

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590875

研究課題名(和文)過敏性腸症候群のストレス応答を規定する神経免疫学的基盤の解明

研究課題名(英文) Neuroimmunological basis on response to stress in patients with irritable bowel syndrome

研究代表者

金澤 素 (Kanazawa, Motoyori)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70323003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において過敏性腸症候群(IBS)のストレス応答を規定する神経免疫学的基盤の評価方法を確立した。すなわち、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)を末梢投与したときの大腸収縮反応を大腸バロスタットを利用して評価した。

CRH負荷後に大腸平滑筋トーン、収縮運動の亢進が確認され、その変化は健常者よりもIBS患者で有意な増大を示した。この過大反応は、内臓痛覚過敏性と関連していたが、血中ACTH・コルチゾール濃度の変化、幼少期の親の養育行動とは独立していた。

以上の結果から、IBS病態に果たすストレス応答の役割が明確になり、今後のIBS治療の開発にあたり重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)： We tested the hypotheses that patients with irritable bowel syndrome (IBS) show exaggeration of phasic and tonic motility responses in the colorectum using a barostat device after exogenous corticotropin-releasing hormone (CRH).

After administration of CRH, IBS patients showed more increased smooth muscle tone and more phasic contractions compared to healthy subjects. Pain thresholds to colorectal distention were associated with exaggeration of gastrointestinal motility responses but the response to serum levels of ACTH or cortisol and parental behaviors in childhood were not.

These findings support the idea that more increased peripheral CRH signaling pathway may induce exacerbation of IBS symptoms as well as abnormal central CRH system. Development of novel treatment options focused on CRH and/or its receptors should be warranted for management of IBS.

研究分野：心身医学

キーワード：過敏性腸症候群 消化管運動 内臓知覚 コルチコトロピン放出ホルモン ストレス

1. 研究開始当初の背景

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は、腹痛・便秘異常を主症状とする有病率の高い消化器疾患であるが、その病態は完全には解明されていない。現在、生物心理社会的相互異常のモデルが推測されている (Drossman DA. *Psychosom Med* 1994)。生物学的問題として消化管運動機能異常・内臓知覚異常が IBS の病態に主要な役割を担っているのではないかと考えられている。一方、心理社会的要因もまた IBS 病態に大きな役割を果たしている。我々研究グループは、IBS 患者では健常者に比較して、心理ストレス負荷によって大腸収縮運動がより亢進しやすいことを明らかにした (Fukudo S, et al. *J Clin Gastroenterol* 1993)。さらに、我々は、パロスタット検査法を用いて重症の IBS 患者ほど大腸伸展刺激に対して痛みを感じやすいことを報告している (Kanazawa M, et al. *Am J Gastroenterol* 2008)。

神経ペプチドの1つであるコルチコトリン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone: CRH) は、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamus-pituitary-adrenal: HPA) 軸におけるホルモン調節のみならず、交感神経活動による免疫機能をも制御することで、生体内のストレス反応・免疫反応に重要な役割を果たしている。我々は、IBS 患者では健常者と比較して CRH 静脈内投与後に大腸収縮運動反応性の顕著な亢進あるいは異常な収縮運動を示しやすいこと (Fukudo S, et al. *Gut* 1998)、ラットのストレス負荷後の内臓知覚過敏性を CRH 受容体 1 拮抗薬の前投与によって阻害できること (Saito K, Kanazawa M, et al. *Gastroenterology* 2005) を報告してきた。このように、ストレスに対する消化管生理反応 (ストレス応答) は CRH ならびにその受容体が重要な役割を果たしていると考えられるようになってきた。

近年、急性胃腸炎の罹患後に IBS を高率に発症しやすいことが明らかになり、このような病態を特に感染後 IBS (post-infectious IBS: PI-IBS) とよんでいる。PI-IBS 患者の消化管粘膜では肥満細胞、リンパ球の増加や分布の変化が観察され、免疫活性の変化も示されている (Spiller R, et al. *Gastroenterology* 2009)。特に protease-activated receptor (PAR) 2 活性化により、transient receptor potential (TRP) A1 が活性化し、遅発性大腸痛覚過敏が惹起されることが明らかになっている。CRH は肥満細胞の脱顆粒を惹起し、トリプターゼを増加させる。一方、実験大腸炎モデルにおいて、PAR2 mRNA 発現抑制ならびに大腸平滑筋弛緩不全が生じることが知られている。これらの事実から、大腸内腔のプロテアーゼ活性が CRH 負荷による大腸運動・内臓知覚の変化に影響を及ぼしている可能性があり、IBS 病態における炎症・免疫異常の関連性が注目されている。

一方、IBS 患者では、大きなストレス体験 (親との離別、虐待など) ならびに親の病的行動がよく認められやすい (Levy RL, et al. *Gastroenterology* 2006)。生後早期に母親から分離されて育てられたラットでは成長してからもストレス反応性が亢進し、消化管運動亢進ならびに内臓知覚過敏を示す。この母子分離ラットに CRH 受容体拮抗薬を前投与するとストレス誘発性の消化管生理反応亢進性は抑制される。このように、早期発達段階におけるストレスは CRH 系の制御異常を介して消化管生理に影響を及ぼすのではないかと考えられる。

しかし、実際に幼少期の環境が IBS 病態生理におけるストレス応答に何らかの影響を及ぼしているかについては十分に検討されてはいない。

2. 研究の目的

今回我々は、研究期間内に以下の仮説の検証を行うことを計画した。

- 1) 健常者と比較して IBS 患者は、CRH 負荷による大腸運動異常を示しやすい、
- 2) 内臓知覚過敏性を認める IBS 患者ほど、CRH 負荷による大腸運動異常を示しやすい、
- 3) 親のケア行動が少なかったと感じる IBS 患者ほど、CRH 負荷による大腸運動異常を示しやすい。

これらの仮説を検証することによって、IBS に対する客観的な病態評価としての CRH 負荷試験を確立するとともに、IBS の病態生理に果たす CRH の役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

系統的問診ならびに身体的診察を実施し、明らかな身体・精神合併症を伴わない Rome III 診断基準 (Longstreth W, et al. *Gastroenterology* 2006) を満たす IBS 患者 21 例ならびに消化器症状ならびに身体・精神疾患を認めない健常者 19 例を対象とした。

IBS 重症度を IBS Severity Index (IBS-SI)、親の養育行動を Parental Bonding Instrument (PBI)、自覚ストレス度を Perceived Stress Scale (PSS)、不安症状を State-trait Anxiety Inventory (STAI)、抑うつ症状を Self-rating Depression Scale (SDS) によって評価した。

大腸パロスタット検査法は、先端に最大容量 600mL のパロスタットバッグが装着されたカテーテルを経肛門的に挿入し、直腸内に留置する。15分以上安静にした後、パロスタット装置 (Synectics 社製) の制御下でバッグ内の最小伸展刺激圧を同定した。大腸伸展刺激に対する痛覚閾値圧を標準化された ascending method of limits (AML) 法 (Kanazawa M, et al. *Neurogastroenterol Motil* 2011) によって内臓知覚過敏性を評価した。

続いて 15 分以上安静にした後、最小伸展

刺激圧+ 2 mmHg を稼働刺激圧 (intraoperation pressure: IOP) として 20 分間の平均バッグ容量 (すなわち大腸平滑筋トーン) 平均収縮回数 (10% 以上のバッグ容量低下) を測定した。その後、先行研究 (Fukudo S, et al. Gut 1998) の方法に従って CRH 2 μ g/kg を経静脈的に投与した後の 120 分間のバッグ容量の変化 (平均バッグ容量、収縮回数) を観察した。同時に、CRH 投与前、CRH 投与 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分後に採血を行い、各期の ACTH、コルチゾール濃度を測定した。

得られた結果を健常者と IBS 患者で比較した。さらに、IBS 患者における CRH 負荷前後の平均バッグ容量あるいは収縮回数と大腸痛覚閾値、血中 ACTH/コルチゾール濃度、親のケア度/過保護度との関連性を評価した。

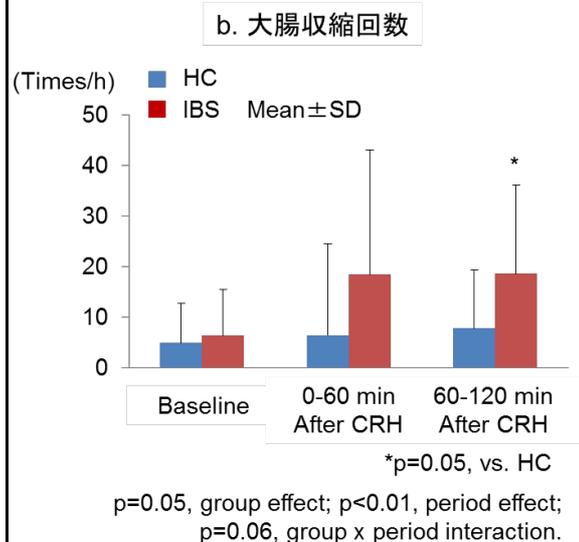
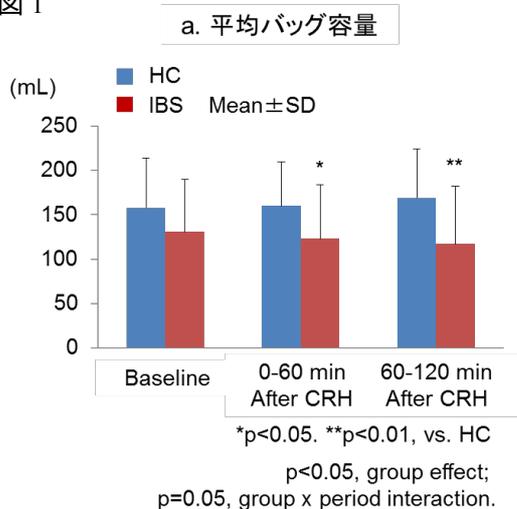
4. 研究成果

自覚ストレス度、不安・抑うつ症状、母親によるケア・過保護度、IOP、安静時の収縮回数、平均バッグ容量、血中 ACTH、コルチゾール濃度は IBS 群、健常群の間で有意差は認められなかった。IBS 患者では健常者に比較して IBS 症状重症度が有意に高く ($p < 0.01$) 大腸痛覚閾値が有意に低下していた ($p < 0.01$)。

CRH 投与後の IBS 患者の平均バッグ容量は健常者より有意に低下した (0-60 分後, $p < 0.05$; 60-120 分後, $p = 0.01$, 図 1a), CRH 投与後の IBS 患者の大腸収縮回数もまた健常者より有意に上昇した (0-60 分後, $p = 0.10$; 60-120 分後, $p < 0.05$, 図 1b)。しかし、血中 ACTH、コルチゾール濃度には有意な違いを認めなかった。

さらに IBS 患者において、CRH 投与 60 分後ならびに 60-120 分後の平均バッグ容量比が小さくなる患者ほど、不安になりにくく ($\rho = 0.63$, $p < 0.01$)、かつ痛覚閾値が低下 ($\rho = 0.61$, $p < 0.05$) していた。大腸収縮反応性と抑うつ症状、自覚ストレス度、親の養育行動とは有意な関連性を認めなかった。

図 1



本研究課題において CRH 負荷による消化管運動機能検査手法を確立した。

その上で、仮説 1) 健常者と比較して IBS 患者は、CRH 負荷による大腸運動異常を示しやすいこと、仮説 2) 内臓知覚過敏性を認める IBS 患者ほど、CRH 負荷による大腸運動異常を示しやすいことを検証できた。一方、仮説 3) 親のケア行動が少なかったと感じる IBS 患者ほど、CRH 負荷による大腸運動異常を示しやすいという結果は得られなかった。

CRH 末梢負荷によって大腸平滑筋トーン、収縮運動の亢進が確認され、その変化は健常者よりも IBS 患者で増大していた。この過大腸平滑筋収縮反応は、内臓痛覚過敏性と関連していたが、血中 ACTH あるいはコルチゾール濃度の変化とは独立していた。

これらの所見は、中枢における CRH による作用と同様に末梢の消化管における CRH もまた IBS 患者の消化管運動機能を増悪させる作用を有する可能性が示唆された。消化管機能に影響を及ぼす自律神経系、腸管神経叢、炎症免疫作用に対して CRH とその受容体が何らかの役割を果たしているかもしれない。

その一方で、不安症状が大きい IBS 患者ほど CRH 負荷に対して収縮反応が小さいという結果は、不安によって刺激に対する生体反応の馴化が生じていた可能性が示唆される。さらに、幼少期の親の養育行動が IBS 病態に影響しにくかった今回の結果は、参加した患者が健常群と同様の精神症状であったためかもしれない。

以上の結果から、IBS 病態に果たすストレス応答の役割が明確になり、今後の IBS 治療薬の開発にあたり重要な知見を得ることができたと考えられる。一方、親の養育行動と IBS 病態の関連性については今後さらなる角度からの検討が必要である。

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40件)

Sasaki A, Sato N, Suzuki N, Kano M, Tanaka Y, Kanazawa M, Aoki M, Fukudo S. Associations between single-nucleotide polymorphisms in corticotropin-releasing hormone-related genes and irritable bowel syndrome. PLoS One, 査読有, 2016;11:e0149322.

DOI: 10.1371/journal.pone.0149322.

Komuro H, Sato N, Sasaki A, Suzuki N, Kano M, Tanaka Y, Yamaguchi-Kabata Y, Kanazawa M, Warita H, Aoki M, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome. PLoS One, 査読有, 2016;11:e0147817.

DOI: 10.1371/journal.pone.0147817.

Kanazawa M, Nakajima S, Oshima T, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Drossman DA, Miwa H, Fukudo S. Validity and reliability of the Japanese version of the Rome III diagnostic questionnaire for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. J Neurogastroenterol Motil, 査読有, 2015;21:537-544.

DOI: 10.5056/jnm15016.

Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Chiba T, Furuta K, Yamato S, Arakawa T, Fujiyama Y, Azuma T, Fujimoto K, Mine T, Miura S, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. J Gastroenterol, 査読有, 2015;50:11-30.

DOI: 10.1007/s00535-014-1017-0.

Su J, Tanaka Y, Muratsubaki T, Kano M, Kanazawa M, Fukudo S. Injection of corticotropin-releasing hormone into the amygdala aggravates visceral nociception and induces noradrenaline release in rats. Neurogastroenterol Motil, 査読有, 2015;27:30-39.

DOI: 10.1111/nmo.12462.

Kanazawa M, Palsson OS, Van Tilburg MAL, Gangarosa LM, Fukudo S, Whitehead WE. Motility response to colonic distention is increased in post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS). Neurogastroenterol Motil, 査読有, 2014;26:696-704.

DOI: 10.1111/nmo.12318.

Kanazawa M, Fukudo S. Relationship between infectious gastroenteritis and irritable bowel syndrome. Clin J

Gastroenterol, 査読有, 2014;7:14-18.

DOI: 10.1007/s12328-013-0444-4.

Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Effects of preceding stimulation on brain activation in response to colonic distention in humans. Psychosom Med, 査読有, 2013;75:453-462.

DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182926682.

Sato N, Suzuki N, Sasaki A, Aizawa E, Obayashi T, Kanazawa M, Mizuno T, Kano M, Aoki M, Fukudo S. Corticotropin releasing hormone receptor 1 gene variants in irritable bowel syndrome. PLoS One, 査読有, 2012;7:e42450.

DOI: 10.1371/journal.pone.0042450.

Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Saito N, Izumiyama M, Morishita J, Kanazawa M, Shima K, Mushiaki H, Hongo M, Fukudo S. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in irritable bowel syndrome: fMRI and dynamic causal modeling. Gastroenterology, 査読有, 2012;143:1188-1198.

DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.104.

〔学会発表〕(計44件)

Kanazawa M, Palsson OS, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Fukudo S, Whitehead WE. Decreased concentration of whole blood serotonin in IBS with diarrhea. The 116th Annual Meeting of American Gastroenterological Association (DDW2015), Washington DC, USA, 2015.5.18.

Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone-induced changes in colonic tone in patients with irritable bowel syndrome. JDDW2014(第56回日本消化器病学会大会国際セッション), 神戸(神戸ポートピアホテル), 2014.10.24.

金澤 素、福土 審. Update: 過敏性腸症候群の心身医学的治療. 第55回日本心身医学会総会, 千葉(幕張メッセ), 2014.6.6.

Kanazawa M, Kano M, Muratsubaki T, Yagihashi M, Sasaki A, Tanaka Y, Morishita J, Fukudo S. Phasic and tonic motility responses in the colorectum after peripheral administration of corticotropin-releasing hormone are exaggerated in patients with irritable bowel syndrome. The 115th Annual Meeting of American Gastroenterological Association (DDW2014), Chicago, USA, 2014.5.4.

金澤 素、福土 審 . 過敏性腸症候群における脳腸関連の病態. 第 80 回消化器心身医学研究会, 横浜 (パシフィコ横浜), 2013.6.27.

金澤 素、龍田 希、渡辺 諭史、清野 静、遠藤 由香、仲井 邦彦、佐藤 洋、福土 審 . 小児反復性腹痛の環境因子に関する検討. 第 54 回日本心身医学会総会, 横浜 (パシフィコ横浜), 2013.6.26.

Kanazawa M, Whitehead WE, Palsson OS, Shinozaki M, Okuyama Y, Fukudo S. Comparison of agreement between reports of satisfactory relief and global improvement in patients with IBS: a cross-cultural study between the US and Japan. The 114th Annual Meeting of American Gastroenterological Association (DDW2013), Orlando, USA, 2013.5.18.

金澤 素、Palsson OS、Whitehead WE、福土 審. 過敏性腸症候群患者における直腸と下行結腸伸展刺激に対する内臓知覚過敏性の相違. 第 14 回日本神経消化器病学会, 大阪 (シエラトン都ホテル大阪), 2012.11.9.

〔図書〕(計 4 件)

金澤 素、福土 審. D. 消化管系-10 パロスタット検査. 日本自律神経学会 編. 自律神経機能検査 (第 5 版), 文光堂, 東京, 2015, pp. 373-377.

金澤 素、鹿野 理子、福土 審. D. 消化管系-11 消化管障害と脳画像. 日本自律神経学会 編. 自律神経機能検査 (第 5 版), 文光堂, 東京, 2015, pp. 378-383.

福土 審、金澤 素、ほか. 日本消化器病学会 編. 機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014 過敏性腸症候群 (IBS). 南江堂, 東京, 2014, 127.

Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano M, Kanazawa M. When and how should we study colonic motility? In Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds). Functional and GI motility disorders. Front Gastrointest Res. Basel, Karger, 2014, vol. 33, pp. 65-81.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

該当無し

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

金澤 素 (KANAZAWA, Motoyori)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 70323003

(2) 研究分担者

鹿野 理子 (KANO, Michiko)
東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教
研究者番号 : 20344658

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