

200/0641

厚生科学研究費補助金  
脳科学研究事業

心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の  
異常に関する研究

(課題番号：H11-脳003)

平成13年度研究成果報告書

平成14年3月

主任研究者 福土 審

東北大学大学院医学系研究科人間行動学・教授

## 目 次

I. 総括研究報告書 .....	1
心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の異常に関する研究 主任研究者                      福土 審	
II. 分担研究報告書 .....	7
過敏性腸症候群と関連心身症におけるヒスタミン神経系の関与 主任研究者                      福土 審	
ヒスタミン神経系の病態生理学的研究： ストレスとうつ病に関する小動物からPETに至る統合的研究 分担研究者                      谷内 一彦	
ハタ・ヨーガによる脳抑制効果の画像的観察 分担研究者                      伊藤正敏	
閉経前中年女性における抑鬱と骨代謝の関係に関する検討 分担研究者                      本郷道夫	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	35
IV. 関連業績 .....	41
論文	
V. 研究組織名簿 .....	297

# 1. 総括研究報告書

心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の  
異常に関する研究

主任研究者

福土 審

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
総括研究報告書

心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の異常に関する研究

主任研究者 福土 審

東北大学大学院医学系研究科人間行動学・教授

研究要旨

21世紀の先進国においては、心身症・神経症を代表とするストレス関連疾患が国民の健康と経済に重大な影響を及ぼすと考えられる。その克服に向けての取り組みは、わが国の厚生行政上重要である。ストレス関連疾患の病態の中核をなす脳内神経伝達には不明な点が多い。われわれは、ストレスにより脳の特定部位でヒスタミンを中心とする神経伝達物質が放出され、局所脳活動を賦活化する、そして、ストレス関連疾患（過敏性腸症候群、摂食障害、うつ状態、更年期障害）、さらには動脈硬化症、悪性腫瘍に関連する特定の行動パターン（高敵意タイプA行動、抑うつ親和性行動）において特定の局所脳が賦活化されるパターンがある、と仮説づけた。本研究は、この仮説をpositron emission tomography (PET)をはじめとする脳機能画像によって検証することを主目的とし、動物実験と併せてストレスにおけるヒスタミンその他の物質の役割を明確にする。平成13年度厚生科学研究費により、新しい脳内神経伝達評価法が過敏性腸症候群とその関連疾患に応用された。消化管への物理ストレスにより視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系では内因性ヒスタミンが遊離し、大脳誘発電位が変化し、その電位の振幅は過敏性腸症候群で大きい。過敏性腸症候群では消化管反射の増強も認められた。うつ状態において、PETでみたヒスタミンH<sub>1</sub>受容体結合は前頭前野、前帯状回で低下していることが明らかにされた。閉経前の中年女性では抑うつ尺度と骨折の危険因子であるnon-activation rate of osteocalcinが正相関した。摂食障害のラットモデルにおいて、H<sub>1</sub>受容体結合の顕著な低下が見られた。ストレス対処法としてのリラクゼーションにより、前頭葉、側頭葉、辺縁系の一部、小脳の広い範囲に渡って活動が沈静化した。これらの知見を平成13年度に明らかにしたことにより、ストレス関連疾患におけるヒスタミン神経系の関与を明らかにした。研究グループでは、PETをはじめとする脳機能画像に神経伝達に関連する遺伝子多型分析と生後受け続けた刺激の分析に着手しており、ストレス反応性・ストレス耐性の本質に迫るさらなる知見が期待される。

## 分担研究者

谷内一彦 東北大学大学院  
医学系研究科病態薬理学・教授

伊藤正敏 東北大学サイクロトロン  
ラジオアイソトープセンター・  
核医学研究部・教授

本郷道夫 東北大学医学部附属病院  
総合診療部・教授

## A. 研究目的

21世紀の先進国においては、心身症・神経症を代表とするストレス関連疾患が国民の健康と経済に重大な影響を及ぼすと考えられる。その克服に向けての取り組みは、わが国の厚生行政上重要である。ストレス関連疾患の病態の中核をなす脳内神経伝達には不明な点が多い。

われわれは、ストレスにより脳の特定位でヒスタミンを中心とする神経伝達物質が放出され、局所脳活動を賦活化する、そして、ストレス関連疾患（過敏性腸症候群、摂食障害、うつ病、更年期障害）、さらには動脈硬化症、悪性腫瘍に関連する特定の行動パターン（高敵意タイプA行動、抑うつ親和性行動）において特定の局所脳が賦活化されるパターンがある、と仮説づけた。本研究の主目的は、この仮説をpositron emission tomography (PET)をはじめとする脳機能画像によって検証することである。更に、動物実験によりストレスにおけるヒスタミンならびにその関連物質の役割を明確にする。平成13年度は、病的状態における中枢ヒスタミン神経系機能の役割に主眼を置いて検討した。

## B. 方法

1) IBSと関連心身症におけるヒスタミン神経系の関与（福土）

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) の中心病態と考えられる脳腸関連の客観的評価法を開発し、確立した。消化管刺激下の大脳誘発電位をIBS患者と健常者で比較した。消化管刺激下のPET画像におけるヒスタミン神経系の役割を検討した。また、IBSのストレス下の脳内と消化管壁の神経伝達の変化を解明するため、大腸伸展刺激時の脳内アミンの放出動態と消化管運動の変化を分析した。さらに、IBSに多い睡眠障害の自律神経動態を分析するための基礎的検討を行った。

2) ヒスタミン神経系の病態生理学的研究：ストレスとうつ病に関する小動物からPETに至る統合的研究（谷内）

神経性食欲不振症(anorexia nervosa)のラットモデルの作成とその評価、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウスを用いた痛みと痙攣におけるH<sub>1</sub>受容体の役割、ガス相法とメチルトリフレート法による新しい[<sup>11</sup>C]ヨウ化メチル合成の確立と受容体測定法への応用、うつ状態におけるPETを用いたH<sub>1</sub>受容体量の測定、PETを用いた抗ヒスタミン薬による眠気と認知機能発生メカニズム研究、情動を測定するための新しいタスクの開発とアレキシサイミアへの応用を行った。

3) ハタ・ヨーガによる脳抑制効果の画像的観察（伊藤）

ストレス対処法としてのリラクゼーションは、心身症・神経症を克服するのに重要

な方法である。しかし、リラクセーションに関与する脳機能部位には不明な点が多い。ヨガは身体と精神の調和を目的としており、心身医学的観点から興味深い手法である。8年以上ハタヨーガの経験があり、現在定期的に実践している被験者に平均40 MBqの放射性ブドウ糖 ( $^{18}\text{F}$ FDG) を経口投与した。被験者は薄暗い静かな部屋でハタヨーガの姿勢を順番に取り、その後、PET撮影台に背臥位で臥床し、脳のPET撮影を行った。PET画像は、東北大学スーパーコンピューターを用いた3D逆投影法を用いて再構成した。統計解析は画像的統計処理をSPM-96(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London)を用い、画像データは、Talairach & Tournouxによって定義された標準立体標準脳に変換した。

#### 4) 閉経前中年女性における抑鬱と骨代謝の関係に関する検討 (本郷)

骨粗鬆症は、閉経後の女性には稀ならず認められる。しかし、実際には、骨密度の低下は、閉経前より既に始まっていると考えられている。抑鬱は骨密度の低下をもたらすことが知られている。閉経前の就労中年女性を対象とし、骨代謝マーカーとして、活性型osteocalcin (Gla-osteocalcin)、非活性型osteocalcin (Glu-osteocalcin)、bone alkaline phosphatase (BAP)、ttrate-resistant acid phosphatase (TRAP)、pyridinolin cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I (ICTP)、ホルモンとして、estradiol、cortisolを測定した。骨密度は橈骨遠位部をdual energy X-ray absorptiometry (DEXA) により測定し、そ

のZ-score (被験者の骨密度-同年齢の平均骨密度/同年齢の骨密度の標準偏差) を算出した。抑鬱度の評価は、Zung's self-rating depression scale (SDS) にて行った。

(倫理面での配慮)

ヒトを対象とする研究は、ヘルシンキ宣言に沿い、東北大学医学部倫理委員会の承認の下に行った。全ての被験者に十分に説明し、文書によるinformed consentを得た。動物実験については東北大学動物実験倫理委員会の承認を得た。

### C. 結果

#### 1) IBSと関連心身症におけるヒスタミン神経系の関与 (福土)

健常者とIBS近縁疾患のfunctional dyspepsia患者の食道に電極catheterを挿入して通電し、大脳誘発電位を導出し、dyspepsia患者の後期成分短潜時と悪心発現を認めた。大脳誘発電位後期成分の潜時とMMPIの心気尺度は有意に逆相関した。更に、健常者とIBS患者の直腸に電極catheterを挿入して通電し、陰性N1、陽性P1、陰性N2の順に出現する三相波の特徴的大脳誘発電位を記録した。大脳誘発電位波形と平行し、電流強度依存的に腹痛と不安感が誘発された。IBSのP1N2間の振幅は刺激依存性に増大し、有意に健常者より大きかった。また、大腸伸展刺激時の脳血流の変化をPETで測定し、前帯状回、前頭前野、視床で脳血流増加が認められた。これらの脳血流増加は、内臓知覚に相関し、選択的ヒスタミン-H<sub>1</sub>受容体拮抗薬d-chlorpheniramine投与により抑制された。大腸伸展刺激時の選択的H<sub>1</sub>受容体リガンド

$^{11}\text{C}$ -doxepin- $\text{H}_1$ 受容体結合阻害脳部位（内因性ヒスタミン放出部位）は前帯状回、前頭前野、海馬、頭頂連合野であり、その変化は内臓知覚に有意に相関した。大腸進展刺激に対し、ラット海馬におけるnoradrenalineならびにヒスタミン放出が顕著に見られた。夜間強制覚醒により、副交感神経機能が亢進し、陰性感情が高まった。

2) ヒスタミン神経系の病態生理学的研究：ストレスとうつ病に関する小動物からPETに至る統合的研究（谷内）

食餌制限下にラットを回転ケージ内に拘束し、徐々に運動が亢進し体重が減少するストレス・ハイ（ダイエット・ハイ）と呼ばれる状況に近いモデルを作成した。この時、脳内ヒスタミン含量は増加し、 $\text{H}_1$ 、 $\text{H}_3$ 受容体量は低下した。ヒスチジンや $\text{H}_3$ 受容体アンタゴニストを投与すると回転運動の増加が有意に抑制された。低下したヒスタミン神経系の機能を増大させるために、ヒスチジンを投与すると回転運動の増加は有意に抑制され、ヒスタミン合成酵素阻害剤である $\alpha$ -fluoromethylhistidineによりヒスタミン含量を減少させると過運動はさらに亢進して死亡率が増加した。ガス相法とメチルトリプレート法を用いて $^{11}\text{C}$ ドキシペンを合成した。比放射能は供給時点（EOS）にて $2000\ \mu\text{Ci}/\text{nmol}$ 以上であり、連続して高比放射能のリガンドを合成できた。うつ状態患者でPETを用い、 $\text{H}_1$ 受容体を測定し、 $\text{H}_1$ 受容体が有意に減少していた。choice reaction time課題施行時の局所脳血流は、右帯状回（BA24）、右頭頂葉（BA40）、左小脳が賦活され、d-クロルフェ

ニラミン投与により活動が低下した。表情認知課題と $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 静注法PETにより、感情のイメージングを行い、心身症のリスク性格であるアレキシサイミアでは右前頭前野を中心とする右大脳連合野の賦活化が対照者よりも生じにくいことが判明した。

3) ハタ・ヨーガによる脳抑制効果の画像的観察（伊藤）

安静時に対して、ヨーガ施行時は、局所的な脳活動の上昇と低下が観察された。上昇部位として、両側感覚運動野と運動連合野が同定された。低下部位は、辺縁系、特に、海馬、海馬傍回、及び、小脳が同定された。低下の範囲は、脳の深部の広範な範囲に広がっていた。

4) 閉経前中年女性における抑鬱と骨代謝の関係に関する検討（本郷）

抑鬱度は25例中21例がSDSにて50.5未満、osteocalcinは全例が正常範囲であった。骨形成マーカーであるGla-osteocalcinは、SDSと負の相関を示した。骨折の危険因子と考えられているnon-activation rate of osteocalcin（ $\text{Glu-osteocalcin}/[\text{Gla-osteocalcin}+\text{Glu-osteocalcin}] \times 100$ ）はSDSと正の相関を示した。骨吸収マーカーでは、TRAPはSDSとの間に、負の相関傾向を示した。estradiol、cortisolはいずれも正常範囲であり、SDSとの間に相関を示さなかった。

D. 考察

IBSならびに近縁疾患における消化管電気刺激による大脳誘発電位の多極導出に成功し、異常を認めた。また、これに平行して内臓知覚と情動が変化し、性格傾向と誘

発電位成分が相関した。大腸伸展刺激により視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系では内因性ヒスタミンとノルアドレナリンが遊離するが、このような神経伝達の変化が内臓知覚とそれに附随する情動に関与するものと考えられる。IBSに見られる夜間睡眠障害時の副交感神経機能亢進と陰性感情の高まりが示唆される。ヒスタミンは睡眠-覚醒サイクルに関与するため、IBSでは、ヒスタミンを軸とした中枢機能の病態生理が想定される。消化管に対応する脳機能moduleとそれに関連する物質を明らかにするこれらの手法により、IBSの脳腸相関の病態の客観的評価が期待される。

神経性食欲不振症ラットモデルにおいて、ダイエット・ハイの時のヒスタミン神経系の機能低下、ヒスタミン神経系を介した治療の有用性が示唆された。特に、カルノシンはヒスチジンを含有するジペプチドであり、吸収しやすく経口のヒスタミン神経系賦活薬と考えられている化合物である。生体内にも存在して毒性の面でも問題ない。本研究でカルノシンの慢性ストレスによる過興奮の抑制効果が証明された。ガス相法とメチルトリプレート法を用い、連続して高比放射能の $H_1$ 受容体リガンドを合成できたことは、今後のヒスタミン神経系研究にとり極めて重要である。 $H_1$ 受容体がうつ状態患者の認知機能低下に関係していること、ならびに、 $H_1$ 受容体拮抗薬による眠気や認知機能障害発生時において脳血流量が増加する部位と減少する部位が存在することが示唆された。アレキシサイミアは、心身症患者の代表的心理機制である。アレキシサイミア尺度の高い被験者で

表情認知による脳賦活様式が異なることから、心身症のリスクとなる脳賦活様式を明らかにすることができた。

PET及びfMRIによる脳活動の抽出は、一般化されつつあるが、ヨーガのような体動を伴うtaskに際しての画像化は困難であった。本研究では、投与後、脳組織にトラップされる $^{18}F$ FDGを利用し、PET検査室を離れてヨーガを行い、トラップが終了した段階で脳撮影を行うという手法により、この問題を解決した。ヨーガによる広範な脳部位での活動の低下が抽出された。特に、辺縁系、間脳、脳幹部での代謝の低下が観察されたことが注目すべき点である。瞑想は、辺縁系を賦活するという観点もある。しかし、辺縁系の活動は、意識で制御できない不安定要因の反映でもあるので、ハタヨーガが辺縁系の緊張を解くということは、有益と考えられる。このような観察は、瞑想が主体のヨーガでも報告されている。最近、多くの研究者たちによって、ハタヨーガのストレスに対する有用性が報告されている。このような方法の脳機能改善の詳細なメカニズムが解明されれば、ストレス関連疾患に対する、より生理的で安全な心身医学的治療の体系化につながるであろう。

女性においては閉経以前にも抑うつが骨代謝に対して悪影響をもたらすと考え、骨代謝マーカーを測定した。osteoblastが分泌するosteocalcinは骨形成マーカーのひとつである。高齢女性の大腿骨骨折において、Glu-osteocalcin高値が危険因子となることが既に報告されているが、今回、抑鬱度とGla-osteocalcinが負の相関を示し、かつまた、骨折の危険因子とされるnon-activation rate of osteocalcinが抑鬱度と正の相関を示し



たことは、抑鬱を伴う高齢の女性の骨粗鬆症に、Gla-osteocalcinの低下が関与している可能性を示唆する。PETの検討により、うつ状態では年齢、性をマッチングした健常者に比し、脳内H<sub>1</sub>受容体結合能が低下していることが明らかにされた。これらより、中枢ヒスタミン系の異常が、陰性感情を介して骨代謝を骨粗鬆症側に傾け、心身に悪影響を及ぼす経路が考えられる。

中枢ヒスタミン神経系はCRH放出作用を有する。CRHはストレス反応のcommon mediatorであり、視床下部-下垂体-副腎皮質系のみならず、消化管運動、消化管知覚、摂食、情動に大きく影響することが近年明らかにされた。本研究課題にて病態追及中のストレス関連疾患、すなわち、IBS、神経性食欲不振症、うつ病、これら全てにおいてCRHが病態の中心として関与するevidenceが集積しつつある。中枢ヒスタミンはCRHを駆動し、その上位に位置する神経伝達物質である。ストレス関連疾患におけるヒスタミンの役割は、これまで想定されていたものよりも遥かに大きいことが明らかにされつつある。

## E. 結論

平成13年度厚生科学研究費により、以下の成果を得た。

- 1) ヒトにおけるPETによる新しい脳内神経伝達評価法がヒスタミン神経系を中心として開発された。
- 2) 消化管へのストレスにより視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系で内因性ヒスタミンが遊離し、大脳誘発電位が変化する。この反応は過敏性腸症候群ならびにその近縁疾患で顕著なことが明らかになっ

た。

- 3) ストレスのモデルラットにより、疼痛・痙攣・摂食の神経伝達におけるヒスタミン、ヒスタミンH<sub>1</sub>、H<sub>3</sub>受容体の役割が明らかになった。
- 4) ストレス対処法としてのリラクゼーションにより、前頭葉、側頭葉、辺縁系の一部、小脳の広い範囲に渡って活動が沈静化した。
- 5) 閉経前の中年女性で抑うつ尺度と骨折の危険因子であるnon-activation rate of osteocalcinが正相関した。

以上の成果に基づき、ヒスタミン神経系を中心とするストレス関連疾患の病態を明らかにする研究をさらに推進することは、深刻度を増しつつあるストレス関連疾患の克服、ひいては国民の福利厚生に繋がるものである。

## F. 健康危機管理情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

## II. 分担研究報告書

過敏性腸症候群と関連心身症における  
ヒスタミン神経系の関与

主任研究者

福土 審

ヒスタミン神経系の病態生理学的研究：ストレスと  
うつ病に関する小動物からPETに至る統合的研究

分担研究者

谷内 一彦

ハタ・ヨーガによる脳抑制効果の画像的観察

分担研究者

伊藤正敏

閉経前中年女性における抑鬱と骨代謝の関係に関する検討

分担研究者

本郷道夫

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
研究報告書

過敏性腸症候群と関連心身症におけるヒスタミン神経系の関与

主任研究者 福土 審 東北大学大学院医学系研究科人間行動学・教授

研究協力者 金澤 素、濱口豊太、小竹千枝子、斉藤久美、斉藤由紀、市井聡子、  
河西敏幸：東北大学大学院医学系研究科人間行動学  
鹿野理子：東北大学大学院医学系研究科病態薬理学  
宗像正徳：東北労災病院循環器科  
野村泰輔、庄司知隆、相模泰宏：東北大学医学部附属病院心療内科

研究要旨

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)は消化器病の中で最も高頻度な心身症であり、その病態の追求は消化器症状形成の原理に直結する重要なストレス関連疾患である。IBSの中心病態と考えられる脳腸相関の客観的評価法を、消化管刺激下の脳誘発電位とpositron emission tomography (PET)による脳画像を得る方法を開発して確立し、IBSの病態解明上有用な知見を得た。また、IBSのストレス下の脳内の分子変化の基礎を解明するため、動物実験を行った。まず、健常者とIBS近縁疾患のfunctional dyspepsia患者の食道に電極catheterを挿入して通電し、脳誘発電位を導出し、dyspepsia患者の後期成分短潜時、悪心発現ならびに両者の逆相関を認めた。更に、健常者とIBS患者の直腸に電極catheterを挿入して通電し、陰性N1、陽性P1、陰性N2の順に出現する三相波の特徴的大脳誘発電位を記録した。IBSのP1N2間の振幅は刺激依存性に増大し、有意に健常者より大きかった。両群で脳誘発電位波形と平行し、電流強度依存的に腹痛と不安感が誘発された。また、大腸伸展刺激時の脳血流の変化をPETで測定し、前帯状回、前頭前野、視床で脳血流増加が認められた。これらの脳血流増加は、内臓知覚に相関し、選択的ヒスタミン-H<sub>1</sub>受容体拮抗薬*d*-chlorpheniramine投与により抑制された。大腸伸展刺激時の選択的H<sub>1</sub>受容体リガンド<sup>11</sup>C-doxepin-H<sub>1</sub>受容体結合阻害脳部位（内因性ヒスタミン放出部位）は前帯状回、前頭前野、海馬、頭頂連合野であり、その変化は内臓知覚に有意に相関した。大腸進展刺激に対し、口側の大腸運動係数はIBS患者で増加した。大腸進展刺激に対し、ラット海馬におけるnoradrenalineとヒスタミン放出が顕著に見られた。IBSの消化管電気刺激による脳誘発電位の多極導出に成功し、これに平行して内臓知覚と情動が変化した。大腸伸展刺激により視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系では内因性ヒスタミンが遊離するが、このようなストレス下では脳内で生体アミンに関連する分子変化が生じていると考えられる。IBSの脳腸相関の病態が客観的に評価され、消化管に対応する脳機能moduleとそれに関連する物質が解明されつつあり、ヒスタミンはその重要な物質である。

## A. 研究目的

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)は消化器病の中で最も高頻度であり、その病態の追求は消化器症状形成の原理に直結する重要な疾患である。IBSは、腹痛あるいは腹部不快感と便秘・下痢などの便通異常が関連しながら一定期間持続する下部消化管の機能異常症である。IBSは、高頻度である上に増加しつつあり、わが国を含む先進諸国で膨大な医療費が費やされ、罹患者のquality of life (QOL)を大きく障害している。IBSではストレス負荷とストレス関連物質のcorticotropin-releasing hormone (CRH)投与で消化管運動とACTH分泌が亢進し、脳腸関連の病態を呈する。IBSの中心病態は脳腸関連と考えられ、その中に消化管運動異常と内臓知覚過敏が包含される。しかし、脳腸関連の客観的評価法、脳腸関連の鍵物質は明らかにされていない。一方、アミン系神経伝達物質のヒスタミンは動物の睡眠-覚醒サイクル、食欲、記憶、学習、攻撃行動、情動に関与することが次々に解明されつつある。ヒスタミンはCRH放出作用を有し、そのストレス関連疾患における役割が注目される。

われわれは、ストレスにより脳の特定の部位でヒスタミンが放出され、局所的に脳活動を賦活化する、特に、IBSにおいて特定の局所脳が賦活化されるパターンがある、と仮説づけた。本研究は、この仮説をpositron emission

tomography (PET)を中心とする脳機能画像を用いて検証することを主目的とする。更に、その裏付けとして、動物実験によりストレスにおける脳内アミンの役割を明確にする。本年度は、消化管刺激下の脳誘発電位とpositron emission tomography (PET)による脳画像を得る方法を確立した後、IBSならびにその近縁疾患に対して臨床応用した。IBSのストレス下の脳内の分子変化の基礎を解明するため、動物実験を行い、IBSの病態解明上有用な知見を得た。また、IBSに多い睡眠障害の自律神経動態を分析するための基礎的検討を行った。

## B. 方法

### 1) IBS近縁疾患・functional dyspepsiaにおける食道刺激脳誘発電位

IBS近縁疾患のfunctional dyspepsia 15人を対象とし、健常者15人を対照とした。食道に電極catheterを挿入して通電し、電流値を変化させて脳誘発電位波形の変化、自覚症状の変化を定量化した。また、Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)を施行し、脳誘発電位波形の成分との相関を分析した。

### 2) 直腸刺激脳誘発電位

脳誘発電位はIBS患者10人を対象とし、健常者10人を対照とした。電極catheterを直腸に挿入し、電気刺激装置にて頻度1.0Hzかつ矩形持続200msの電流(mA)をrandomに通電し、感覚閾値と

痛覚閾値を測定した。同時に脳波を測定した。安静後、通電しないsham刺激を行い、2mA、10mA、20mA、30mA、感覚閾値、痛覚閾値の刺激をrandomな順番で加えた。電気刺激装置からの刺激信号を脳波計に入力し、刺激信号から始まる脳波をsignal processorにて100回加算し、大脳誘発電位を導出した。

### 3) 大腸伸展刺激によるPETと消化管運動の変化

PETは健常者ならびにIBS患者29人を対象とした。20例にcolonoscopeにて下行結腸にbarostat bagを挿入し、barostat装置でsham刺激、20mmHg、40mmHgの刺激をrandomな順番で加え、同時にcyclotronで合成したH<sub>2</sub><sup>15</sup>O生理食塩水を静注し、SET2400W型三次元PETを用いて脳血流を測定した。更に、選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬*d*-chlorpheniramine投与下の脳画像を比較した。一方、7例にcolonoscopeにて下行結腸にballoonを挿入し、刺激装置で大腸拡張刺激を加えた。cyclotronで合成した選択的ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬<sup>11</sup>C-doxepinを静注し、脳PET撮影を行い、受容体結合画像を得た。同様の操作で無刺激の対照と刺激下の2条件を比較した。各刺激直後に11 (0-10)段階のordinate scaleにて内臓知覚と情動を計測した。更に、IBS患者10人を対象、健常者10人を対照とし、大腸伸展刺激時の口側の消化管運動を圧transducerによる消化管内圧測定法で分析した。

### 4) 動物実験による大腸伸展刺激誘発性脳内noradrenaline放出

ラットを用い、pentobarbital麻酔下に右海馬にguide canulaを挿入した後、microdialysis probeを挿入し、脳内microdialysisを行った。自由運動をさせる対照、拘束ストレス、拘束ストレス下にポリエチレンバッグで大腸に80mmHgの圧力を加える伸展刺激の3状態を作り、高速液体クロマトグラフィーで脳noradrenalineならびにヒスタミン放出を分析した。

### 5) 覚醒レベルの日中・夜間周期変動による自律神経活動の変化

健常者18人を対象とした。24時間血圧・心電計を用い、覚醒レベルの日中・夜間周期変動を起こした時の血圧ならびに心電図RR間隔による自律神経活動と気分の変化をProfile of Mood States (POMS)にて測定した。

倫理的配慮：ヒトを対象とする研究は、ヘルシンキ宣言に沿い、東北大学医学部倫理委員会の承認の下に研究を行った。全ての被験者に十分な説明を行い、文書によるinformed consentを得た。動物実験については東北大学動物実験倫理委員会の承認を得た。

## C. 結果

### 1) IBS近縁疾患・functional dyspepsiaにおける食道刺激大脳誘発電位

IBS近縁疾患のfunctional dyspepsia患者の食道に電極catheterを挿入して通電し、大脳誘発電位を導出し、dyspepsia患者の後期成分短潜時と悪心発現を認め

た1)。大脳誘発電位後期成分の潜時とMMPIの心気尺度は有意に逆相関した ( $r = -0.61, p < 0.001$ )<sup>1)</sup>。

## 2) 直腸刺激大脳誘発電位

大腸電気刺激によって、陰性N1、陽性P1、陰性N2の順に出現する三相波の特徴的大脳誘発電位を記録した<sup>2)</sup>。感覚閾値はIBS患者  $8.4 \pm 4.7\text{mA}$  (健常者  $15.1 \pm 8.4\text{mA}$ ,  $p < 0.05$ )、痛覚閾値はIBS患者  $16.6 \pm 7.5\text{mA}$  (健常者  $23.9 \pm 6.9\text{mA}$ ,  $p < 0.05$ ) で、ともにIBS患者が有意な低値を示した<sup>2)</sup>。P1とN2の潜時は30mA刺激時に有意な潜時短縮が見られたが、IBS患者と健常者との間に有意差は見られなかった。N1/P1間およびP1/N2間の振幅は有意に電流強度依存的に増加し、30mA刺激時に最大値を示した。IBS患者の30mA刺激時のP1/N2間の振幅は、健常者の値に比較して有意に大きかった ( $p < 0.05$ )<sup>2)</sup>。大脳誘発電位波形と平行し、両群において電流強度依存的に腹痛と不安感が誘発された ( $p < 0.0001$ , ANOVA)<sup>2)</sup>。

## 3) 大腸伸展刺激PETと消化管運動の変化

大腸伸展刺激PETの有意な脳血流増加部位は前帯状回、前頭前野、視床であった ( $p < 0.00001$ , SPM)。これらの脳血流増加は、ordinate scaleによる内臓知覚に有意に相関し、*d*-chlorpheniramine投与により抑制された。大腸伸展刺激PETの有意な選択的H<sub>1</sub>受容体結合阻害部位(内因性histamine放出部位)は前帯状回、

前頭前野、海馬、頭頂連合野であり ( $p < 0.01$ , SPM)、その変化は内臓知覚に有意に相関した ( $r=0.92, p < 0.005$ )。大腸伸展刺激により、刺激部位よりも口側の大腸運動係数は健常者では不変であったのに対し、IBS患者では有意に増加した<sup>3)</sup>。

## 4) 動物実験による大腸伸展刺激誘発性脳内noradrenaline放出

自由運動中のラット海馬noradrenalineは有意な変動を示さなかった(基線値の  $108 \pm 24\%$ )。これに対し、拘束ストレスにより、noradrenalineは有意に上昇し、かつ、対照よりも高値であった ( $402 \pm 32\%$ ,  $p < 0.05$ )。大腸伸展刺激は、基線値の  $833 \pm 100\%$ と有意な上昇を示し、対照 ( $p < 0.05$ )ならびに拘束ストレス ( $p < 0.01$ )よりも有意に高値であった。また、ラットにおいても大腸伸展刺激が、ヒスタミン遊離を惹起することが確認された。

## 5) 覚醒レベルの日中・夜間周期変動による自律神経活動の変化

夜間に覚醒を強いられると、収縮期血圧低下、心拍数減少、心拍変動の高周波(high frequency: HF)成分上昇が生じる<sup>7)</sup>。同時に、POMSの抑うつ気分、怒りと敵意、疲労感、不安・緊張、混乱が有意に高まった<sup>4)</sup>。

## D. 考察

IBS近縁疾患のfunctional dyspepsia患者の食道電気刺激による大脳誘発電位の

後期成分潜時短縮と悪心発現を認めた。消化管機能異常症における大脳誘発電位の臨床的有用性が明示された。大脳誘発電位検査法が、消化管から脳に伝達されるシグナルの中枢内過程を電気生理学的に明らかにし、無愁訴の健常者とストレスに対する過敏性を示すdyspepsia患者の中枢内過程の相違を認め、臨床場面において簡便に利用できることを示した点で意義は大きい<sup>1,2)</sup>。

この方法をもとに、大腸電気刺激による大脳誘発電位法を確立した<sup>2)</sup>。大腸の電気刺激によって特徴的な三相波の誘発波形が得られ、刺激強度依存的に振幅が増大し、中心部で最も大きく描出された。また、誘発波形に平行して刺激強度依存的に内臓知覚と情動が誘発された。これらは内臓知覚では疼痛経路の内側系が優位で、消化器症状と情動が連動する脳機能モジュールを形成していることを示唆している。IBS患者は健常者に比較して大脳誘発電位後期成分の振幅増大が顕著であった<sup>2)</sup>。このことより、IBSでは内臓刺激に対して大脳皮質レベルの反応性増大、神経伝達異常があることが示唆される。われわれはCRHを内因性に増加させる心理ストレス負荷によるIBSの大腸運動亢進、CRHの外因性投与によるIBSの大腸運動亢進とACTH分泌亢進を報告した。ヒスタミンはCRH放出作用を有し、IBSの中枢における神経伝達異常に関連している可能性を持つ有力な候補物質である。以上の研究により、IBSにおいて消化管から脳に伝達されるシグナルの中枢内過程にヒスタミンがどのように

関与するかについての電気生理学的基盤を形成しえたことになる。

消化管へのストレスにより視床と辺縁系で脳血流量が増加し、特に辺縁系では内因性ヒスタミンが遊離することが示された。PETの結果からは、ヒスタミン遊離は内臓知覚の情動成分に最も関与していると考えられる。また、消化管への物理刺激は、刺激部位よりも口側の大腸運動係数をIBS患者で特異的に増加させたことより、筋層間神経叢あるいはより長い消化管反射ループの興奮性神経伝達がIBSでは増強している可能性が示された。

消化管に対応する脳機能moduleとそれに関連する神経伝達物質を同定する方法を平成13年度内に臨床応用した。これより、IBSならびにその関連疾患における脳腸相関の病態に対するヒスタミンの関与を明らかにした。

動物実験の結果、大腸伸展刺激によって、海馬からのnoradrenalineならびにヒスタミンの顕著な上昇を認めた。海馬は辺縁系を構成しており、noradrenalineとヒスタミンは覚醒レベルを上げる脳内アミンである。noradrenalineとヒスタミンの放出が、記憶と情動を司る海馬で著しいことより、消化管刺激に対して惹起される情動にnoradrenalineとヒスタミンが関与することが示唆される。

IBSの睡眠・覚醒サイクル異常が報告されている。夜間に覚醒を強いられると、収縮期血圧低下、副交感神経機能亢進、陰性感情と疲労感が高まること

が明らかになり4)、IBSにおける睡眠障害、自律神経異常、陰性感情とヒスタミンとの関連が今後注目される。

#### E. 結論

消化管に対応する脳機能moduleとそれに関連する物質を明らかにする方法により、IBSの脳腸関連の病態を客観的に評価した。平成13年度にこれらの評価を行い、IBSの脳腸関連の病態に対するヒスタミンの関与が示唆された。

#### F. 健康危機管理情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

#### G. 業績

1) Kanazawa M, Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Electrophysiological correlates of personality influences in visceral perception. *JAMA* **286**: 1974-1975, 2001.

2) Fukudo S, Kotake C, Kanazawa M, Sagami Y, Nomura T, Hongo M. Exaggerated viscerosensory evoked potentials in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **120**: A4032, 2001.

3) Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, Sagami Y, Endo Y, Utsumi A, Nomura T, Hongo M. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, in press.

4) Munakata M, Ichii S, Nunokawa T, Saito Y, Ito N, Fukudo S, Yoshinaga K. Influence of night shift work on psychologic state and cardiovascular and neuroendocrine responses in healthy nurses. *Hypertens Res* **24**: 25-31, 2001

5) Shoji T, Fukudo S, Nomura T, Satake M, Endo Y, Karahashi K, Sagami Y, Hongo M. Gastric hypersensitivity and large gastric capacity in patients with anorexia nervosa. *Gastroenterology* **120**: A, 2001

6) Ohta T, Fukudo S, Handa M, Hongo M, Ohtani H, Nagura H. Deranged macrophage of the colonic mucosa in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **120**: A, 2001

7) Shoji T, Fukudo S, Shiratori M, Nomura T, Hongo M. Effect of visual stress on gastric perception and fundic tone. *Psychosom Med* **64**: 126, 2002

8) Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, Itoh M, Fukudo S. Conditioned response of colorectal fine contractions, tone and perception in human: Are colorectal motility and perception in human really conditioned? *Psychosom Med* **64**: 125, 2002.

9) 福土審. 過敏性腸症候群の病態生理：消化管生理学と神経科学の進歩から。日本消化器病学会雑誌 **98**: 1137-1145, 2001.

10) 福土審, 鹿野理子, 小竹千枝子, 濱口豊太, 野村泰輔, 本郷道夫, 谷内一彦. 脳腸相関と心身相関のneurobiology. *心身医学* **41**: 103, 2001.

11) 福土審. 過敏性腸症候群の新しい治療薬と今後の展望. *臨床と薬物治療* **20**: 959-964, 2001.

12) 福土審. 過敏性腸症候群—新しい診断と治療—. *Therapeutic Research* **22**: 545-552, 2001.



- 13) 松坂香奈枝, 福土審. 心身症と精神神経免疫学. 医学のあゆみ **197**: 908-911, 2001.
- 14) 福土審. 過敏性腸症候群. 本邦臨床統計集 (3). 日本臨床 **60**: 179-185, 2002.
- 15) 金澤素, 野村泰輔, 本郷道夫, 福土審. 消化器心身症とEBM—過敏性腸症候群を中心として—. 心身医学 **41**: 94, 2001.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

ヒスタミン神経系の病態生理学的研究：  
ストレスとうつ病に関する小動物からPETに至る統合的研究

分担研究者 谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科病態薬理学・教授

研究要旨

平成13年度脳科学研究事業「心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の異常に関する研究」に分担者として、ヒスタミン神経系がどのように心身症の病態生理に関係しているか研究した。今年度は小動物を用いた研究とヒトPET研究を併行しておこなうことにより、統合的にヒスタミン神経系の病態生理学的研究を行った。我々が研究テーマは以下の通りである。1) 神経性食欲不振症(anorexia nervosa)のラットモデルの作成とその評価、2) activity stressモデルを用いたヒスタミン神経系賦活薬の抗ストレス作用に関する研究、3) ガス相法とメチルトリフレート法による新しい<sup>11</sup>Cヨウ化メチル合成法による受容体測定の臨床応用、4) うつ病におけるPETを用いたH<sub>1</sub>受容体量の測定、5) PETを用いた抗ヒスタミン薬による眠気と認知機能発生メカニズム研究、6) 情動を測定するための新しいタスクの開発とアレキシサイミアへの応用である。本研究報告書ではそれぞれの研究項目についてヒスタミン神経系の病態生理研究を中心に、小動物からPET研究まで新しく得られた知見を記述する。

A. 研究目的

多くの治療薬が開発されてきているセロトニン神経系やノルアドレナリン神経系と比較してヒスタミン神経系に作用する薬はほとんどないのが現状である。ヒスタミン神経系は後部視床下部にその細胞体を持ち、上位・下位方向にその線維を投射している。最近、ヒスタミン受容体として、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>、H<sub>4</sub>受容体が同定された。ヒスタミン受容体の性質としてintrinsic activityが存在し、そのアンタゴニストにはneutral antagonistsとinverse agonistsがあることが最近わかってきた。H<sub>3</sub>受容体アンタゴ

ニストの多くはinverse agonistsとしてヒスタミン神経系を賦活することからその臨床応用が期待されている。様々なヒスタミンシステムのノックアウトマウスが開発され小動物における病態生理研究の新たな進展が生じた。ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウス研究から、H<sub>1</sub>受容体は、覚醒・日内リズム、情動、攻撃性、痛みの受容、けいれんなどに関与していることがわかってきた。このような観点からヒスタミン神経系はうつ病、神経症、心身症、薬物依存に関係し、その作用薬は臨床的有用であることが期待される。本研

究の目的は、小動物モデルにおいて、うつ病や神経性食欲低下症におけるヒスタミン神経系の役割を明らかにすることである。さらに、その成果をヒトに外挿するためにPET（ポジトロン・エミッション・トモグラフィ）を用いたヒト被験者研究の方法論的開発と応用を行った。PET研究には高比放射能の標識リガンドを頻回に合成する必要性がある。そのために頻回に合成できるガス相法とメチルトリフレート法による $^{11}\text{C}$ -標識薬剤合成法を確立することを目的とした。さらにこの標識合成システムを用いて $^{11}\text{C}$ -ドキセピン（強力な $\text{H}_1$ アンタゴニスト）を合成し、うつ病において $\text{H}_1$ 受容体量がどう変化しているか明らかにすることを試みた。また3次元データ収集PETと $\text{H}_2^{15}\text{O}$ を用いた脳血流量測定法により、眠気という感情のイメージングが可能か検討した。主観的感情をイメージングできれば、心身症や神経症に応用できるからである。このような感情をイメージングする目的で情動を測定するタスク、特に顔の表情認知課題を開発し、それを用いてアレキシサイミアにおける顔の表情認知処理機構の解明をおこなった。

## B. 研究方法

### 1) 神経性食欲不振症 (anorexia nervosa) のラットモデルの作成

ラットを回転ケージに拘束してその運動量を計測した。ラットの食餌時間は1日2時間のみでそれ以外は回転ケージに拘束した。10-14日後に脳と血液を取りだして、ヒスタミン含量を測定

した。さらにヒスチジン、ヒスタミン合成酵素阻害剤である $\alpha$ -fluoromethylhistidine (FMH)、カルノシン、イミプラミン、メタアンフェタミンの自発運動量に対する効果を調べた。

### 2) ガス相法による $^{11}\text{C}$ ヨウ化メチル合成と $^{11}\text{C}$ メチルトリフレート法による標識薬剤合成法の確立

$^{11}\text{C}\text{CO}_2$ をトトラップしたあと $^{11}\text{C}\text{CH}_4$ に還元し、ヨウ素 ( $\text{I}_2$ ) と反応させることにより $^{11}\text{C}$ -ヨウ化メチルを合成する。Lithium aluminum hydrideを還元剤として用いる従来の方法と、比放射能などを比較しながら自動合成法を確立することをおこなった。さらに反応収率を上げるために $^{11}\text{C}$ -メチルトリフレートを前駆体として合成法の開発をおこなった（図1）。この新規標識合成法を、さらにルーチン化するためにループ合成法という効率のよい方法を開発して東北大学のオリジナルな方法として臨床研究に用いている。

### 3) PETを用いたうつ病における $\text{H}_1$ 受容体量

PET検査対象：患者群は、DSM-IVの診断基準に基づき、うつ病と診断された男性10名（平均39.9歳）と、健常ボランティア男性10名（平均41.5歳）であり、全員に前もって十分に説明し、書面での同意を得た。患者群は全員が抗うつ薬であるSSRI（フルボキサミン）のみを継続的に内服していた。それ以外の内服薬は服用していなかった。研

究プロトコールについては東北大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

PET測定および解析：H<sub>1</sub>受容体の放射性リガンドである[<sup>11</sup>C]ドキセピンを用いて、PETによる脳内H<sub>1</sub>受容体の測定を行った。[<sup>11</sup>C]ドキセピンを静脈内投与した後、SET2400W（島津製作所）PET装置を用いて、3D-modeで90分間のダイナミックスキャンを行った。ドキセピンのH<sub>1</sub>受容体結合能（BP=B<sub>max</sub>/K<sub>d</sub>）は、Loganらによるgraphical analysis法により、H<sub>1</sub>受容体の少ない小脳を参照部位として各ボクセル毎に算出した。統計解析ソフトのSPM（statistical parametric mapping）99を用いて、TalairachとTournouxの脳アトラスに基づいた空間的な脳画像の標準化を行った後、H<sub>1</sub>受容体結合能の画像的な比較を行った。SPM99における空間的標準化のための血流テンプレートとしては、ダイナミックスキャンの早期加算画像を用いた。

#### 4) 眠気と認知機能障害のイメージング

主観的感情である眠気をイメージングするために、脳賦活試験遂行時（視覚弁別課題）の脳機能イメージングをH<sub>2</sub><sup>15</sup>O静注法により行い、さらに特異的にH<sub>1</sub>受容体の神経伝達を遮断する薬（d-クロルフェニラミン）を投与することにより、抗ヒスタミン薬の認知能力低下や眠気に関与する脳の特異的作用点を描出することを試みた。視覚弁別

課題の文字刺激の呈示時間を設定し、それぞれの脳血流画像を得た。d-クロルフェニラミン6mgを経口投与後に同じく課題遂行中の脳血流画像を得た。

#### 5) 情動を測定するタスクの開発とアレキシサイミア研究への応用

様々なイメージをPICTファイルとして登録しておき、マッキントシュ（G3）コンピュータ上においてPsyScope（free soft, <http://psyscope.psy.cmu.edu/>）を用いてモニターに呈示した。マッキントシュにボタンボックスを接続して反応時間と正答率を正確に測定した。今回用いた刺激は、様々な表情を持った顔（幸福、悲しみ、驚き、怒り）とそれぞれの情動レベルをNeutralとの間で4段階変化させた画像である。アルコール飲用による反応時間の変化を調べた。さらに心理学的アンケートにより選出されたアレキシサイミア群で、その脳内表情認知メカニズムをH<sub>2</sub><sup>15</sup>O静注法PETにより調べた。

#### 倫理的配慮について

動物実験については東北大学動物実験倫理委員会の承認を得て行った。またヒト研究においては、ヘルシンキ宣言（エディンバラ修正）にそって研究計画を作り、それぞれのプロトコールごとに東北大学医学部倫理委員会の承認後研究を行った。

#### C. 研究結果

##### 1) 神経性食欲不振症（anorexia