標題 Modification of rectal function and emotion by repetitive transcranial magnetic stimulation in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 54 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.05.013	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 Yagihashi Mao, Kano Michiko, Muratsubaki Tomohiko, Morishita Joe, Kono Keishi, Tanaka Yukari, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin	4. 巻 168
2. 論文標題 Concordant pattern of the HPA axis response to visceral stimulation and CRH administration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.03.004	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 Tsushima Hiromichi, Zhang Yanli, Muratsubaki Tomohiko, Kanazawa Motoyori, Fukudo Shin	4. 巻 168
2. 論文標題 Oxytocin antagonist induced visceral pain and corticotropin-releasing hormone neuronal activation in the central nucleus of the amygdala during colorectal distention in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 41 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.04.011	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, Okumura Toshikatsu, Inamori Masahiko, Okuyama Yusuke, Kanazawa Motoyori, Kamiya Takeshi, Sato Ken, Shiotani Akiko, Naito Yuji, Fujikawa Yoshiko, Hokari Ryota, Masaoka Tatsuhiro, Fujimoto Kazuma, Kaneko Hiroshi, Torii Akira, Matsueda Kei, Miwa Hiroto, Enomoto Nobuyuki, Shimosegawa Tooru, Koike Kazuhiko	4. 巻 56
2. 論文標題 Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01746-z	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 Ami D., Bangdiwala Shrikant I., Drossman Douglas A., Ghoshal Uday C., Simren Magnus, Tack Jan, Whitehead William E., Dumitrascu Dan L., Fang Xuicai, Fukudo Shin, Kellow John, Okeke Edith, Quigley Eamonn M.M., Schmulson Max, Whorwell Peter, Archampong Timothy, Adibi Payman, Andresen Viola, et al.	4. 巻 160
2. 論文標題 Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 114.e3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.04.014	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 Ami D., Freud Tamar, Aziz Imran, Palsson Olafur S., Drossman Douglas A., Dumitrascu Dan L., Fang Xuicai, Fukudo Shin, Ghoshal Uday C., Kellow John, Khatun Rutaba, Okeke Edith, Quigley Eamonn M.M., Schmulson Max, Simren Magnus, Tack Jan, Whitehead William E., Whorwell Peter, Bangdiwala Shrikant I.	4. 巻 -
2. 論文標題 GREATER OVERLAP OF ROME IV DISORDERS OF GUT-BRAIN INTERACTIONS LEADS TO INCREASED DISEASE SEVERITY AND POORER QUALITY OF LIFE	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2021.05.042	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, Nakamura Masatoshi, Hamatani Tatsuto, Kazumori Kiyoyasu, Miwa Hiroto	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficacy and Safety of 5-HT4 Receptor Agonist Minesapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 538 ~ 546.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cgh.2020.03.019	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 Van Oudenhove Lukas, Kragel Philip A., Dupont Patrick, Ly Huynh Giao, Pazmany Els, Enzlin Paul, Rubio Amandine, Delon-Martin Chantal, Bonaz Bruno, Aziz Qasim, Tack Jan, Fukudo Shin, Kano Michiko, Wager Tor D.	4. 巻 11
2. 論文標題 Common and distinct neural representations of aversive somatic and visceral stimulation in healthy individuals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5939-5939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19688-8	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 Kano Michiko, Muratsubaki Tomohiko, Yagihashi Mao, Morishita Joe, Mugikura Shunji, Dupont Patrick, Takase Kei, Kanazawa Motoyori, Van Oudenhove Lukas, Fukudo Shin	4. 巻 82
2. 論文標題 Insula Activity to Visceral Stimulation and Endocrine Stress Responses as Associated With Alexithymia in Patients With Irritable Bowel Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychosomatic Medicine	6. 最初と最後の頁 29 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PSY.0000000000000729	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, 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 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 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 -

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 Tanaka Y, Yamashita R, Kawashima J, Mori H, Kurokawa K, Fukuda S, Gotoh Y, Nakamura K, Hayashi T, Kasahara Y, Sato Y, Fukudo S.	4. 巻 57
2. 論文標題 Omics profiles of fecal and oral microbiota change in irritable bowel syndrome patients with diarrhea and symptom exacerbation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 748 - 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01888-2. Epub 2022 Jul 30	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5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Impact of lifestyle on irritable bowel syndrome.
3. 学会等名 Strategic International Session, JSGE-UEGW Joint Symposium, The 63rd Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology (JDDW 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shin Fukudo
2. 発表標題 Lecture: Session IV: Recent updates on gastrointestinal functional & motility disorders. Brain-Gut-Microbiota Axis.
3. 学会等名 The 8th Asian Postgraduate Course on Neurogastroenterology and Motility. Seoul, Korea, August 15, 2020. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020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 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 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3件

1. 著者名 福土審 (矢崎 義雄、小室 一成 総編集)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 2572
3. 書名 過敏性腸症候群 内科学 第12版	

1. 著者名 福土 審	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1062
3. 書名 過敏性腸症候群. 門脇孝, 小室一成, 宮地良樹, 監修. 日常診療に活かす診療ガイドラインUp-To-Date 2020-2021, 東京, pp284-289, 2020.	

1. 著者名 福土審	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 379
3. 書名 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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東北大学病院心療内科 http://www.hosp.tohoku.ac.jp/sinryou/s08_sinryou.html</p>
--

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

米国	University of North Carolina	Rome Foundation	University of California, Los Angeles	
ベルギー	University of Leuven			
スウェーデン	University of Gothenburg			
ドイツ	University of Tübingen			