

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659178

研究課題名（和文）過敏性腸症候群の生物学的マーカーと遺伝子・環境相関

研究課題名（英文）Biomarkers and Gene-Environment Interaction in Irritable Bowel Syndrome

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）：現代社会において、ストレス病の克服は大きな課題である。本研究の目的は、その代表である過敏性腸症候群(IBS)の環境因子を心理社会的ストレスならびに腸内環境の2種類にわたり定量化し、生物学的マーカー群を含めて分析し、IBSにおける遺伝子・環境相関を解明する端緒を得ることである。本研究により、IBSにおける腸内環境、ストレスの関与、生物学的マーカー、関連遺伝子の端緒が得られた。本研究からの更なる発展研究が有望である。

研究成果の概要（英文）：Modern society needs keys to cope with stress-related disorders of which irritable bowel syndrome (IBS) is representative one. The purpose of this study is clarify the pathophysiology of gene-environment interaction including psychosocial factors, gut microbiota, and biomarkers in IBS. Results indicated distinct abnormalities in gut microbiota and their products, consistent effects of stress, some cytokines, and susceptible genes including serotonin-related genes. Further studies on gene-environment interaction 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
2009年度	1,000,000	0	1,000,000
2010年度	1,000,000	0	1,000,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	300,000	3,300,000

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：脳腸相関、過敏性腸症候群、バイオマーカー、消化管知覚、消化管運動、遺伝子、炎症、ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

現代社会において、ストレス病の克服は大きな課題である。ストレスによって発症・増悪に関わるストレス関連疾患は、多岐にわたる。すなわち、ストレスが負荷された結果、うつ病・不安障害などの情動障害による自殺

の増加から生活習慣病まであらゆる精神・身体異常が生じうる。近年、ストレス関連疾患は注目されているものの、まだ克服されていないのが現状である。ストレスの病態が解明され、その克服の方法が開発されれば、社会的な意義も大きい。

ストレス関連疾患の代表として、過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome; IBS) がある。研究代表者は、IBS の国際的診断基準である Rome 委員会委員として、IBS の重要性を国内外で証明して来た。IBS 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。IBS 患者はストレスを感じやすく、内臓知覚過敏、うつ・不安症状を伴いやすい。最近の概念に基づく IBS の有病率は概ね一般人口の 10-15%、1 年間の罹患率は 1-2% と計算される。主要文明国では、IBS が医療費に及ぼす悪影響が甚大である。さらに、IBS 症状によって quality of life (QOL) は大きく障害され、その経済的損失も甚大である。以上から、IBS の根源を解明することは、ストレス関連疾患全般に応用可能な鍵を得ることに等しい。

## 2. 研究の目的

IBS に関連する遺伝子の候補はいくつか存在するが、いまだ明瞭ではない。そこで、IBS に関連する遺伝子を検索することを目的とした。それだけでなく、IBS の環境因子を心理社会的ストレスならびに腸内環境の 2 種類にわたり定量化し、生物学的マーカー群を含め、IBS における遺伝子-環境相関を研究する端緒を得ることを目指した。

## 3. 研究の方法

対象を 18 歳以上の被験者 2,303 名とした。内訳は、健常者 1,502 例、Rome II 診断基準で診断される IBS 患者 703 例、うつ病性障害 32 例、不安障害 29 例、身体表現性障害 37 例と比較した。これらに、Rome II Modular Questionnaire (RIIMQ)、Self-reported IBS Questionnaire (SIBSQ)、Management of Abdominal Pain and Symptoms (MAPS)、Abuse Questionnaire、20-items of Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)、Self-rating Depression Scale (SDS)、State-trait Anxiety Inventory (STAI) を用いて症状と情動を定量化した。RIIMQ 日本語版ならびに SIBSQ はわれわれが信頼性と妥当性を検証した信頼性の高い尺度である。また、アメリカで信頼性と妥当性が検証されている MAPS 質問紙の翻訳・逆翻訳を行い、信頼性と妥当性を検証した。対象からは、静脈採血を行い、白血球を分離し、DNA を抽出した。これより、5-hydroxytryptamine transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR)、5-HT3 受容体遺伝子をはじめとする遺伝子多型を分析した。同時に、high sensitive C-reactive protein (HS-CRP)、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などの生物学的マーカー cluster を同時に測定した。また、糞便のサンプルから腸内細菌と有機酸を定量化した。

## 4. 研究成果

IBS 患者 26 例、健常者 26 例の比較では、IBS 患者に有意に Veionella ならびに Lactobacillus が多く、酢酸、プロピオン酸、総有機酸の量が増えていた。有機酸量が増加すると、IBS 症状が重症化すること、ならびに、健康関連 quality of life も悪化することが明らかになった。同時に、HS-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  などの生物学的マーカーと IBS 症状に弱い関連性が認められた。IBS における腸内環境の役割とそれを媒介する管腔内物質、サイトカインの役割が示唆された。Lactobacillus は homofermentative と heterofermentative の二種類に分かれている。homofermentative はグルコースを乳酸に代謝し、heterofermentative はグルコースとフルクトースを乳酸と酢酸に代謝する。Veionella は乳酸を基質にして、これを酢酸とプロピオン酸に代謝する。即ち、IBS で Veionella ならびに Lactobacillus が多く、酢酸、プロピオン酸、総有機酸の量が増えていたことは生物学的に良く整合している。また、酢酸は、少量では粘膜防御に有益であるが、これが増加しすぎると粘膜防御を破綻させる作用があることも判明してきている。今回の研究結果からは、腸内細菌が IBS の源流である可能性を支持する有力な成果である。IBS については健常者とは腸内細菌が異なるという報告が続いているが、いずれも国外の報告である。本研究成果をもとにした更なる検討が大いに期待できる。

IBS の類縁疾患である機能性腸障害 49 例 (IBS 患者 27 例を含む) を対象とし、MAPS の部分集合である Comorbid Conditions Questionnaire (CCQ)、Recent Physical Symptoms Questionnaire (RPSQ) の試験-再試験では、高い再現性とある程度の信頼性を示す Cronbach  $\alpha$  が得られた。CCQ と RPSQ は Cornell Medical Index (CMI) の身体症状項目との相関性も高く、その妥当性が示された。健常者 32 例、IBS 患者 22 例、うつ病性障害 32 例、不安障害 29 例、身体表現性障害 37 例を比較したところ、IBS 患者は健常者よりも有意に不眠と腰痛の併存率が高かった。一方、うつ病性障害は線維筋痛症、不眠、うつ病、背部痛、パニック障害、外傷後ストレス障害 (PTSD)、不安障害の併存率が、不安障害は不眠と不安障害の併存率が、身体表現性障害は不眠と PTSD の併存率が、それぞれ有意に高かった。個々の身体症状を見ると、IBS 患者は健常者よりも有意に背部痛、排尿症状、温感・熱感、性交痛、睡眠困難の程度が高かった。IBS においては、身体表現性障害の心理機制を持つ患者が多い。しかし、だからと言って IBS が身体表現性障害の部分集合であるという訳ではない。両者は併存疾患の関係

にあると考えられ、その病態の共通性と相違点に着目して行くことにより、IBSの病態の本質に迫ることが期待される。IBSの併存疾患と症状が明らかにされ、疾患の持つ多面的症状の重要性が示唆される。

IBS 628例と健常者 1140名の分析では、Hospital Anxiety and Depression Scaleによる不安尺度、抑うつ尺度はIBSにおいて有意に高かった。また、女性IBSにおいて有意にライフイベントが多かった。さらに、男性IBSにおいて、睡眠障害の率と座業従事時間が健常者よりも有意に多く、食生活では女性IBSが魚、果物、ミルク、緑黄緑野菜の摂取が有意に少なく、加工食品の摂取が有意に多かった。IBS症状の発現における環境要因としての心理社会的刺激ならびに食行動の重要性が明らかになった。IBSにおいては、食物アレルギーを持つ患者が稀ならず存在する。食物アレルギーは食後の腹痛、腹部膨満感、下痢などの症状発現に関与するか、少なくともIBS症状を増悪させる一要因になっていると考えられる。食事内容とIBSの関連性を分析した研究は世界的にも数が少なく、類似研究の更なる展開が大いに期待できる。

IBSのリスク性格であるalexithymia(失感情症)を304例について見ると、5-HTTLPRの1/1型、1/s型、s/s型の群間にTAS-20総点に有意差を認め、1/1型が他の型よりも有意な高値を示した。alexithymiaには、感情同定困難、感情言語化困難、外的思考の3要素があるが、感情同定困難の尺度について、1/1型、1/s型、s/s型の群間に有意差を認め、1/1型が他の型よりも有意な高値を示した。また、男性と女性に分けて分析した結果では、女性において、1/1型が他の型よりも有意に感情同定困難の高値を示した。alexithymiaに対するSTAIによる不安、SDSによる抑うつのinteractionはなかった。また、5-HT<sub>3</sub>受容体遺伝子とIBSの間に関連性が見られた。これまで、IBSには身体表現性障害、抑うつ、不安などの併存症があるが、alexithymiaがそのリスク性格であると認識されるようになってきている。われわれは、これまで、陽電子断層撮影法(PET)を用い、内臓刺激時の脳活性化パターンを健常者とalexithymia高得点者で報告して来た。その結果は、alexithymiaでより背側前帯状回、右島、中脳の活性化の程度が大きいというものであった。これらの所見はIBSにおいて認められるものと共通している。alexithymiaからIBSに至る過程に脳内メカニズムの共通性が考えられる。セロトニンは刺激によって放出される神経伝達物質である。セロトニントランスポーターはシナプス前膜に存在する蛋白であり、放出されたセロトニンをシナプス前ニューロンに再取り込みすることにより、セロトニン神経伝達を調節している。5-HTTLPRの1/1型は

s/s型よりもセロトニントランスポーター発現量が2倍であり、セロトニンを再取り込みする活性も1.4倍あると報告されている。これまで、われわれは、PETを用い、内臓刺激時の脳活性化パターンについて5-HTTLPRの1/1+1/s型とs/s型を比較して報告して来た。その研究では、s/s型が1/1+1/s型よりも膝周囲部前帯状回、海馬、眼窩前頭前野の活性化が大きいという結果を得ている。これらの遺伝子多型、脳活性化パターン、性格・情動とIBSの関連は整合性がある部分と逆の現象のように見える部分がある。しかし、前帯状回は、部位によって、扁桃体を中心とする陰性情動生成部位の制御方向が異なることが知られており、それによる説明が可能である。即ち、1/1型はシナプス間隙のセロトニン濃度が低く、膝周囲部前帯状回活性化がs/s型より弱く、扁桃体活性化が生じにくく、失感情症になりやすい。失感情症になると内臓刺激のような内的刺激への背側前帯状回活性化が相対的に高まるが、背側前帯状回は扁桃体活性化を減弱させる作用を持つことが知られており、既知の現象と一致する。一方、s/s型はシナプス間隙のセロトニン濃度が高く、膝周囲部前帯状回活性化が1/1+1/s型より強く、扁桃体活性化が生じやすく、うつ病になりやすい。これらは、丁度、McEwenらが主張するallostatic loadのhyperactiveとhypoactiveに相当し、いずれもinadequate responseであり、長期間のストレス負荷によってIBSを代表とするストレス関連疾患に罹患して行く経路が考えられる。本研究の結果は、正常な情動生成におけるセロトニン神経系の役割を示唆するものである。

本萌芽研究により、IBSの生物学的マーカーを同定するための各尺度と基本情報ならびにゲノム分析の基礎的成果が得られ、挑戦的萌芽研究の目的を十分に達成することができた。

## 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4件)

1. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 22 (5): 512-519, 2010. 査読有

2. Shinozaki M, Kanazawa M, Palsson OS, Sagami Y, Endo Y, Hongo M, Drossman, DA, Whitehead WE, Fukudo S. Validation of Japanese version of comorbid conditions questionnaire (CCQ-J) and recent physical symptoms questionnaire (RPSQ-J). *Internal*

Medicine 50 (5): 375-380, 2011. 査読有

3. Okami Y, Kato T, Nin G, Harada K, Aoi W, Wada S, Higashi A, Okuyama Y, Takakuwa S, Ichikawa H, Kanazawa M, Fukudo S. Lifestyle and psychological factors related to irritable bowel syndrome in nursing and medical school students. J Gastroenterol 46 (12): 1403-1410, 2011. 査読有

4. Kano M, Mizuno T, Kawano Y, Aoki M, Kanazawa M, Fukudo S. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and alexithymia. Neuropsychobiology 65 (2): 76-82, 2012. 査読有

[学会発表] (計 3 件)

1. Kanazawa M, Tana C, Watanabe S, Palsson OS, Whitehead WE, Fukudo S. High-sensitive C-reactive protein may be one of blood biomarkers for visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS). The 110th Annual Meeting of American Gastroenterological Association, Chicago, USA, May 30-June 4, 2009.

2. Fukudo S. Invited Lecture: Gene, Environment, and Brain-Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome. Topics on Functional Gastrointestinal Disorders. The First Asian Pacific Gastroenterology Topic Conference, Tokyo, Japan, November 27, 2010.

3. Fukudo S. Invited Lecture: Worldwide Reporting: Epidemiology of FGID: Symptoms Reporting Tendency, Perceptions/Behavior and Illness in that Region: Japan and Asia. Mini Symposium: Cross Cultural. The 9th International Symposium on Functional Gastrointestinal Disorders. Milwaukee, USA, April 10, 2011.

[図書] (計 3 件)

1. 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.

2. 福土審. 消化器疾患: 過敏性腸症候群. 泉孝英編. 今日の診療のために. ガイドライン

外来診療. 日経メディカル開発, 東京, pp156-162, 2010.

3. 福土審. 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS). 菅野健太郎, 上西紀夫, 井廻道夫 編. 消化器疾患最新の治療 2011-2012. 南江堂, 東京, pp211-215, 2011.

[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>

受賞: The Masters Award of Gastroenterology, the American Gastroenterological Association, 2009.

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 ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号: