

200833038A

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 20 年度総括・分担研究報告書

平成 21 (2009) 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	13
	膝下部前帯状回の機能および構造に対する	
	腸-脳信号と心理社会的ストレスの影響	
	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
	認知柔軟性の男女差：fMRI 研究	
	分担研究者	本郷 道夫
	ポジトロン断層法(PET)を用いたヒトにおける	
	ヒスタミン神経機能測定のための定量法確立	
	分担研究者	田代 学
	セロトニントランスポーター遺伝子多型と	
	ストレス感受性に関する研究	
	分担研究者	青木 正志
	過敏性腸症候群患者のアウトカム評価に影響する	
	心身医学的要因の検討	
	分担研究者	金澤 素
III.	関連業績	45
IV.	新聞・報道等	139
V.	研究組織名簿	151

1. 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
本郷 道夫 東北大学病院総合診療部・心療内科 教授
田代 学 東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター 准教授
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科 講師
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、摂食障害をはじめとする心身症である。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ストレス反応性の関連をPETとMRIを用いて検証した。PETを用いたヒト被験者研究の方法論的開発・改善を行い、fMRIによる認知柔軟性の分析を行い、脳ヒスタミンH1受容体画像定量化を行った。セロトニントランスポーター遺伝子多型別に脳の刺激反応が異なるか否かを分析した。過敏性腸症候群の治療効果に影響する因子を分析した。結果：心理社会的ストレスと内臓刺激誘発時の膝下部前帯状回(BA25)、外側眼窩前頭皮質(BA11)における局所脳血流量が有意な正の相関を示した。また、心理社会的ストレスは膝下部前帯状回(BA25)、precuneus(BA7)、左下部前頭皮質(BA47)の灰白質体積と負の相関を示した。 $[^{11}\text{C}]$ ドキシペリンが安定供給され、脳ヒスタミンH1受容体定量化の種々の方法を開発し、神経性食欲不振症のH1受容体増加を明らかにすることができた。fMRIによる認知柔軟性に画像の性差があり、重回帰分析では男性の頭頂連合野、女性の帯状回の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、I/s、s/sが判別され、sアリルを持つ個体の内臓知覚時の帯状回の賦活が強かった。過敏性腸症候群の治療効果に心理社会的要因ならびに医療従事者との関係性が影響した。結論：内臓知覚時の脳賦活と心理社会的ストレス負荷量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。神経伝達物質の受容体画像分析法が改善され、性差、遺伝子多型による脳反応の差が明らかにされたことにより、心身症の脳内機序の解明に更に迫ることができた。

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や摂食障害などの心身症である。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・社会不応・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、不登校や社会不応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。

中枢におけるストレス反応性を規定する要因は多因子から成る。これまで、精神疾患、性格、薬物依存、遺伝子多型、性差、重度ストレスの既往などが検討されて来た。過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)では、内臓知覚過敏をその代表的病態生理としている。これは末梢臓器すなわち消化管における感作のみならず、消化管から中枢に伝達された後の中枢における信号処理過程の異常によるものと目される。ここから、IBSでは心理社会的ストレスのみならず、身体内部からの信号が重要であるという概念が生じて来ている。

本年度は、以下を研究目的とした。

- ・成人における慢性ストレスの多寡は、内臓刺激誘発の膝下部前帯状回領域における活性化と構造の変化を規定する一要因を形成する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)を用いたヒト被験者研究の方法論的開発・改善を行う。
- ・摂食障害、IBS、不安障害、うつ病性障害などのストレス関連疾患は、共通して女性に多く発症し、かつ、認知柔軟性の低下がある。そこで、認知柔軟性の神経処理過程に性差があり、特に女性は、男性と比較し辺縁系の影響が強いという仮説を検証する。
- ・中枢ヒスタミン作動性神経系は種々の脳機能を調整しているが、摂食行動の調節はヒスタミン作動性神経系が関与する代表的機能

の一つである。動脈採血することなく、摂食障害患者および健常人における脳内ヒスタミンH1受容体密度を定量する方法を確立する。

・ストレス反応を規定する可能性のある遺伝子の一つにセロトニントランスポーター

(5-HTT) 遺伝子(5-HTTLPR)がある。5-HTTはシナプス間隙のセロトニン(5-HT)再取り込みを行う膜たんぱくであり、シナプス間隙のセロトニン量の調整を行う。よって5-HTTが5-HT神経系の調節に重要な役割を持つと考えられる。われわれは、純化した内臓刺激を加えた時の脳の活性が5-HTTLPR遺伝子多型に関連するという仮説を立て、これを検証した。

・IBSを心身症のモデルと捕えた時、腸→脳信号が重要であるが、それだけでなく、こころの健康を左右する脳のpreconditionも分析する必要がある。そこで、IBS患者の治療満足度が、精神症状あるいは医師患者関係によって影響されるという仮説を検証する。

B. 方法

・腸→脳信号と慢性ストレスの関連

対象は成人被験者30名である。Job Content Questionnaire (JCQ)Jによって慢性ストレスを評価した。検査前日は対象に大腸前処置用検査食を摂食させ、大腸内容を除去した。検査当日は、カテーテルに連結したバロスタット用ポリエチレンバッグを直腸内に挿入し、伸縮性粘着テープで体壁に固定し

た。カテーテル末端をバロスタット本体Synectics Visceral Stimulator (Synectics Medical) に接続し、バロスタットに連動するコンピューターならびにソフトウェア(Polygram for Windows SVS module ; Synectics Medical)を用いてバッグ内圧を制御した。消化管刺激として、バッグ内圧が0mmHg(刺激なし)、20mmHg(弱い刺激)、40mmHg(中程度の刺激)の3つの強度の刺激を用いた。刺激はそれぞれ2分間行い、刺激順位は被験者ごとにランダムとした。

Positron Emission Tomography (PET)は東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターのPET検査室にて行った。左右の正中肘静脈に合成樹脂のカニューレを刺入し、生理食塩水を1ml/minで点滴静注した。検査当日、ベッド上に仰臥位で閉眼、薄暗、下肢軽度屈曲可で安静・無動・無言状態を保持させた。右の正中肘静脈からは自動注入器をコンピュータ上で操作し、cyclotronで合成されたH²¹⁵O生理食塩水を直腸伸展刺激に合わせて静注した。核種静注後、SET2400W型三次元PETを用いて局所脳血流量(rCBF)を測定した。

PET検査へ参加した被験者の全脳の解剖画像を撮像した。撮像パラメータはT1強調3D spoiled gradient recalled (SPGR) 画像のコントラストを用いた。得られた脳画像はstatistical parametric mapping software (SPM2; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)により分析した。

・PETを用いた研究の方法論開発・改善

ガス相法による $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチル合成：頻りに合成できるガス相法による $[^{11}\text{C}]$ -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(12)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。

PETによるヒト脳の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。下行結腸に挿入したバルーンに刺激装置で大腸拡張刺激を加えた。サイクロトロンで合成した選択的ヒスタミンH1受容体拮抗薬 $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンを静注し、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。各刺激後に0-10段階の感覚スケールで内臓知覚と情動を計測した。

・認知柔軟性と性差のfMRI

対象は、精神的疾患既往のない健常男性30名女性30名である。心理検査WAIS-R、EAT-26、FFPQ、TAS-20、POMS、エゴグラム、Rome-II MQを実施し、心理特性、性格特性を調査した。Wisconsin card sorting test

(WCST)は、MRIスキャナー内に投影された画面の四隅に4枚の選択カードを固定し、画面中央に課題カードを順次提示、128回施行され、総正解数、保続エラー数、カテゴリー達成数を算出した。同時に、事象関連fMRIの手法を用いてWCST施行時の脳活動を計測した。解析はSPM5、統計解析にはSPSS15.0J、Mann-Whitney U-testを用いた。

・ヒスタミン神経機能定量化

5人の健常者(21~27歳)において撮影されたデータを解析に使用し、脳組織における平均化されたtissue time activity curve (tTAC)を抽出するために、前頭皮質、側頭皮質、後頭皮質、頭頂皮質、帯状皮質、視床、尾状核、被核、中脳、小脳にRegion of interest (ROI)を設定した。PETデータから得られたtTACから、数学的解析モデルに基づいてBPの推定を行った。解析においては、血液時間放射能曲線を入力関数とするLogan法(Logan graphical analysis: LGA)および参照領域である小脳の時間放射能曲線を入力関数とするLogan法(Logan graphical analysis with reference: LGAR)を用いてbinding potential (BP)の値を求めて比較した。またコンパートメントモデルについても検討した。

・遺伝子多型分析

対象はボランティア39名で、男性28人、女性11人、平均年齢は 22.7 ± 2.8 歳であった。39名の中にはIBS患者が10名含まれた。IBSは、Rome II診断基準によっ

て診断した。被験者の血液は、凝血防止にヘパリンを加えた注射器で、前腕静脈から採取した。DNAは、遠心分離を行って集めた白血球から抽出を行った。DNA抽出の方法は、標準的なフェノールクロロホルム抽出法、エタノール沈殿法のプロトコールを用いた。5-HTTLPRの遺伝子多型の分析は、PCR (Polymerase Chain Reaction) 法により行われた。各多型の分布は s/s 型 17 例、l/s 型 17 例、ll 型 5 例であった。被験者の直腸にバロスタットバッグを挿入し、ベースラインを測定する。その後、0、20、40 mmHg の刺激をランダムに加える。その時の脳活動の変化を PET によって測定した。今回の実験では、40 mmHg の刺激によって誘発された刺激部位を、多型ごとに比較、分析した。

・ IBS の治療 outcome

IBS あるいは機能的消化管障害と診断された仙台市内の医療機関受診患者 60 例 (女性 56%、平均年齢 45 才) を対象とした。調査開始時に、IBS Severity Index (IBSSI) によって腹痛、腹部膨満感、便通異常、日常生活支障度による IBS 重症度を、Brief Symptom Index 18 (BSI-18) によって身体化、抑うつ、不安症状からなる精神症状重症度を評価し、さらに主治医から症状に対する保証度 (0-100 点) の患者評価を求めた。さらに、調査 6 ヶ月後に IBSSI、BSI-18、satisfactory relief (SR)、全般改善度を評価した。先行研究に基づき、初回の IBSSI スコア (500 点満

点) から軽症 (<175)、中等症 (175-300)、重症 (300<) の 3 段階に分類した。6 ヶ月後調査において、最近 7 日間の腹部症状が「満足以に改善した」かまたは「この 7 日間症状がなかった」例を SR ありの responder とした。7 段階の全般改善度を同時に測定し、「非常によくなった」かまたは「幾分かよくなった」と自己評価した例を全般改善ありの responder と判定した。また、6 ヶ月後と初回調査の IBSSI スコアの比が 0.5 未満の例を 50% 症状改善ありの responder とした。

倫理的配慮：本研究はヘルシンキ宣言(ソウル修正)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

・ 腸→脳信号と慢性ストレスの関連

心理社会的ストレスの多寡と内臓刺激誘発 rCBF 活性化: Job strain 得点 (job demand/job control) と膝下部前帯状回 (BA25)、外側眼窩前頭皮質 (BA11) における rCBF 活性とが有意に正の相関を示した ($p < 0.001$, uncorrected)。膝下部前帯状回の rCBF 活性は、特に job demand 得点と強い相関を示した ($p < 0.001$, uncorrected)。

心理社会的ストレスの多寡と灰白質体積: Job strain 得点 (job demand/job control) は膝下部前帯状回 (BA25)、precuneus (BA7)、左下部前頭皮質 (BA47) の灰白質体積と負

の相関傾向を示した ($p < 0.01$, uncorrected)。ここで示された膝下部前帯状回の座標は、rCBF 活性の座標と類似の位置であった。

・ PET を用いた研究の方法論開発・改善
ガス相法による [^{11}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}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を可能とした。

PET を用いたヒト脳の H1 受容体画像化：
大腸伸展刺激がない条件から大腸伸展刺激がある条件を比較し、有意に選択的 H1 受容体結合が阻害された部位を求めた結果、頭頂連合野、海馬、前帯状回、前頭前野が抽出された ($p < 0.01$, SPM)。その変化は内臓知覚に有意に相関した ($r = 0.92$, $p < 0.005$)。即ち、内因性 histamine 放出部位は H1 受容体結合量の変化は内臓感覚の変化量と関連していた。

・ 認知柔軟性と性差の fMRI

WCST の成績の総合では、正解数、カテゴリー達成数、保続エラーのいずれも男女の有意差はなかった。知能検査 WAIS-R 下位積度、verbal comprehension, perceptual organization, working memory (WM), social cognition の 4 つのカテゴリー分類において有意差はなかった。WM と画像 data との

Multiple Regression Analysis において、WM 得点が高い人ほど男性では、左 cuneus、女性では、左 cingulate が activate していた。conjunction analysis において set shift 時に男女共に最も activate していた area は、dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)、striatum であった。

・ ヒスタミン神経機能定量化

LGA および LGAR の二つの計算法で求めた BP の値を比較した。その結果、脳内各部位における BP の値は両者で大きく変化しないことが示され、しかも LGAR の計算結果は LGA の計算結果とよく相関することが示された。結果、LGAR によって計算された値も信頼性が高いことが示された。また、コンパートメントモデルの検討においては、2コンパートメントモデルのほうが3コンパートメントモデルよりも生体内の薬物動態を忠実に表現できていることが示された。

・ 遺伝子多型分析

0→40mmHg 内臓刺激時に有意に賦活の起きた領域を多型別に比較した。S/S > L/S : 右中心後回 (Brodmann's area (BA)5, $z = 3.54$)、左前帯状回 (BA32, $z = 3.45$)、左中心前回 (BA6, $z = 3.44$)、中心後回 (BA3, $z = 3.41$)、右後帯状回 (BA31, $z = 3.36$)。S/S < L/S : 右下側頭回 (BA20, $z = 4.12$)、左上頭頂小葉 (BA7, $z = 3.96$)、左下頭頂小葉 (BA40, $z = 3.52$)、小脳後葉 ($z = 3.42$)。S/S > L/L : 右後帯状回 (BA31, $z = 4.26$)、左中心後回 (BA5, $z = 3.43$)、左中前頭回 (BA6, $z = 3.42$)、左中心前回 (BA6, $z = 3.40$)、

右中心前回(BA6, $z=3.33$)、小脳扁桃($z=3.57$)。L/S>L/L: 中心前回(BA6, $z=3.49$)、中前頭回(BA6, $z=3.26$)であった。S/S>L/S、S/S>L/Sに共通していた領域は、右後帯状回、中心前回であった。

・ IBS の治療 outcome

6ヵ月後にSRを認めた患者は、60例中25例(42%)であった。全般改善ありの患者は27例(45%)であり、50%症状改善ありの患者は16例(27%)であった。SRを認めるも、全般改善なしの患者が25例中9例、50%症状改善なしの患者が13例存在した。調査開始時に症状が重症であった患者は、最も重症度スコアの改善が大きかった(軽症 -31 ± 17 点, 中等症 71 ± 21 点, 重症 117 ± 24 点)にも関わらず、最もSRを認めにくかった(軽症 55%, 中等症 42%, 重症 25%)。調査開始時の身体化スコア、抑うつスコアが高い患者ほど、SRを認めにくかった(それぞれ $p < 0.01$, Kendall's tau-b test)。保証度が50点未満の患者(18例)はそれ以上の患者(36例)に比較してSRを認めにくかった(22 vs. 53%, $p < 0.05$, χ^2 -test)。

D. 考察

機能性消化管障害は消化器症状が慢性に持続しながら、診察あるいは内視鏡をはじめとする臨床検査からは症状の原因となり得る器質的異常所見を認めない疾患であり、消化器診療において高頻度である。代表的な障害として、IBSとfunctional dyspepsiaがあ

る。IBSをはじめとする機能性消化管障害では、ストレスによる症状の増悪、あるいは精神疾患の合併頻度が高いことが報告されており、その病態に心理的因子が関与することが推測される。

機能性消化管障害における身体症状に心理社会的因子が影響を及ぼすメカニズム(脳→腸シグナル)、あるいは身体症状が心理・精神状態に影響を及ぼすメカニズム(腸→脳シグナル)を明らかにするために、中枢(脳)と消化管機能(腸)の両面からの、さらにその相互関連として脳腸関連の評価が行われてきた。しかしながら、その機序は未だ完全には解明されておらず、さらなる検討が必要である。

成人における慢性ストレス(特に労働ストレス)はうつを招くと考えられる。うつは代表的な陰性の情動である。最近の情動研究により、情動形成の根幹には内臓知覚をはじめとする身体の固有知覚があると考えられている。そこで、本研究では、内臓知覚の情動成分を規定する膝下部前帯状回領域の機能と構造に労働ストレスが悪影響を及ぼすという仮説を検証した。

本研究により、労働負荷の高い個体ほど、膝下部前帯状回(BA25)におけるrCBF活性が高いという関連が示された。作業関連要因のうち要求度の多さが、この領域の活性化をもっとも強く予測した。膝下部前帯状回は内臓刺激によって情動が惹起される経路において特に重要な領域であることが示され

つつある。またこの領域は、眼窩前頭皮質、視床下部および扁桃核から直接の繊維入力を受けており、情動とそれに伴う身体内臓反応を駆動する神経基盤と考えられている。先行研究において、認知ストレス刺激誘発の昇圧反応の個体差と膝周囲前帯状回領域におけるrCBF活性とが強い関連を示すことが報告されている。これらより、社会的ストレス負荷の個体差が情動の根幹をなす内臓知覚の脳内処理に大きな影響を及ぼす可能性が生じてきたと言える。

さらに労働負荷等の慢性ストレス要因は、成人における慢性ストレス、特に外傷的な回避不可能なストレス刺激は、脳内に永続的な変化をもたらす。動物の慢性ストレスモデルでは、共通して海馬機能の欠損および恐怖関連行動の増加などを引き起こす。これらの脳内ストレス処理回路は、海馬、扁桃体および前頭前野からなり、これらの部位における形態学的変化、加えてモノアミン

(monoamine) 系や CRH (corticotropin-releasing hormone) 系の長期的変化が確認されている。ヒトにおいても社会経済的な地位の低さと海馬および膝周囲前帯状回における灰白質体積の減少との関連が報告されている。本研究では、労働負荷の多さと膝下部前帯状回における灰白質体積の減少との関連が示された。社会的ストレスの多寡が膝下部前帯状回領域の成人後の成熟過程に影響を及ぼす可能性が示された。

今後さらに腸→脳信号および脳→腸信号

が内臓知覚の情動成分を規定する膝下部前帯状回の成熟差に及ぼす影響を社会脳科学的な手法を用いて検証することは、過敏性腸症候群を代表とするストレス関連疾患の早期治療および予防プログラムの開発に結びつけることが期待される。

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ている。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。刺激がない条件から刺激がある条件を比較し、有意に選択的 H1 受容体結合が阻害された部位を求めるリガンドアクトベーション法は、生体下での局所脳の神経伝達を測定する方法として優れている。PET の結果からは、頭頂連合野と辺縁系で内因性ヒスタミンが遊離することが示された。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。

今後、健常者とストレス関連疾患などの病的状態を比較し、基礎値の変化だけでなく、リガンドアクトベーション量を動的に比較することも可能である。その量に差異があることが判明すれば、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ことを実証できると考えられる。

executive function に含まれる set shift の際 WM は、短時間情報を維持し必要に応じて注意を分配しながら新しい情報と照らし

合わせる役割を持ち、適切な判断をする上で最も重要である。WAIS-R で把握した WM 得点と fMRI での脳賦活部位が男女異なっていたことは、神経回路に性差があることを示唆しているのかも知れない。先行文献では、prefrontal の WM 作用に dopamine D₁ レセプターの関与、striatum での WM と executive function の D₂ レセプターの関与を報告している。dopamin の脳内作用には、estrogen が深く関与し、活性度合に影響を与えるとの報告がある。

今後は、conjunction analysis で確認された両群の賦活部位が、executive function circuit に関与していることが確認されたことから、connectivity に関する性差について dynamic causal modeling の手法を用いてさらに分析を進めていく予定である。

本研究プロジェクトでは、PET による性差の検討とあわせて、神経性食欲不振症 (AN) におけるヒスタミン作動性神経系機能の関連を調べることを目標としていた。性差については、動物実験による報告は散見されるが、ヒスタミンは同じほ乳類でも種差が大きく、種によって分布様式にかなりの差がみられることがわかっており、ヒトを対象とした研究は非常に重要である。一方、正確な定量には動脈採血データが必要と一般的には考えられているが、被検者への侵襲を避けることができ、かつ信頼性高く測定できる方法の確立が期待されていた。その意味において、今回の LGAR 法の適用可能性が確認されたこ

とで、患者検査時の採血が省略でき、本研究プロジェクト推進上は非常に有意義であったといえる。本研究プロジェクトでは、[¹¹C]ドキセピンを用いた PET 研究に初めて本格的に LGAR 法を取り入れて測定を実施し、①女性の脳が男性よりも高いヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) 密度を持ち、②神経性食欲不振症患者では健常女性よりも BP が亢進していることを世界で初めて示すことに成功した。

本研究の結果、s/s 群が l allele をもつ群よりも強い後帯状回の賦活を示した。また、s/s と l/s との比較において、s/s 型は前帯状回の賦活がより強く見られた。前帯状回は認知や情動のプロセスに関連していると言われている。また後帯状回は、記憶や空間認識に関連している領域であり、とくに負の情動を記憶するプロセスとの関連があるといわれている。5-HTTLPR 遺伝子多型において、s allele は l allele に比べて低い転写活性やセロトニン再取り込み率であることが報告されている。セロトニンは縫線核から放出されて、脳の様々な部位へ投射されているため、セロトニンを regulate している遺伝子の間で脳賦活パターンの違いを発見することは合理的である。またそれにより、s/s 型において体内により多く放出されているセロトニンが内臓刺激に応じて前・後帯状回の賦活を引き起こしている可能性があると思われる。

本研究の結果から、IBS 治療におけるアウ

トカム評価を考える上で、IBS 患者の治療満足度は症状重症度だけでなく、心理社会的要因によっても左右されうることを考慮しなければならないことが示唆された。

E. 結論

バロスタットを用いた消化管刺激と PET および MRI を用いたニューロイメージングにより、慢性ストレス負荷の多寡と、膝下部前帯状回(BA25)における rCBF 活性ならびに灰白質の減少傾向との関連、変化する状況下での脳機能の性差が示唆された。これらの知見は IBS を代表とするストレス関連疾患の早期治療および予防プログラムの開発の一助になることが予想される。IBS を代表格とする心身症では、心理社会的要因ならびに医療従事者との関係性が治療成果に関係することも示唆された。また、PET を用いたヒト被験者研究のさらなる方法論的開発・改善がなされた。脳内ヒスタミン H1 受容体密度を信頼性高く推定できることが確認され、健常人における性差と AN 患者における脳内ヒスタミン H1 受容体密度の測定に成功した。内臓刺激を加えることで、体性感覚の認知や負の情動の処理に関与するとされる脳領域の活動に 5-HTTLPR 遺伝子多型による差異が認められた。この差異が脳内セロトニン神経活動の差異を介し、負の情動が引き起こされた時の痛み刺激や恐怖刺激に対する個体差を生む事が示唆された。

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. 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, J Clin Gastroenterol* 42: 1010-6, 2008.
2. Saito-Nakaya K, Hasegawa R, Nagura Y, Ito H, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks colonic hypersensitivity induced by a combination of inflammation and repetitive colorectal distension. *Neurogastroenterol Motil* 20: 1147-56, 2008.
3. Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahasi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 22. [Epub ahead of print]
4. Hamaguchi T, Fukudo S, Kanazawa M, Tomiie T, Shimizu K, Oyama M, Sakurai K.

Changes in salivary physiological stress markers induced by muscle stretching in patients with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* Nov 4;2:20, 2008.

5. Suzuki H, Watanabe S, Hamaguchi T, Mine H, Terui T, Kanazawa M, Oohisa N, Maruyama M, Yambe T, Itoh M, Fukudo S. Brain activation correlates with changes in heart rate and autonomic function during rectal distention. *Psychosom Med*, in press.

6. Yanai K, Dai H, Sakurai E, Watanabe T. The roles of histamine H1 receptors on cognition. *Inflamm Res* 57 Suppl 1:S39-40, 2008.

7. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, Hiwatashi N, Sasaki D. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 43: 1202-1211, 2008.

8. 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. *Br J Clin Pharmacol* 65: 811-821, 2008.

9. Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Masud MM, Watanuki S, Yanai K. Application of positron emission tomography to neuroimaging in sports sciences. *Methods* 45: 300-306, 2008.

10. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* 103: 2550-61, 2008.

11. 福土審. 消化管研究の最前線: 脳腸相関による消化管機能制御. *細胞工学* 27: 784-789, 2008

12. 福土審, 本郷道夫, 松枝啓 (監訳). *Rome III [日本語版] 機能性消化管障害*. 協和企画, 東京, pp1-656, 2008

E. 知的財産権の出願・登録情報

現時点では、知的財産権の出願・登録は行っていない。

II. 分担研究報告書

膝下部前帯状回の機能および構造に対する
腸-脳信号と心理社会的ストレスの影響

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

認知柔軟性の男女差：fMRI 研究

分担研究者 本郷 道夫

ポジトロン断層法(PET)を用いたヒトにおける
ヒスタミン神経機能測定のための定量法確立

分担研究者 田代 学

セロトニントランスポーター遺伝子多型と
ストレス感受性に関する研究

分担研究者 青木 正志

過敏性腸症候群患者のアウトカム評価に影響する
心身医学的要因の検討

分担研究者 金澤 素

膝下部前帯状回の機能および構造に対する 腸-脳信号と心理社会的ストレスの影響

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：金澤 素 東北大学大学院医学系研究科行動医学・助教
渡辺 諭史 東北大学大学院医学系研究科行動医学・助手
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
照井 隆宏 東北大学大学院医学系研究科行動医学
三根 浩敬 東北大学大学院医学系研究科行動医学
田代 学 東北大学サイクロトロン RI センター・准教授

研究要旨

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)は、ストレスによって症状が増悪する消化器病であり、代表的な心身症である。消化管への侵害刺激は前帯状回、扁桃体、島などを活性化する。この中でも膝下部前帯状回の活性化は、うつと不安の病態で報告されているものであり、内臓知覚と陰性情動が生成する共通の機序があるものと考えられる。本研究では、成人における慢性ストレスの多寡は、内臓刺激誘発の膝下部前帯状回領域における活性化と構造の変化を規定する一要因を形成するという仮説を検証した。

30名の成人ボランティア(22.8±3.3歳)を対象とし、日本語版職業内容尺度(JCQ)に回答させた。パロスタットバッグを直腸に挿入し、0 mmHg、20 mmHg、40 mmHgの伸展刺激を80秒間加えた。その間の局所脳血流量を三次元H₂¹⁵O-PET装置により測定した。灰白質の体積を三次元MRI装置により測定した。得られた脳画像をSPM2を用いてJCQ因子得点との相関を検出した。

Job strain得点(job demand/job control)と膝下部前帯状回(BA25)、外側眼窩前頭皮質(BA11)におけるrCBF活性とが有意に正の相関を示した(p<0.001, uncorrected)。膝下部前帯状回のrCBF活性は、特にjob demand得点と強い相関を示した(p<0.001, uncorrected)。Job strain得点(job demand/job control)は膝下部前帯状回(BA25)、precuneus(BA7)、左下部前頭皮質(BA47)の灰白質

体積と負の相関傾向を示した ($p < 0.01$, uncorrected)。

本研究により、内臓知覚の情動成分を規定する膝下部前帯状回領域の機能と構造に社会労働ストレスが悪影響を及ぼすという仮説が支持された。今後さらに腸→脳信号および脳→腸信号が内臓知覚の情動成分と膝下部前帯状回の成熟差に及ぼす影響を社会脳科学的な手法を用いて検証することにより、過敏性腸症候群を代表とするストレス関連疾患の早期治療および予防プログラムの開発に結びつけることを目標とする。

A. 研究目的

中枢におけるストレス反応性を規定する要因は多因子から成る。これまで、精神疾患、性格、薬物依存、遺伝子多型、性差、重度ストレスの既往などが検討されて来た。過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は、ストレスによって症状が増悪する消化器病であり、代表的な心身症である。IBS は先進諸国を中心に関心を集めつつあるストレス関連疾患である。IBS では、内臓知覚過敏をその代表的病態生理としている。これは末梢臓器すなわち消化管における感作のみならず、消化管から中枢に伝達された後の中枢における信号処理過程の異常によるものと目される。ここから、IBS では心理社会的ストレスのみならず、身体内部からの信号によるストレス、すなわち、interoceptive stress が重要であるという概念が生じて来た。

内臓ストレス (interoceptive stress) は、発生学的に古く、情動形成の根幹を成すと考えられる。従来、中枢にお

けるストレス反応性の検出に際しては、日常生活を模した認知課題が多く用いられて来た。これらの場合、刺激の入力臓器は頭部特殊感覚器あるいは体性感覚器であり、物理特性は比較的複雑である。一方、内臓刺激は、物理特性もその組成も単純である。これにより誘発される中枢ストレス反応は、情動の bottom-up 経路の抽出に適している。

主任研究者は、消化管のストレス反応の主要経路を明らかにすることを長期的主題として研究を推進し、国際的に高い評価を得て来た。これまでに、IBS におけるストレス反応性の亢進、corticotropin-releasing hormone (CRH) に対する IBS の脳腸における反応性の亢進、非特異的 CRH 受容体拮抗薬ならびに特異的 CRH-R1 受容体拮抗薬による IBS の病態改善を見出した。また、内臓刺激による中枢ストレス反応を大脳誘発電位ならびに positron emission tomography (PET) のそれぞれの方法で描出した。

一方、身体外部の社会的ストレスである労働ストレスが、成人後の最も主要な慢性ストレス因の一つとして挙げられる。Karasekら(1990)は、労働ストレスの要因として、仕事の難しさや仕事の期限などといった直接的な仕事に関する仕事の要求度 (job demand)、仕事を遂行する上で、知識・技術の使用や作業方法についての程度自分で決定できるかといった仕事の自由裁量度(decision latitude)をあげている。つまり要求される仕事の量や質の高さと仕事に対する自分の決定権やコントロール感との交互作用に依存してうつ・不安の罹患率が高くなると説明している。

本年度は、以下の仮説の真偽を検証した。成人における慢性ストレスの多寡は、内臓刺激誘発の膝下部前帯状回領域における活性化と構造の変化を規定する一要因を形成する。

B. 研究方法

(1) 対象

対象は成人被験者 30 名である。被験者の平均年齢は 22.8 ± 3.27 歳であり、全員が右利きであった。全員に対し、事前に医療面接と理学的診察を行い、器質的疾患を除外した。

倫理的配慮：本検査はヘルシンキ宣言ソウル修正に沿い、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。

(2) 方法

(a) 消化管刺激

検査前日は対象に大腸前処置用検査食(ボンコロ)を摂食させ、クエン酸マグネシウム、ピコスルファート、センノシド A&B を投与して大腸内容を除去した。

検査当日は、カテーテルに連結したバロスタット用ポリエチレンバッグを薬物無添加のゼリーで潤滑して直腸内に挿入し、伸縮性粘着テープで体壁に固定した。

カテーテル末端をバロスタット本体 Synectics Visceral Stimulator (Synectics Medical) に接続し、バロスタットに連動するコンピューターならびにソフトウェア(Polygram for Windows SVS module ; Synectics Medical)を用いてバッグ内圧を制御した。

消化管刺激として、バッグ内圧が 0mmHg (刺激なし)、20mmHg (弱い刺激)、40mmHg (中程度の刺激) の 3 つの強度の刺激を用いた。刺激はそれぞれ 2 分間行い、刺激順位は被験者ごとにランダムとした。

(b) Job Content Questionnaire (JCQ)

JCQ は慢性のストレスを評価する

尺度である。JCQ には 3 つの下位尺度、job demand、job control、social support がある。Job strain 得点は、job demand 得点を job control 得点で除した値とした。

(c) Positron Emission Tomography (PET)による局所脳血流量(rCBF)の測定

PET は東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターの PET 検査室にて行った。検査当日の 10:00 に左右の正中肘静脈に合成樹脂のカニューレを刺入し、生理食塩水を 1ml/min で点滴静注した。検査当日の 11:00 にベッド上に仰臥位で閉眼、薄暗、下肢軽度屈曲可で安静・無動・無言状態を保持させた。右の正中肘静脈からは自動注入器をコンピュータ上で操作し、cyclotron で合成された $H_2^{15}O$ 生理食塩水を直腸伸展刺激に合わせて静注した。核種静注後、SET2400W 型三次元 PET を用いて局所脳血流量 (rCBF) を測定した。

(d) 三次元 MRI による灰白質体積の測定

PET 検査へ参加した被験者の全脳の解剖画像を撮像した。撮像は、仙台星陵クリニックの MRI 検査室において、PET 検査の約 1 週間前までに行った。撮像パラメータは T1 強調 3D

spoiled gradient recalled (SPGR) 画像のコントラストを用いた。

(e) 分析

得られた脳画像は statistical parametric mapping software (SPM2; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) により分析した。

PET 画像：内臓刺激誘発 rCBF 活性のコントラスト画像(40 mmHg + 20 mmHg > 0 mmHg)を個人ごとに算出した次に、労働ストレスの多寡と内臓刺激誘発脳賦活との関連を検証するために、個々のコントラスト画像が SPM の multiple regression analysis モデルへ投入され、JCQ 得点および性別、年齢が共変量として投入された。

MRI 画像：Voxel-based morphometry (VBM)解析を用いて、灰白質、白質、脳脊髄液腔の各容積を分画し、評価した。次に、灰白質画像が SPM の multiple regression analysis モデルへ投入され、JCQ 得点および性別、年齢が共変量として投入された。

C. 結果

社会的ストレスの多寡と内臓刺激誘発 rCBF 活性化

Job strain 得点 (job demand/job control)と膝下部前帯状回 (BA25)、外側眼窩前頭皮質 (BA11) における rCBF 活性とが有意に正の相関した

($p < 0.001$, uncorrected, 図 1)。膝下部前帯状回の rCBF 活性は、特に job demand 得点と強い相関を示した ($p < 0.001$, uncorrected, 図 2)。

社会的ストレスの多寡と灰白質体積

Job strain 得点 (job demand/job control) は膝下部前帯状回 (BA25)、precuneus (BA7)、左下部前頭皮質 (BA47) の灰白質体積と負の相関傾向を示した ($p < 0.01$, uncorrected, 図 3)。ここで示された膝下部前帯状回の座標は、rCBF 活性の座標と類似の位置であった。

D. 考察

機能的消化管障害は消化器症状が慢性に持続しながら、診察あるいは内視鏡をはじめとする臨床検査からは症状の原因となり得る器質的異常所見を認めない疾患である。消化器診療において高頻度である。代表的な障害として、機能的胃腸症 (Functional dyspepsia)、過敏性腸症候群がある。過敏性腸症候群をはじめとする機能的消化管障害では、ストレスによる症状の増悪、あるいは精神疾患の合併頻度が高いことが報告されており、その病態に心理的因子が関与することが推測される。

機能的消化管障害における身体症

状に心理社会的因子が影響を及ぼすメカニズム (脳→腸シグナル)、あるいは身体症状が心理・精神状態に影響を及ぼすメカニズム (腸→脳シグナル) を明らかにするために、中枢 (脳) と消化管機能 (腸) の両面からの、さらにその相互関連として脳腸相関の評価が行われてきた。しかしながら、その機序は未だ完全には解明されておらず、さらなる検討が必要である。

一方、成人における慢性ストレス (特に労働ストレス) はうつを招くと考えられる。うつは代表的な陰性の情動である。最近の情動研究により、情動形成の根幹には内臓知覚をはじめとする身体の固有知覚があると考えられている。そこで、本研究では、内臓知覚の情動成分を規定する膝下部前帯状回領域の機能と構造に労働ストレスが悪影響を及ぼすという仮説を検証した。

本研究により、労働負荷の高い個体ほど、膝下部前帯状回 (BA25) における rCBF 活性が高いという関連が示された。作業関連要因のうち要求度の多さが、この領域の活性化をもっとも強く予測した。膝下部前帯状回は内臓刺激によって情動が惹起される経路において特に重要な領域であることが示されつつある。またこの領域は、眼窩前頭皮質、視床下部および扁桃核から直接の繊維入力を受けており、情