

200730062A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

急激に社会問題化している心身症の克服モデル

(課題番号:H19-こころ-一般-014)

平成 19 年度研究成果報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者 福土 審

東北大学大学院医学系研究科行動医学・教授

目 次

I.	総括研究報告書	1
	急激に社会問題化している心身症の克服モデル	
	主任研究者	福土 審
II.	分担研究報告書	9
	腸-脳信号による情動形成の解明	
	主任研究者	福土 審
	ヒスタミン神経系の脳機能画像	
	分担研究者	谷内 一彦
	ヒスタミン神経機能の男女差および神経性食欲不振症の病態解析への応用 - PET 脳画像を用いた神経伝達機能の評価 -	
	分担研究者	田代 学
	認知柔軟性の男女差: fMRI 研究	
	分担研究者	本郷 道夫
	セロトニントランスポーターの遺伝子多型とストレス感受性に関する研究	
	分担研究者	青木 正志
	健常者における直腸と下行結腸における内蔵知覚の相違 - 消化管侵害刺激時の PET 脳画像と自覚症状の評価 -	
	分担研究者	金澤 素
III.	関連業績	39
IV.	新聞・報道等	179
V.	研究組織名簿	189

I. 総括研究報告書

急激に社会問題化している心身症の克服モデル

主任研究者

福土 審

急激に社会問題化している心身症の克服モデル

主任研究者: 福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学 教授

分担研究者: 谷内 一彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学 教授

田代 学 東北大学サイクロンラジオアイソトープセンター 准教授

本郷 道夫 東北大学病院総合診療部・心療内科 教授

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科 助教

金澤 素 東北大学大学院医学系研究科行動医学 助教

要約

目的: 国民の健康を左右する要因としてストレスの比重が急激に高まっている。その代表的な病態が過敏性腸症候群(心身症)、摂食障害であり、共通する心理機制として失感情症を持つ。本研究では、内臓知覚と認知過程に焦点を当て、末梢信号からの情動、心理形成の過程について、脳画像を中心に検討した。方法: 内臓知覚の脳内プロセッシングと失感情症の関連をPETを用いて検証した。脳ヒスタミン H1 受容体画像の方法論を開発し、改善した。脳ヒスタミン H1 受容体画像の男女差と摂食障害の像を得た。認知柔軟性の脳内神経処理過程の性差をfMRIで分析した。生理反応がendophenotypeになっている被験者のセロトニントランスポーター遺伝子多型を分析した。内臓知覚の部位を弁別する脳部位をPETを用いて検索した。結果: 膝周囲部前帯状回、島皮質、中脳水道周囲灰白質の局所脳血流量がNon-alexithymiaよりもAlexithymiaで有意に多かった。 $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンが安定供給され、脳画像上のH1受容体結合量の変化は生理機能、臨床病像と関連していた。脳ヒスタミン H1 受容体結合は男性より女性で高く、摂食障害では扁桃体で高値であった。男性が女性より、運動前野(BA6)、女性が男性より眼窩前頭前野(BA11, BA47)で強い賦活が認められた。セロトニントランスポーター遺伝子多型 M/M、M/s、s/s が判別された。直腸と下行結腸の刺激部位の違いによる脳反応差が見られた。結論: 内臓知覚と情動が関連するという仮説が支持されたことを嚆矢とし、ストレス関連疾患の克服に繋がる知見を得た。失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内プロセッシングのプロファイルに近づくこと、内臓知覚の部位特性、摂食障害や性差による脳反応が明らかにされたことにより、腸-脳信号による情動探求の妥当性を示すことができた。

A. 研究目的

国民の健康を左右する要因としてストレスの比重が急激に高まっている。その代表的な病態が過敏性腸症候群(心身症)、摂食障害であり、共通する心理機制として失感情症を持つ。過敏性腸症候群の研究により、こころの健康における脳腸関連の重要性が以下の3点で明らかにされた。(a) うつ・不安には消化器症状がしばしば先行する。(b) うつ・不安は過敏性腸症候群の合併で増悪する。(c) 末梢に作用する corticotropin-releasing hormone (CRH) 拮抗薬投与が抗不安作用を持つ。本研究は腸(末梢)から脳に向かう信号を修飾し、こころの健康を回復する全く新しいプログラム作りを行うことを目的とする。

過敏性腸症候群(心身症)はストレス病のモデル病態であり、人口の 14%、一般内科受診患者の 31%を占め、高頻度である。本症は小学校高学年から発症し、不登校・社会不適應・就労忌避の原因を形成する。その罹患者は生活の質(QOL)がうつ病や人工透析患者と同程度に大きく障害され、膨大な医療費が費やされている(Sandler, 1990)。過敏性腸症候群に対する医療従事者の認識は軽いため、隠れた解決されにくい健康障害となっている(Drossman, 2006)。消化器に対する刺激による生理反応は情動の根源をなす。迷走神経電気刺激療法による難治性うつ病の寛解もこの見方を支持する。その克服手段を開発し、不登校や社会不適應対策に応用することは、わが国の厚生労働施策として重要である。

本年度は、以下を研究目的とした。

- ・失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内プロセッシングのプロファイルに近づくという仮説を検証する。
- ・PET(ポジトロン・エミッション・トモグラフィ)を用いた脳ヒスタミン H1 受容体画像の方法論的開発・改善を行う。
- ・摂食障害は患者のほとんどを女性が占めることから、脳ヒスタミン H1 受容体結合に男女差があり、摂食障害患者では男女差を作る方向の異常があるという仮説を検証する。
- ・摂食障害は患者のほとんどを女性が占めることから、認知柔軟性の脳内神経処理過程においても性差があるという仮説を検証する。
- ・遺伝子多型の中で、endophenotype としての脳画像ならびに末梢のストレス応答を規定する候補遺伝子を検索する。
- ・内臓知覚の部位を弁別する脳部位を明らかにする。

B. 方法

- ・内臓知覚の脳内プロセッシングと失感情症

対象は 45 名の右利き健常者である。全例に 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)を行い、失感情症の有無を判定した。下行結腸に barostat bag を挿入し、東北大学サイクロトロン RI センターの PET を用い、脳血流量を測定すると同時に 0 mmHg、0 mmHg、20 mmHg、40 mmHg の刺激を random な順番で加えた。得られた PET 画像を Statistical Parametric Mapping で処理し、内臓刺激による脳賦活部

位と失感情症との関係を分析した。

・PETを用いた脳ヒスタミンH1受容体画像の方法論的開発・改善

ガス相法による ^{11}C -ヨウ化メチル合成法を行った。 $^{11}\text{CO}_2$ をトラップしたあと $^{11}\text{CH}_4$ に還元し、ヨウ素(I_2)と反応させることにより ^{11}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した。成人においてPETと $^{[11}\text{C}]$ ドキセピンを用いてH1受容体を測定した。動脈ラインを確保し、動脈血漿中の放射能と代謝物をHPLCにて計測し、正確なインプット関数を測定しモデル解析をおこなったデータを前提とし、5-15mCiの $^{[11}\text{C}]$ ドキセピンを静脈内にone-shotで投与し、90分間脳の放射能をPETカメラで測定した。

・脳ヒスタミンH1受容体画像の男女差と摂食障害の像

対象者は、神経性食欲不振症患者12名(女性)、健常女性11名、健常男性12名であった。ポジトロン放出断層法(PET)は、放射性リガンドである $^{[11}\text{C}]$ ドキセピンの経静脈投与ののち施行された。関心領域(ROI)に基づいたHIRに対する $^{[11}\text{C}]$ ドキセピンの受容体結合能(BP)の測定を行なった。被験者の異常な摂食行動、抑うつ、状態不安を、それぞれEAT-26、SDS、STAI等のスケールを用いて評価した。

・認知柔軟性の脳内神経処理過程の性差

対象は、精神的疾患既往のない健常男性20名、女性20名である。Wisconsin Card Sorting Test(WCST)を施行し、総正解数、保続エラー

数、カテゴリー達成数を比較した。また、事象関連 Functional magnetic resonance imaging (fMRI)を用いて、Set Shift時の脳活動を分析した。

・遺伝子多型の検索

成人85例の末梢血10mlからDNAを抽出し、PCR法で標的部位を増幅し、電気泳動によって多型を分析した。

・内臓知覚の部位を弁別する脳部位

健常男性32例を直腸刺激群(R群)16例と下行結腸刺激群(DC群)16例の2群に無作為に振り分けた。直腸あるいは下行結腸に700ml容量のポリエチレン・バッグを留置し、バロスタット装置を用いてバッグ内圧40mmHgで80秒間の大腸伸展刺激した時の脳血流をpositron emission tomography (PET)を用いて測定した。消化器症状を0-10点のordinate scaleで評価した。

倫理的配慮:本研究はヘルシンキ宣言エジンバラ修正に沿い、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。

C. 結果

・内臓知覚の脳内プロセッシングと失感情症

対象45名全員の相関分析では、TAS-20スコアと40 mmHgの大腸伸展刺激による不安が有意に正相関した($r=0.28$, $p<0.05$)。TAS-20スコアは40 mmHgの大腸伸展刺激による血漿adrenaline値とも有意に正相関した($r=0.29$, $p<0.05$)。TAS-20スコアと40 mmHgの大腸伸展

刺激による不安が有意に正相関した ($r = 0.28$, $p < 0.05$)。TAS-20 スコアは眼窩前頭皮質、島皮質、背外側前頭前野、上側頭回、前運動野、小脳の局所脳血流量の増加に有意に正相関した ($p < 0.001$)。40 mmHg の大腸伸展刺激下での局所脳血流量を Alexithymia と Non-alexithymia で比較すると、膝周囲部前帯状回、島皮質、中脳水道周囲灰白質の局所脳血流量が Non-alexithymia よりも Alexithymia で有意に多かった ($p < 0.001$)。

・PET を用いた脳ヒスタミン H1 受容体画像の方法論的開発・改善

$[^{11}\text{C}]$ ドキセピンが安定供給された。脳画像上の H1 受容体結合量の変化は生理機能、臨床病像と関連していた。

・脳ヒスタミン H1 受容体画像の男女差と摂食障害の像

女性における $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの BP は、多くの脳部位において、男性よりも高い傾向が認められ、とくに扁桃核、海馬、内側前頭前野、眼窩前頭皮質と側頭葉皮質において有意に高かった。また、AN 患者では、扁桃核とレンズ核で健常女性よりも有意に高い $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの BP が観察された。また、AN 患者において、扁桃核と視床の $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの BP は、EAT-26 スコアと負の相関を示した。また、扁桃核、前帯状回と眼窩前頭皮質において $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの BP と SDS または STAI スコア間の有意な負の相関が観察された。

・認知柔軟性の脳内神経処理過程の性差

WCST の成績に差はなかった。Set Shift 時の

脳活動については、男性が女性より、運動前野 (BA6)、女性が男性より眼窩前頭前野 (BA11, BA47) で強い賦活が認められた。

・遺伝子多型の検索

セロトニントランスポーター遺伝子調節領域の多型を分析し、s/s 型が 55 例、l/s 型が 26 例、l/l 型が 4 例という結果を得た。

・内臓知覚の部位を弁別する脳部位

大腸伸展刺激によって、R 群は DC 群と比較して中帯状回 (BA24)、両側島、左 1 次体性感覚野 (BA2) が、DC 群は R 群と比較して両側腹内側前頭前野 (BA9/10)、前帯状回 (BA32) が有意に賦活化した ($p < 0.001$, uncorrected)。R 群は CD 群と比較して、大腸伸展刺激中の腹痛 ($p < 0.05$)、便意 ($p < 0.001$) スコアが有意に高値を示した。

D. 考察

内臓知覚と失感情症が関連するという仮説は支持された。即ち、失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内プロセッシングのプロファイルに近づくことが明らかになった。情動形成の異常の一つが明らかにされたことにより、腸-脳信号による情動探求の妥当性を示すことができた。これらの脳内処理の特性により、心理的には失感情症と不安、生理的には内臓知覚過敏、adrenaline 分泌に代表される自律神経内分泌反応の増大が生じ、過敏性腸症候群のような心身症のリスクへと繋がる経路が考えられる。

PET を用いたヒト被験者研究の方法論的開発・改善を行い、ストレス関連疾患にヒスタミン神

経系が関係しているデータを得て、研究初年度の方向性を見出せたと考えている。

ヒスタミン H1 受容体の脳画像所見は、女性が主として大脳辺縁系において男性よりも高い HIR 密度を持つという第 1 の仮説を支持し、AN 患者が扁桃体を中心とする大脳辺縁系においてより高い HIR を発現している可能性があることを示唆した。

WCST の成績に性差はなかったが、脳内神経処理過程においては性差の存在が確認され、仮説は支持された。

セロトニントランスポーター遺伝子多型の研究では、本年度の成果を基に、内臓刺激による脳の活動部位の関連の検証や、5-HTTLPR における 1 アリルの SNPs 解析など、様々な方向へ実験の成果を生かしていくことができるものと考えている。

最後に、ヒトにおいて、下行結腸と直腸における伸展刺激中の異なる脳賦活化領域が示され、刺激部位によって認知、情動、痛覚に関する脳内ネットワークの違いが存在する可能性が示唆された。

E. 結論

内臓知覚と情動が関連するという仮説が支持されたことを嚆矢とし、ストレス関連疾患の克服に繋がる知見を得た。失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内プロセッシングのプロファイルに近づくこと、内臓知覚の部位特性、摂食障害や性差による脳反応が明らかにされたことにより、腸-脳信号

による情動探求の妥当性を示すことができた。

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. 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.
2. Kanazawa M, Drossman DA, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Palsson OS, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med* 1:6 [epub], 2007
3. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, 132: 252-263, 2007.
4. Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of histaminergic neurons in hypnotic modulation of brain processing of visceral perception. *Neurogastroenterol Motil* 19: 831-838, 2007 (Oct)
5. Saito-Nakaya K, Nakaya N, Akechi T, Inagaki M, Asai M, Goto K, Nagai K, Nishiwaki Y, Tsugane S, Fukudo S, Uchitomi Y. Marital status and non-small cell lung cancer survival: the Lung Cancer Database Project in Japan. *Psychooncology*. [Epub ahead of print], 2007 (Nov 21)
6. Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Fukao A, Fukudo S, Tsuji I. Personality and body mass

- index: A cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Psychosom Res* 64: 71–80, 2008 (Jan)
7. Shinozaki M, Fukudo S, Hongo M, Shimosegawa T, Sasaki D, Matsueda K, Harasawa S, Miura S, Mine T, Kaneko H, Arakawa T, Haruma K, Torii A, Azuma T, Miwa H, Fukunaga M, Handa M, Kitamori S, Miwa T, IBS Club Japan. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical out-patients in Japan. *J Clin Gastroenterol*, in press.
 8. Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, d-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car-driving. *Human Psychopharmacology*. 2008 Mar;23(2):139–50.
 9. Tashiro M, Duan X, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Itoh M, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with [¹¹C]doxepin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. (in press)
 10. Khondkar S, Fujimoto T, Tashiro M, Itoh M. Imaging Assessment of Local Brain Metabolic Response to Changing Load during Exercise in Humans. *Current Medical Imaging Review*. (in press)
 11. Tashiro M, Fukuda H, Itoh M, Matsuzawa T, Yanai K. Molecular Imaging at Tohoku University: From Cancer to Neuroreceptors. *Current Medical Imaging Review*. (in press)
 12. Tashiro M, Itoh M, Kubota K, Juengling F, Reinhardt M, Nitzsche N, Moser E. Neuroimaging of cancer patients for psychosocial support and patient care. *Current Medical Imaging Review*. (in press)
 13. Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. (in press).
 14. Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arao H, Hoshishiba T, Gyoba J, and Yanai K. A PET study of brain activities during listening to major and minor musical chords. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. (in press)
 15. Mochizuki H, Tashiro M, Gyoba J, Suzuki M, Okamura N, Itoh M, Yanai K. Brain activity associated with the dual task management differing depending on the combinations of response modalities. *Brain Research. Brain Res*. 2007;1172:82–92.
 16. Yanai K and Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacology & Therapeutics* 113, (2007), 1–15
 17. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):553–61.
 18. Duan X, Tashiro M, Yambe T, Wang Q, Sasaki T, Kumagai K, Luo Y, Nitta S, Itoh M. Autonomic Nervous Function and Localization of Cerebral Activity during Lavender Aromatic Immersion. *Technology and Health Care*. 2007;15:69–78.
 19. Mochizuki H, Sadato N, Saito DN, Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: A human fMRI study. *Neuroimage*. 2007;36:706–717.

20. Ueno A, Abe N, Suzuki M, Hirayama K, Mori E, Tashiro M, Itoh M, Fujii T. Reactivation of medial temporal lobe and occipital lobe during the retrieval of color information: A positron emission tomography study. *NeuroImage* 34, (2007), 1292–1298.
21. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Clark WC, Kanazawa M, van Tilburg MA, Drossman DA, Scarlett Y, Levy RL, Ringel Y, Crowell MD, Olden KW, Whitehead WE. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut* 56: 1202–1209, 2007
22. Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Itoh M, Fukudo S. Site-specific differences in central processing of visceral stimuli from the descending colon and the rectum in humans. *Gastroenterology* 132: A600, 2007.
23. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SIM, Turner MJ, van Tilburg MAL, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Differences in visceral hypersensitivity and hypercontractivity to intraluminal distention between subtypes of bowel movement in irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 132: A458, 2007.
24. Kanazawa M, Palsson OS, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Shoji T, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Comparison of comorbidity in Japanese and U.S. patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: A680, 2007.
25. Fukudo S, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Aoki M, Itoyama Y, Ito M, Yanai K, Hongo M, Kanazawa M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: A83, 2007.
26. Terui T, Watanabe S, Kanazawa M, Hamaguchi T, Mine H, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Differential modulation of the regional brain by hypnotic suggestion between patients with irritable bowel syndrome and healthy subjects. *Gastroenterology* 132: A134, 2007.
27. Aibiki L, Mizuno T, Ozaki N, Ishihara R, Aoki M, Itoyama Y, Kanazawa M, Fukudo S. Impact of serotonin receptor-3 gene polymorphism on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: A134, 2007.
28. Whitehead WE, Palsson OS, Kanazawa M, Gangarosa LM, Thiwan SIM, Drossman DA, van Tilburg MAL, Chitkara DK, Dorn SD, Ringel Y, Turner MJ. Cluster analysis evidence that irritable bowel syndrome is not a single disorder but a collection of distinct syndromes. *Gastroenterology* 132: A148, 2007.
29. Endo Y, Fukudo S, Shoji T, Sagami Y, Morishita J, Machida T, Machida T, Kanazawa M, Hongo M. The characteristics of high school students with irritable bowel syndrome and functional bowel disorder. *Gastroenterology* 132: A674, 2007.
30. Palsson OS, van Tilburg MAL, Levy RL, Turner MJ, Chitkara DK, Gangarosa LM, Kanazawa M, Whitehead WE. Excess medical diagnosis in families of irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Gastroenterology* 132: A520, 2007.
31. Palsson OS, Ringel Y, van Tilburg MAL, Gangarosa LM, Turner MJ, Kanazawa M, Thiwan SIM, Drossman DA, Whitehead WE. Impact of fecal incontinence on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: A678, 2007.
32. Palsson OS, Kanazawa M, van Tilburg MAL, Thiwan SIM, Ringel Y, Dorn SD, Gangarosa LM, Turner MJ, Drossman DA, Whitehead WE. Determinants of irritable bowel syndrome severity. *Gastroenterology* 132: A677, 2007.

33. Watanabe S, Kanazawa M, Lane RD, Hamaguchi T, Terui T, Mine H, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Hypnotic suggestion of regional brain activity to rectal stimulation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 132: A726, 2007.

II. 分担研究報告書

腸-脳信号による情動形成の解明

主任研究者 福土 審

ヒスタミン神経系の脳機能画像

分担研究者 谷内 一彦

ヒスタミン神経機能の男女差および神経性食欲不振症の病態解析への応用
-PET 脳画像を用いた神経伝達機能の評価-

分担研究者 田代 学

認知柔軟性の男女差:fMRI 研究

分担研究者 本郷 道夫

セロトニントランスポーターの遺伝子多型とストレス感受性に関する研究

分担研究者 青木 正志

健常者における直腸と下行結腸における内蔵知覚の相違
-消化管侵害刺激時の PET 脳画像と自覚症状の評価-

分担研究者 金澤 素

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
主任研究報告書

腸-脳信号による情動形成の解明

主任研究者: 福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学 教授

研究協力者: 鹿野 理子 東北大学大学院医学系研究科行動医学 助教

濱口 豊太 東北大学大学院医学系研究科行動医学 非常勤講師

要約

目的: 過敏性腸症候群はストレスによって消化器症状が発症もしくは増悪するストレス関連疾患(心身症)である。過敏性腸症候群は刺激に対する大腸運動亢進を示し、また、内臓知覚過敏を示す。内臓知覚は、情動形成の最も根源的な信号である内的感覚(interoception)の代表である。失感情症は、過敏性腸症候群をはじめとするストレスとの病態の関連性を持つ疾患群で高率に見られる。本研究では、内臓知覚と失感情症が関連するという仮説を立て、これを検証した。方法: 対象は 45 名の右利き健常者である。全例に 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)を行い、失感情症の有無を判定した。下行結腸に barostat bag を挿入し、東北大学サイクロロン RI センターの cyclotron で合成した H₂¹⁵O 生理食塩水を静注、SET2400W 型三次元 PET を用いて脳血流量を測定した。barostat 装置に接続、脳血流量測定と同時に 0 mmHg、0 mmHg、20 mmHg、40 mmHg の刺激を random な順番で加えた。各刺激直後に採血を行い、血漿 adreocorticotropic hormone (ACTH)、血清 cortisol、血漿 catecholamines をラジオイムノアッセイと高速液体クロマトグラフィーで測定した。また、内臓知覚と情動を 11 (0-10)段階の ordinate scale で計測した。得られた PET 画像は Statistical Parametric Mapping で処理し、内臓刺激による脳賦活部位と失感情症との関係を分析した。結果: 対象 45 名全員の TAS-20 スコアは平均 47.8 ± 11 (平均 ± 標準偏差)であり、既報の基準に沿い、TAS-20 スコアが 61 以上の 10 名を Alexithymia、TAS-20 スコアが 51 未満の 28 名を Non-alexithymia と判定した。対象 45 名全員の相関分析では、TAS-20 スコアと 40 mmHg の大腸伸展刺激による不安が有意に正相関した ($r = 0.28, p < 0.05$)。TAS-20 スコアは 40 mmHg の大腸伸展刺激による血漿 adrenaline 値とも有意に正相関した ($r = 0.29, p < 0.05$)。TAS-20 スコアと 40 mmHg の大腸伸展刺激による不安が有意に正相関した ($r = 0.28, p < 0.05$)。TAS-20 スコアは眼窩前頭皮質、島皮質、背外側前頭前野、上側頭回、前運動野、小脳の局所脳血流量の増加に有意に正相関した($p < 0.001$)。40 mmHg の大腸伸展刺激下での局所脳血流量を Alexithymia と Non-alexithymia で比較すると、膝周囲部前帯状回、島皮質、中脳水道周囲灰白質の局所脳血流量が Non-alexithymia よりも Alexithymia で有意に多かった($p < 0.001$)。結論: 内臓知覚と失感情症が関連するという仮説は支持された。即ち、失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内プロセッシングのプロファイルに近づくことが明らかになった。情動形成の異常の一つが明らかにされたことにより、腸-脳信号による情動探求の妥当性を示すことができた。

A. 研究目的

欧米では脳腸相関の研究が極めて重視されはじめた(Drossman, 2006)。その理由は脳腸相関こそストレスによる心身相関の変化を解き明かす格好のモデルであるからである。過敏性腸症候群はストレスによって消化器症状が発症もしくは増悪するストレス関連疾患(心身症)である(Fukudo, 2006)。過敏性腸症候群は刺激に対する大腸運動亢進を示し、また、内臓知覚過敏を示す。内臓知覚は、情動形成の最も根源的な信号である内的感覚(interoception)の代表である。これらの病態が脳と消化管の機能的関連から次第に解明されつつある(Fukudo, 2006)。更に、感染性腸炎に罹患すると一定の割合で過敏性腸症候群が発症するが、うつ・不安・身体化の心理尺度が高い個体がより過敏性腸症候群を発症しやすい。動物実験でもストレスと腸炎の二重負荷は消化管機能の変化をもたらす。

過敏性腸症候群は高率にうつと不安を中心とする心理的異常を合併する。過敏性腸症候群には性的・身体的虐待などの重度のストレスの経験者が多い。近年、情動の形成過程が注目されており、その異常を示す病態が失感情症(alexithymia)である。失感情症は、自分自身の感情を同定したり言語化しにくく、感情と情動反応により惹起された身体感覚の区別が難しく、自己内界への気づきよりも外界への指向性が強く、象徴的思考をしにくい。失感情症は心身症に特徴的な心理状態と当初考えられたが、次第に情動の障害の根幹をなす心理ではないか

と考えられて来ている。失感情症は、高血圧、心筋梗塞、過敏性腸症候群を含む機能性消化管障害、慢性疼痛、摂食障害、パニック障害、外傷後ストレス障害、身体表現性障害、物質依存、注意欠陥多動障害などのストレスとの病態の関連性を持つ疾患群で高率に見られる。従って、失感情症がどのような機序で生じているのかを解明できれば、これらストレス関連疾患の克服に繋がると期待される。

以上の先行研究から、内臓知覚と失感情症が関連するという仮説を立てた。即ち、本研究の目的は、失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内プロセシングのプロファイルに近づくという仮説を検証することである。

B. 方法

対象は 45 名の右利き健常者である。男性は 34 例、女性が 11 例で年齢は 22 ± 2 (平均 \pm 標準偏差) 歳であった。全例に 20-item Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) を行い、失感情症の有無を判定した。検査日に東北大病院放射線透視室にて colonoscope を用い、下行結腸に barostat bag を挿入した。次いで、東北大学サイクロtron RI センター PET 室でベッド上安静とした。右正中肘静脈にカニューレを挿入し、自動静注装置を用いて cyclotron で合成した H₂¹⁵O 生理食塩水を静注、SET2400W 型三次元 PET を用いて脳血流量を測定した。さらに、barostat bag は barostat 装置 (Synectics Visceral Stimulator, Medtronic, Stockholm) に接続し、

脳血流量測定と同時に 0 mmHg、0 mmHg、20 mmHg、40 mmHg の刺激を random な順番で加えた。各刺激直後に採血を行い、血漿 adreocorticotropic hormone (ACTH)、血清 cortisol、血漿 catecholamines をラジオイムノアッセイと高速液体クロマトグラフィーで測定した。また、内臓知覚と情動を 11 (0-10) 段階の ordinate scale で計測した。

得られた PET 画像を Statistical Parametric Mapping で処理し、内臓刺激による脳賦活部位と失感情症との関係を分析した。

倫理的配慮: 本研究はヘルシンキ宣言エジンバラ修正に沿い、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。

C. 結果

対象 45 名全員の TAS-20 スコアは平均 47.8 ± 11 (平均 \pm 標準偏差) であり、既報 (Taylor et al., 1997) の基準に沿い、TAS-20 スコアが 61 以上の 10 名を Alexithymia、TAS-20 スコアが 51 未満の 28 名を Non-alexithymia と判定した。

対象 45 名全員の相関分析では、TAS-20 スコアと 40 mmHg の大腸伸展刺激による不安が有意に正相関した ($r = 0.28, p < 0.05$)。TAS-20 スコアは 40 mmHg の大腸伸展刺激による血漿 adrenaline 値とも有意に正相関した ($r = 0.29, p < 0.05$)。

TAS-20 スコアと 40 mmHg の大腸伸展刺激による不安が有意に正相関した ($r = 0.28, p < 0.05$)。TAS-20 スコアは眼窩前頭皮質、島皮

質、背外側前頭前野、上側頭回、前運動野、小脳の局所脳血流量の増加に有意に正相関した ($p < 0.001$)。一方、TAS-20 スコアは頭頂葉上部、楔部、楔前部、小脳、島皮質、背外側前頭前野、上側頭回、前運動野、小脳の局所脳血流量の増加に有意に逆相関した ($p < 0.001$)。

40 mmHg の大腸伸展刺激下での局所脳血流量を Alexithymia と Non-alexithymia で比較すると、膝周囲部前帯状回、島皮質、中脳水道周囲灰白質の局所脳血流量が Non-alexithymia よりも Alexithymia で有意に多かった ($p < 0.001$)。逆に、40 mmHg の大腸伸展刺激下での局所脳血流量が Non-alexithymia よりも Alexithymia で有意に少なかった部位は下前頭皮質、頭頂葉下部、楔部、後頭葉、小脳であった ($p < 0.001$)。

D. 考察

大腸伸展刺激によって、脳の身体感覚-情動ループが活性化されるが、その活性化の程度と失感情症の程度が関連していた。特に注目されるのは、内的感覚入力を増やすことにより、臨床的に失感情症と判定される被験者の中脳水道周囲灰白質、島皮質、膝周囲部前帯状回がより活性化したことである。

アリゾナの Craig AD はラミナ I ニューロン説を唱え、注目されている。これは、内臓知覚と疼痛伝達の細径線維は末梢臓器から脊髄後角のラミナ I でシナプスを作り、シナプス後ニューロンが脊髄を上行するが、これは脊髄、脳幹、皮質の各部位で知覚-運動ループを形成し、触覚などの体性知覚とは異なり、寧ろ恒常性維持の機

構であるとするものである。中脳水道周囲灰白質は下降性疼痛抑制系に属し、疼痛伝達に伴い活性化され、オピオイドを放出して疼痛を抑制する。島皮質は知覚信号の終点の一つであると同時に自律神経反応に関係すると考えられている。島皮質を電気刺激すると、心拍数、血圧、呼吸数、消化管運動、adrenaline 分泌が変化する。膝周囲部前帯状回は情動に深く関係した部位であり、疼痛の情動成分に特に関連する。膝周囲部前帯状回は扁桃体と線維連絡があり、機能的にも共役している。膝周囲部前帯状回活性が上昇すると不安形成や adrenaline 分泌の源流となる。

内臓知覚信号を増大させた時の中脳水道周囲灰白質、島皮質、膝周囲部前帯状回の活性が失感情症と関連し、かつ、臨床的に失感情症と判定される被験者で活性が高かったことから、失感情症における内的信号の脳内処理過程の異常が明らかになった。しかし、失感情症における内的信号の脳内処理過程は正常から断絶している訳ではなく、連続的なものである。すなわち、これらの脳内処理の特性により、心理的には失感情症と不安、生理的には内臓知覚過敏、adrenaline 分泌に代表される自律神経内分泌反応の増大が生じ、過敏性腸症候群のような心身症のリスクへと繋がる経路が考えられる。

E. 結論

内臓知覚と失感情症が関連するという仮説は支持された。即ち、失感情症の程度が高い程、過敏性腸症候群で観察される内臓知覚の脳内

プロセッシングのプロファイルに近づくことが明らかになった。情動形成の異常の一つが明らかにされたことにより、腸-脳信号による情動探求の妥当性を示すことができた。

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. 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.
2. Kanazawa M, Drossman DA, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Palsson OS, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med* 1:6 [epub], 2007
3. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, 132: 252-263, 2007.
4. Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Role of histaminergic neurons in hypnotic modulation of brain processing of visceral perception. *Neurogastroenterol Motil* 19: 831-838, 2007 (Oct)

5. Saito-Nakaya K, Nakaya N, Akechi T, Inagaki M, Asai M, Goto K, Nagai K, Nishiwaki Y, Tsugane S, Fukudo S, Uchitomi Y. Marital status and non-small cell lung cancer survival: the Lung Cancer Database Project in Japan. *Psychooncology*. [Epub ahead of print], 2007 (Nov 21)

6. Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Fukao A, Fukudo S, Tsuji I. Personality and body mass index: A cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *J Psychosom Res* 64: 71-80, 2008 (Jan)

7. Shinozaki M, Fukudo S, Hongo M, Shimosegawa T, Sasaki D, Matsueda K, Harasawa S, Miura S, Mine T, Kaneko H, Arakawa T, Haruma K, Torii A, Azuma T, Miwa H, Fukunaga M, Handa M, Kitamori S, Miwa T, IBS Club Japan. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical out-patients in Japan. *J Clin Gastroenterol*, in press.

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

ヒスタミン神経系の脳機能画像

分担研究者: 谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学 教授

研究協力者: 岡村 信行 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学 助教
岩田 練 東北大学サイクロトン RI センター 教授

研究要旨

ヒスタミン H1 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、心身症などのストレス関連疾患に関係していると思われる。しかし、ノックアウトマウスなどの小動物における研究をヒトに外挿するためには、ヒトの脳のヒスタミン神経系の状態を正確に測定できなければならない。本研究の目的は、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・改善を行うことである。PET 研究には高比放射能の標識リガンドを安定した状態で頻回に合成する必要がある。そのために頻回に合成できるガス相法による ^{11}C -ヨウ化メチル合成法を行った。 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ をトランプしたあと $^{11}\text{C}\text{H}_4$ に還元し、ヨウ素 (I_2) と反応させることにより ^{11}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した。成人において PET と ^{11}C ドキセピンを用いて H1 受容体を測定した。動脈ラインを確保し、動脈血漿中の放射能と代謝物を HPLC にて計測し、正確なインプット関数を測定しモデル解析をおこなったデータを前提とし、5-15mCi の ^{11}C ドキセピンを静脈内に one-shot で投与し、90 分間脳の放射能を PET カメラで測定した。H1 受容体結合量の変化は生理機能、臨床病像と関連していた。PET を用いたヒト被験者研究の方法論的開発・改善を行い、ストレス関連疾患にヒスタミン神経系が関係しているデータを得て、研究初年度の方向性を見出せたと考えている。

A. 目的

ヒスタミン・ニューロンはその存在が同定されたのが 1984 年と遅かったために、その病態生理研究は最近まで十分になされていなかった。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。ヒスタミン神経はラットにおいて約 3000 個、ヒトにおいて約 3 万個存在している。ヒスタミン H1 受容体ノックアウトマウスの研究から、H1 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

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、心身症などのストレス関連疾患に関係していると思われる。しかし、ノックアウトマウスなどの小動物における研究をヒトに外挿するためには、ヒトの脳のヒスタミン神経系の状態を正確に測定できなければならない。

本研究の目的は、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・改善ならびに主任研究者への方法論的支援を行うことである。

B. 方法

1) ガス相法による $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル合成

PET 研究には高比放射能の標識リガンドを安定して頻回に合成する必要がある。そのために頻回に合成できるガス相法による ^{11}C -ヨウ化メチル合成法を行った。 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ をトランプしたあと $^{11}\text{C}\text{H}_4$ に還元し、ヨウ素 (I_2) と反応させることにより ^{11}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した。

2) PET を用いたヒト脳の H1 受容体画像化

成人において PET と $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンを用いて H1 受容体を測定した。動脈ラインを確保し、動脈血漿中の放射能と代謝物を HPLC にて計測し、正確なインプット関数を測定しモデル解析をおこなったデータを前提とし、5-15mCi の $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンを静脈内に one-shot で投与し、90 分

間脳の放射能を PET カメラで測定した。

C. 結果

1) ガス相法による $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル合成

ガス相法のヨウ化メチル合成法を用いて $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンを合成した。比放射能は供給時点 (EOS) にて $2000 \mu\text{Ci/nmol}$ 以上であり、連続して高比放射能のリガンドを合成かつ供給している。Lithium aluminum hydride in THF を毎回調整する必要がないために、準備は簡略化され、1 日 2 回標識合成することが可能である。

2) PET を用いたヒト脳の H1 受容体画像化

健常者の男女、摂食障害、アルツハイマー病などの H1 受容体結合量を測定し、脳の局所によっても異なるが、概ねアルツハイマー病 < 健常男性 < 健常女性 < 摂食障害女性の順に H1 受容体結合量が高かった。H1 受容体結合量の変化は臨床病像と関連していた。

D. 考察

ヒト脳の H1 受容体画像化により H1 受容体が認知あるいは行動の男女差や摂食障害、アルツハイマー病などの病態に関係していることが示唆される。これらの神経伝達は、多くの神経伝達物質を介することが知られているが、ヒスタミン神経系に関する検討は必ずしも多くない。本方法から、ヒスタミン神経系の機能が様々な病態や個体差に関係している可能性が考えられた。

PET を用いたヒト被験者研究の方法論

的開発・改善を行い、ストレス関連疾患にヒスタミン神経系が関係しているデータを得て、班研究全体を支援する方向性が見出せたと考えている。

E. 結論

今年は1年目ということでPETを用いたヒト被験者研究の方法論的開発・改善を行った。

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。