

2009 35013A

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 21 年度研究成果報告書

平成 22 (2010) 年 3 月

研究代表者 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	
	研究代表者	福土 審
II.	分担研究報告書	9
	過敏性腸症候群におけるSet Shift時の 脳の機能的結合の検討	
	研究代表者	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
	摂食障害の認知柔軟性：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腹痛重症度に関連する 心身医学的要因の検討	
	分担研究者	金澤 素
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	43
IV.	研究成果の刊行物・別刷	45
V.	研究組織名簿	125

# 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

研究代表者

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ترون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 講師

金澤 素 東北大学大学院医学系研究科行動医学 講師

### 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、心理形成の過程を検討した。**方法：**過敏性腸症候群の脳内プロセッシングを機能的磁気共鳴画像（fMRI）を用いて検証した。陽電子断層撮影法（PET）による脳ヒスタミンH1受容体画像を用いて心理ストレス時の変化を検証した。摂食障害の脳内神経処理過程をfMRIで分析した。受容体画像の日内変動を検出した。セロトニントランスポーター遺伝子多型とストレス病態の関連性を分析した。過敏性腸症候群患者の日常の内臓知覚を決定する要因を検索した。**結果：**過敏性腸症候群では健常者に比べて右背外側前頭前野の活動がルール変更時に有意に低く、左島皮質の活動が有意に高かった。PET脳画像上のH1受容体結合量は心理ストレスでは変化しなかった。神経性食欲不振症では、ルール変更課題実施中に右楔前部、右上前頭回、左被核、右中前頭回で有意に健常者よりも活動が低かった。脳ヒスタミンH1受容体結合は前帯状回でのみ午後よりも午前が高かった。セロトニントランスポーター遺伝子多型は腹部膨満感と失感情症に関連した。過敏性腸症候群の臨床的腹痛重症度は、特性不安ならびに検査中の腹痛閾値と有意な相関を示した。腹痛閾値は、高感度CRPと有意に相関した。**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。過敏性腸症候群では急な環境の変化に直面した時の脳内プロセッシングが異常であること、内臓知覚と脳ヒスタミンH1受容体画像に影響する因子、摂食障害における脳反応、セロトニントランスポーター遺伝子多型とストレス病態の関連性が明らかにされた。これらの要因から心身症を克服する方法の更なる展開が期待できる。

## 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相関の重要性が以下の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。本研究は心身症の病態を改善し、こころの健康を回復する新しいプログラム作りのための基盤形成を目的とする。

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。

- ・過敏性腸症候群患者と健常者では、高度で柔軟な対応を要する認知課題の負荷時に生じる局所脳活動、特に情動反応や認知の中心である前帯状回、背外側前頭前野などの活動が異な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）による脳ヒスタミンH1受容体画像を用い、心理的ストレスによりヒトの脳内ヒスタミンの遊離が起こるのではないかとという仮説を検証する。
- ・摂食障害患者では、認知柔軟性が要求される課題施行中に健常者と異なる脳活動を呈するという仮説を検証する。
- ・測定時刻により、受容体PET画像の結果が影響を受けるかどうかを確認する。
- ・セロトニントランスポーター遺伝子多型は、機能的疾患である過敏性腸症候群と関連があり、その消化器症状を左右し、心理傾向に関連するという仮説を検証する。
- ・過敏性腸症候群患者の主症状である腹痛の重症度は心理的要因ならびに消化管知覚過敏性により影響されるという仮説を検証する。

## B. 方法

### ・過敏性腸症候群の脳内プロセッシング

健常群30名、IBS群30名（いずれも男女各15名、年齢、教育歴が一致し、器質的疾患と精神疾患をもたない）を対象とした。ウィスコンシン・カードソーティングテスト

(WCST) を実施し、事象関連機能的 MRI (functional MRI ; fMRI) を撮像した。WCST は、状況変化に即応して適切に行動する能力を測定する神経心理学的検査であり、4枚の選択カードのなかから順次提示する課題カードと同じ分類に属するものを選択させる。色、形、数の一致のいずれかを正解ルールとし、被検者には正解ルールを知らせず正解か不正解かのみを告げ、正解が5回連続すると正解ルールは予告なく変更される。そのため、被検者はルール変更に気づき回答を変更する必要がある (set shift)。不正解を知らされたとき (negative feedback 時) の fMRI 画像を撮像し、画像解析および分析を実施した。脳内領域間結合の分析は、Dynamic causal modeling を用いて分析を行った。

#### ・PET を用いた脳ヒスタミン H1 受容体画像と心理的ストレス

健常成人男性被験者 10 名 ( 22.3±1.0 歳 ) を対象とした。PET と [<sup>11</sup>C] ドキセピンをを用いて H1 受容体機能画像を測定した。心理的ストレスとして 2 桁の加算を連続的に被験者に行わせた。トレーサーが脳全体に安定して分布した状態で測定を行うために、投与開始から 12 分後に計算を開始し、20 分間読み上げる計算問題を聞いて口頭で計算結果を答えてもらい 5 分間のインターバルを取るという過程を計 3 セット繰り返して行った。

#### ・摂食障害の認知柔軟性

対象は、精神的疾患既往のない健常男性

20 名、女性 20 名、AN は女性 20 名、男性 1 名で、うち制限型、過食排出型が 10 名である。Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を施行し、総正解数、保続エラー数、カテゴリ一達成数を比較した。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。

#### ・脳ヒスタミン H1 受容体画像と測定時刻

対象者は、健常成人男性被験者 6 名 ( 23.0 ±2.2 歳 ) である。午前と午後どちらも 85 分間安静閉眼状態を維持させた。放射性リガンドである [<sup>11</sup>C] ドキセピンの経静脈投与のち、ポジトロン放出断層法 (PET) を施行した。関心領域 (ROI) に基づいた H1R に対する [<sup>11</sup>C] ドキセピンの受容体結合能 (BP) の測定を行なった。

#### ・遺伝子多型の検索

一般ボランティア 304 例の末梢血 10ml から DNA を抽出し、PCR 法で標的部位を増幅し、電気泳動によってセロトニントランスポーター遺伝子多型を分析した。ストレス関連疾患と情動の表現型を過敏性腸症候群、うつ、不安、自覚ストレス、失感情症の程度で評価した。

#### ・過敏性腸症候群の腹痛重症度の要因

未治療でかつ精神身体合併症および腹部手術歴がなく、Rome II 診断基準を満たす IBS 35 例 (女性 23 例) を対象とした。IBS severity index 日本語版によって腹痛重症度を、SDS によって抑うつ症状を、STAI によ

って不安症状をそれぞれ評価した。バロスタットを用いて直腸伸展刺激に対する痛み閾値を測定した。安静時の血清高感度 CRP を測定した。

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

#### ・過敏性腸症候群の脳内プロセッシング

negative feedback 時に、両群に共通して賦活される脳部位は帯状回、背外側前頭前野、頭頂連合野、眼窩前頭皮質、尾状核であった。IBS 群では健常群に比べて右背外側前頭前野の活動が Set Shift 時に有意に低く、左島皮質の活動が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。各刺激時の局所脳血流変化を分析した結果、右背外側前頭前野 (34, 18, 26) の活動は健常群では set shift 時に最も高く、IBS 群では健常群ほどの上昇は認められなかった ( $p < 0.05$ )。両群間の交互作用が認められた (ANOVA,  $p < 0.05$ )。

#### ・PET を用いた脳ヒスタミン H1 受容体画

心理的ストレス負荷試験における暗算の課題成績について、正解率はセッション毎にわずかに上昇する傾向にあった。ストレス負荷による疲労が有意に上昇した。心理的ストレスにおける安静閉眼状態と計算状態の time activity curve を比較してみると、小

脳では 2 条件間で顕著な差がなかった。さらに、小脳以外の部位においても time activity curve の明瞭な違いはなかった。ヒスタミン H1 受容体の binding potential にもほとんど差が示されなかった。

#### ・摂食障害の認知柔軟性

女性 AN 群はカテゴリー達成数が健常男女群より有意に低く、正答率は健常女性群より低く、保続エラーに有意差はなかった。健常男女は、セットシフト時に、前頭前野、頭頂野、後頭野などで有意に高い脳活動を示した。AN 女性群の脳活動は前頭前野、頭頂野で不活発であった。AN 女性群が健常男性群、健常女性群より有意に活動の低い領域は、右楔前部、右上前頭回、左被核、右中前頭回であった。AN 女性群が健常男女群よりも有意に高い活動を示した領域はなかった。各領域で最も F 値の高かった点を中心とした関心領域の平均コントラスト値を比較すると、右楔前部における AN 男性症例のセットシフト時の脳活動は健常男女群、AN 女性群の 99.9% 信頼区間よりも低くなっており、一方右前頭極、左被核、右前頭眼野では、AN 男性症例の脳活動は健常男女群の 99.9% 信頼区間内で、AN 女性群の 99.9% 信頼区間より高かった。

#### ・脳ヒスタミン H1 受容体画像と測定時刻

午前と午後で行った再現性評価のための PET データの time activity curve を比較すると 2 条件間で顕著な差はなかった。午前と午後での BP の変化率 ( $\{ \text{午後の BP} / \text{午前の}$

BP - 1 } × 100 ) は上部前頭皮質右を除き午前の方が午後よりも BP が低くなっていたが、変動率は全体的に高く、ばらつきも大きくなる傾向にあった。午前と午後における BP の結果では前帯状回においてのみ午前の方が有意に BP が高かった。

#### ・ 遺伝子多型の検索

304 例中、5-HTTLPR の遺伝子多型の分布は、s/s 187 例 (61.4%)、s/l 92 例 (30.2%)、l/l 17 例 (5.9%) であった。また、非定型な長さの s /extra l 3 例 (0.9%)、l /extra l 5 例 (1.6%) を認めた。l/l 群において腹部膨満感を認める割合が有意に高かった

( $p < 0.05$ )。また、失感情症総スコア ( $p = 0.004$ )、失感情症・感情の同定困難 ( $p = 0.002$ )、失感情症・感情伝達困難 ( $p = 0.035$ ) がそれぞれ l/l 群で有意な高値を示した。

#### ・ 過敏性腸症候群の腹痛重症度の要因

腹痛重症度は、特性不安 ( $\rho = 0.45$ ,  $p < 0.01$ ) ならびにバロスタットで測定した腹痛閾値 ( $\rho = -0.46$ ,  $p < 0.01$ ) と有意な相関を示した。多変量回帰分析によっても両者は腹痛症状の独立した説明変数であることが確認された。一方、腹痛閾値は、高感度 CRP と有意な相関 ( $\rho = -0.39$ ,  $p = 0.02$ ) を示した。

#### D. 考察

過敏性腸症候群患者では、negative feedback 時の背外側前頭前野と島皮質の活

動、ならびに行動選択に関わるネットワーク活性が健常者と異なっていた。自身が選択した行動の結果が誤りであったとフィードバックされたときの脳活動の差は、過敏性腸症候群で生じる心理社会的ストレスに対する過敏性において中枢側の要因を形成することが示唆される。

心理的ストレス下の脳内ヒスタミンを測定した結果、今回立てた仮説である「心理的ストレスが脳内ヒスタミンの遊離を促す」は支持されなかった。このことは、前年度までの消化管伸展刺激による脳内ヒスタミン遊離所見とは対照的である。即ち、脳内ヒスタミン遊離という現象に限定すれば、消化管から中枢神経に至る信号の増強のほうが高次神経への刺激よりも強力であることが明らかになった。今後、刺激の種類による神経伝達物質の種類と遊離量の差異について検討を行う必要がある。

女性 AN 群は健常女性群よりも WCST の成績が有意に低かった。この時の fMRI の画像において、右楔前部、右上前頭回、右中前頭回、左被殻の機能低下が認められた。以上より、AN の認知柔軟性の低下の神経科学的基盤が示唆された。AN 男性症例の機能画像は AN 女性群とは異なるパターンを呈した。

繰り返し測定による疲労の影響などが完全には否定できないものの、HIR 画像では、2.1-11.5%程度の BP の差は日内変動の範囲内である可能性があることが示唆された。このように、今後のヒト受容体 PET 研究の基礎



となる所見が得られた。

5-HTTLPR の遺伝子多型は過敏性腸症候群には直接には関連しないことが明らかになった。しかし、5-HTTLPR は過敏性腸症候群の表現型の一つである腹部膨満感ならびにストレス関連疾患の危険因子である失感情症と関係することが示唆された。

過敏性腸症候群患者の腹痛重症度は不安ならびに直腸知覚過敏性に影響されうる。また、高感度 CRP が高い患者ほど内臓知覚過敏性を示しやすい。以上より、過敏性腸症候群の症状発現には中枢と末梢の両方の影響を受けていることが裏付けられた。

#### 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。過敏性腸症候群では急な環境の変化に直面した時の脳内プロセッシングが異常であること、内臓知覚と脳ヒスタミン H1 受容体画像に影響する因子、摂食障害における脳反応、セロトニントランスポーター遺伝子多型とストレス病態の関連性が明らかにされた。これらの要因から心身症を克服する方法の更なる展開が期待できる。

#### 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。

#### G. 業績

1. Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, Fukudo S. Effect of Autogenic Training on General Improvement in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]
2. 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*. 2010 May;22(5):512-9, e114-5. Epub 2009 Nov 10.
3. Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Fukudo S. Site-specific differences in central processing of visceral stimuli from the rectum and the descending colon in men. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Feb;22(2):173-80, e53. Epub 2009 Oct 13.
4. Suzuki H, Watanabe S, Hamaguchi T, Mine H, Terui T, Kanazawa M, Oohisa N, Maruyama M, Yambe T, Itoh M, Fukudo S. Brain activation associated with changes in heart rate, heart rate variability, and plasma catecholamines during rectal distention. *Psychosom Med*. 2009 Jul;71(6):619-26. Epub 2009 Jun 26.
5. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):946-51. Epub 2009 May 6.
6. 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.
7. Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J Neurol* Nov 28. [Epub ahead of print], 2009.
  8. Tashiro M, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Funaki Y, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Dose dependency of brain histamine H(1) receptor occupancy following oral administration of cetirizine hydrochloride measured using PET with [<sup>11</sup>C]doxepin. *Hum Psychopharmacol* 24: 540-548, 2009.
  9. Gondoh Y, Tashiro M, Itoh M, Masud MM, Sensui H, Watanuki S, Ishii K, Takekura H, Nagatomi R, Fujimoto T. Evaluation of individual skeletal muscle activity by glucose uptake during pedaling exercise at different workloads using positron emission tomography. *J Appl Physiol* 107: 599-604, 2009.
  10. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 24: 729-35, 2009.
  11. Kinoshita Y, Ashida K, Miwa H, Hongo M. The impact of lifestyle modification on the health-related quality of life of patients with reflux esophagitis receiving treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Gastroenterol* 104: 1106-1111, 2009.
  12. Suzuki N, Mizuno H, Nezu M, Takai Y, Misu T, Kuroda H, Aoki M, Nakashima I, Itoyama Y. Procalcitonin might help in discrimination between meningeal neuro-Behçet disease and bacterial meningitis. *Neurology* 72: 762-763, 2009.
  13. Fukudo S, Ozaki N, Watanabe S, Kano M, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Kanazawa M, Hongo M. Impact of serotonin-3 receptor gene polymorphism on brain activation by rectal distention in human. *Gastroenterology* 136 (Suppl 1): 1101, 2009.
  14. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. The Effects of Bifidobacterium breve On Gastrointestinal Symptoms, Cytokines, Fecal Microbiota and Organic Acids in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 136 (Suppl 1): 420, 2009.
  15. Kanazawa M, Palsson OS, Van Tilburg MA, Turner MJ, Thiwan SIM, Gangarosa LM, Chitkara DK, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. A history of sexual abuse and catastrophizing have an impact on IBS symptom severity that is unrelated to psychological distress. *Gastroenterology* 136 (Suppl 1): 763, 2009.

## II. 分担研究報告書

過敏性腸症候群における Set Shift 時の  
脳の機能的結合の検討

研究代表者 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

摂食障害の認知柔軟性：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腹痛重症度に関連する

心身医学的要因の検討

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

## 過敏性腸症候群におけるSet Shift時の

### 脳の機能的結合の検討

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：相澤 恵美子 東北大学大学院医学系研究科行動医学  
佐藤 康弘 東北大学病院心療内科・助教  
河内山 隆紀 ATR 脳活動イメージングセンター  
森下 城 東北大学大学院医学系研究科行動医学  
渡辺 諭 東北大学大学院医学系研究科 行動医学分野・  
非常勤講師  
鹿野 理子 東北大学大学院医学系研究科行動医学・助教  
金澤 素 東北大学大学院医学系研究科行動医学・講師  
本郷 道夫 東北大学病院総合診療部

#### 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。われわれは、IBS患者と健常者では、高度で柔軟な対応を要する認知課題の負荷時に生じる局所脳活動、特に情動反応や認知の中心である前帯状回、背外側前頭前野などの活動が異なるとの仮説を立てて検証を行った。健常群30名、IBS群30名を対象とした。ウィスコンシン・カードソーティングテスト(WCST)を実施し、事象関連機能的MRI(functional MRI; fMRI)を撮像した。被検者はルール変更気づき回答を変更する必要がある(set shift)。不正解を知らされたとき(negative feedback時)のfMRI画像を撮像し、画像解析を実施した。negative feedback時に、両群に共通して賦活される脳部位は帯状回、背外側前頭前野、頭頂連合野、眼窩前頭皮質、尾状核であった。IBS群では健常群に比べて右背外側前頭前野の活動がSet Shift時に有意に低く、左島皮質の活動が有意に高かった( $p < 0.01$ )。各刺

激時の局所脳血流変化を分析した結果、右背外側前頭前野 (34, 18, 26) の活動は健常群ではset shift時に最も高く、IBS群では健常群ほどの上昇は認められなかった ( $p < 0.05$ )。両群間の交互作用が認められた (ANOVA,  $p < 0.05$ )。IBS患者では、negative feedback時の背外側前頭前野と島皮質の活動、ならびに行動選択に関わるネットワーク活性が健常者と異なっていた。自身が選択した行動の結果が誤りであったとフィードバックされたときの脳活動の差は、IBSで生じる心理社会的ストレスに対する過敏性において中枢側の要因を形成することが示唆される。

#### A. 研究目的

ストレスは、心理社会的要因によって引き起こされる。応答の生成機構において、個人の脳内の認知的処理過程が適応的に機能しているか否かが重要な鍵となる。これまでのIBSの研究では、認知課題による脳活動の変化についての研究はあまりされてこなかった。

われわれは、IBS患者と健常者では、高度で柔軟な対応を要する認知課題の負荷時に生じる局所脳活動、特に情動反応や認知の中心である前帯状回、背外側前頭前野などの活動が異なるとの仮説を立てて検証を行った。

#### B. 方法

健常群30名、IBS群30名 (いずれも男女各15名、年齢、教育歴が一致し、器質的疾患と精神疾患をもたない) を対象とした。ウィスコンシン・カードソーティングテスト (WCST) を実施し、事象関連機能的MRI (functional MRI;

fMRI) を撮像した。WCSTは、状況変化に即応して適切に行動する能力を測定する神経心理学的検査であり、4枚の選択カードのなかから順次提示する課題カードと同じ分類に属するものを選択させる。色、形、数の一致のいずれかを正解ルールとし、被検者には正解ルールを知らせず正解か不正解かのみを告げ、正解が5回連続すると正解ルールは予告なく変更される。そのため、被検者はルール変更に気づき回答を変更する必要がある (set shift)。不正解を知らされたとき (negative feedback時) のfMRI画像を撮像し、画像解析および分析を実施した。脳内領域間結合の分析は、Dynamic causal modelingを用いて分析を行った。

#### C. 結果

(1) WCSTの行動成績: WCSTでの正解数とカテゴリ達成数に群間差はなかったが、IBS群ではネルソン型保続

エラー数とセットの維持困難 (difficulties of maintaining set ; DMS) が有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

(2) 脳活動部位 : negative feedback 時に、両群に共通して賦活される脳部位は帯状回、背外側前頭前野、頭頂連合野、眼窩前頭皮質、尾状核であった。IBS群では健常群に比べて右背外側前頭前野 (Fig. 1) の活動が Set Shift 時に有意に低く、左島皮質 (Fig. 2) の活動が有意に高かった (uncorrected,  $p < 0.01$ )。

各刺激時の局所脳血流変化を分析した結果、右背外側前頭前野 (34, 18, 26) の活動は健常群では set shift 時に最も高く、IBS群では健常群ほどの上昇は認められなかった ( $p < 0.05$ )。両群間の交互作用が認められた (ANOVA,  $p < 0.05$ )。

(3) DCMによる機能的結合解析 : 健常群とIBS群の機能的結合性の違いを解明するために dynamic causal modeling (DCM) による解析を行った結果、IBS群では右前帯状回から前補足運動野の結合 (Fig. 3) において、健常群に比し有意な低下 (Bonferroni correct  $p = 0.012$ ) が認められた。

#### D. 考 察

ネルソン型保続エラー数は直前の誤った回答への固執や以前の反応抑制の問題を示し、DMSは連続正解を達

成せずに途中で分類カテゴリーを見失う程度を示す指標である。IBSではこれらの認知柔軟性が乏しいことが判明した。右背外側前頭前野は実行機能、ワーキングメモリー、注意の配分に関与しており、活動低下によって運動動作のプログラミングや適切な情報の統合、即時記憶の再生が困難になると推測されている。右背外側前頭前野の機能低下は set shift 時の適応能力を低下させ、変化の激しい環境では混乱をきたし適切な行動が困難になるとされている。また、後部島皮質は Lamina I から視床下部を経て内臓知覚入力を得る部位である。前帯状回から前補足運動野への結合における機能は、注意、モニタリング、エラーの検出に関与している。IBSでは内臓刺激時の右背外側前頭前野の相対的機能低下と島皮質の機能亢進が報告されており、今回の結果と一致する。また、IBSにおける set shift 誤答時の脳の反応差は、WCSTで認められたネルソン型保続エラー数やDMS高値の源流を形成しているものと推測される。

#### E. 結 論

IBS患者では、negative feedback 時の背外側前頭前野と島皮質の活動、ならびに行動選択に関わるネットワーク活性が健常者と異なっていた。自身が選択した行動の結果が誤りであっ

たとフィードバックされたときの脳活動の差は、IBSで生じる心理社会的ストレスに対する過敏性において中枢側の要因を形成することが示唆される。

#### F. 健康危険情報

本研究による健康危険情報は無い。

#### G 研究発表

1. Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, Endo Y, Nakaya N, Hongo M, Fukudo S. Effect of Autogenic Training on General Improvement in Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]

2. 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*. 2010 May;22(5):512-9, e114-5. Epub 2009 Nov 10.

3. Kanazawa M, Hamaguchi T, Watanabe S, Terui T, Mine H, Kano M, Fukudo S. Site-specific differences in central processing of visceral stimuli

from the rectum and the descending colon in men. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Feb;22(2):173-80, e53. Epub 2009 Oct 13.

4. Suzuki H, Watanabe S, Hamaguchi T, Mine H, Terui T, Kanazawa M, Oohisa N, Maruyama M, Yambe T, Itoh M, Fukudo S. Brain activation associated with changes in heart rate, heart rate variability, and plasma catecholamines during rectal distention. *Psychosom Med*. 2009 Jul;71(6):619-26. Epub 2009 Jun 26.

5. Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Hongo M, Itoyama Y, Yanai K, Tashiro M, Aoki M. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):946-51. Epub 2009 May 6.

#### H. 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。

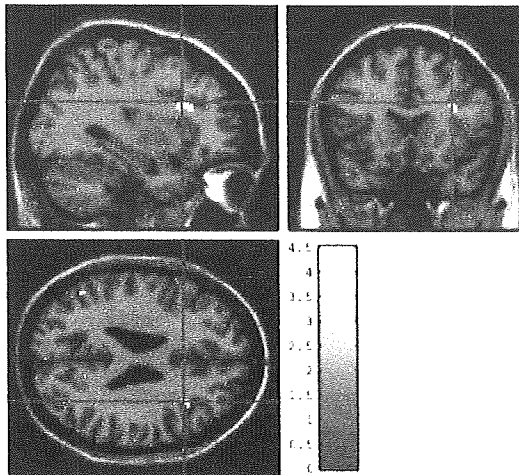


Fig. 1 IBSにおけるWCST時の脳活動  
背外側前頭前野の賦活化が健常者より減弱している。

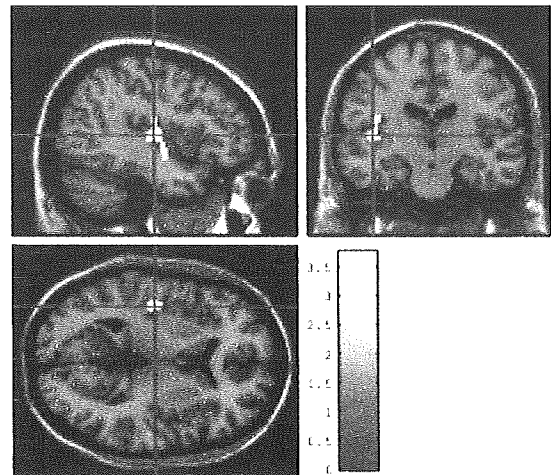
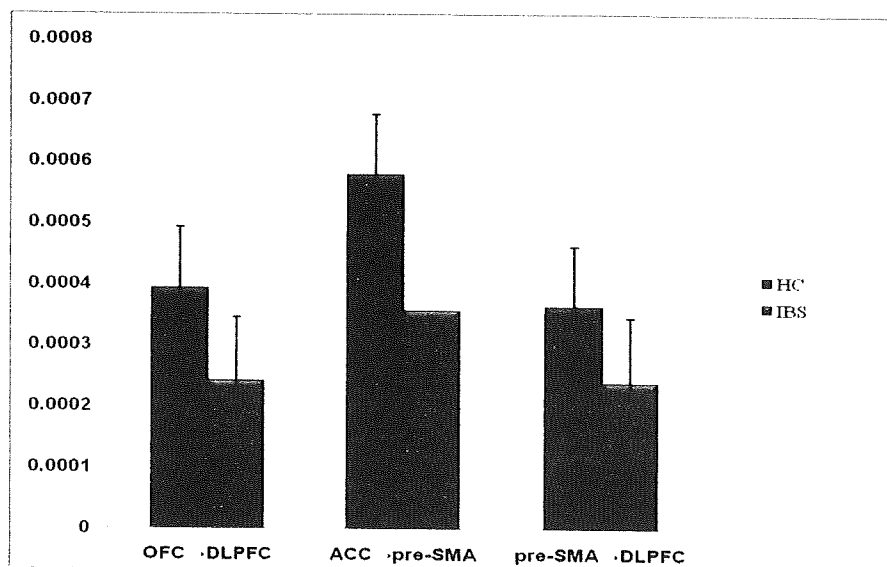


Fig. 2 IBSにおけるWCST時の脳活動  
島皮質の賦活化が健常者より亢進している。

Fig. 3 DCM解析によるIBSにおける領域間結合の異常





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: 渋谷 勝彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学  
田代 学 東北大学サイクロトン RI センター 准教授  
岡村 信行 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学 講師  
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、けいれんなど多くの神経機能に関与している。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可能性が高い。しかし、それを証明するためには、ヒト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 $[^{11}\text{C}]$  ヨウ化メチル合成法を行った。 $[^{11}\text{C}]\text{O}_2$  をトラップしたあと $[^{11}\text{C}]\text{H}_4$  に還元し、ヨウ素(I<sub>2</sub>)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 $[^{11}\text{C}]$ ドキセピン自動合成を行うとともに、PET とを用いてヒト脳の H1 受容体を測定した。計算による心理ストレスの有無で選択的 H1 受容体リガンド $[^{11}\text{C}]$ -ドキセピン-H1 受容体結合阻害脳部位（内因性ヒスタミン放出部位）を比較すると、皮質を中心に僅かな減少所見が得られたものの、有意ではなかった。前年度に続いて PET を用いたヒト研究の方法論的開発・改善を行った。これまでの成果から、ストレスにヒスタミン神経系は関係しているが、刺激種類に依存するものと考えられ、今後の更なる検討が重要である。

### A. 目的

ヒスタミン（分子式  $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3$  N, 分子量 111.4）はアレルギー反応、炎症など体内で重要な役割を果たすオータコイドのひとつである。これは、主に血球細胞の一分画である肥満細胞、好塩基球などで作られており、必須アミ

ノ酸である L-ヒスチジン（分子式  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ , 分子量 155.15）がヒスチジン脱酸素酵素（HDC : histidine decarboxylase）の働きによって起こる酸化脱炭酸反応によって合成される生体アミンである。ヒスタミンは約 1 世紀前に Henry Dale 卿と彼の共

同研究者によって発見された。ヒスタミンは腸の平滑筋の収縮や血管収縮などの生物学的活動を引き起こし、また、抗原により肥満細胞から遊離し、アレルギー反応の原因となる。さらに胃酸の分泌量を調整する。ヒスタミン神経細胞が後部視床下部の結節乳頭核 (tuberomammillary nucleus) に局在し、そこから全大脳皮質に投射されている。

H1受容体に特異的に結合する [ $^{11}\text{C}$ ]-doxepinなどの標識薬剤を利用することにより、マウスやヒトの死後脳などでしか出来なかった脳内H1受容体の研究が非侵襲的にヒトで行なえるようになった。脳内ヒスタミン遊離量もストレスによって増加するのではないかと推測した。実際にラットによる実験ではフットショックによる身体的ストレス(痛み)を与えたところ、脳内ヒスタミンが増加するという研究報告がある。しかし、現在のところヒトでの臨床研究の報告はない。そこで今回、心理的ストレスによりヒトの脳内ヒスタミンの遊離が起こるのではないかという仮説を立てた。そして、PETを用いて安静閉眼時とストレス負荷時のヒスタミン遊離量を測定した。

## B. 方法

### (1) 対象

アルコール依存症、薬物依存症および薬物アレルギー歴のない健常成人男性被験者10名(22.3 $\pm$ 1.0歳)を対象とした。

心理的ストレスによる脳内ヒスタミン遊離量測定を受ける被験者は検査前日からタバコ、アルコール、カフェイン類、グレープフルーツ及びグレープフルーツ含有食品(ジュースも含む)の摂取及びその他薬物の服用を避

けるように指示した。そして、被験者に対して研究の趣旨及び内容について事前に説明を行い、試験参加に対する同意の意思を書面により確認した。なお、本研究は東北大学大学院医学系研究科および大学病院の倫理委員会の承認を受けており、また、ヘルシンキ宣言の規定に基づいて実施した。

### (2) 研究デザイン

まず、安静閉眼状態(rest)におけるPET撮像を行った。このとき、被験者には85分間安静閉眼状態を維持してもらった。次に心理的ストレス負荷テスト時のPET撮像を行った。この時、心理的ストレスとして2桁の加算を連続的に被験者に行わせた。トレーサーが脳全体に安定して分布した状態で測定を行うために、投与開始から12分後に計算を開始しており、20分間読み上げる計算問題を聞いて口頭で計算結果を答えてもらい5分間のインターバルを取るという過程を計3セット繰り返して行い、3セット目の計算終了後に3分間のインターバルで測定を終了した。その時の解答は記録して後に採点を行った。さらに、被験者の主観的な感覚を調べるために撮影前(pre)、インターバル1(int1)、インターバル2(int2)、インターバル3(int3)、撮影終了後(post)にline analog rating scale(LARS)に答えてもらった。これは安静閉眼時でも同様の間隔で行っている。さらに順序効果による影響を無くすために、被験者ごとに測定順序を変えて行った。

### (3) Line analogue rating scale (LARS)

Line analogue rating scale (LARS)はもともと向精神薬の主観的な効果を測定するために用いられた方法である。測定項目としては、不安、疲労、嬉しい、リラックス、眠気、めまい、

ぎこちない、気が張る、元気、悲しい、憂鬱の11項目を測定する。通常状態を0とし、被験者が感じているそれぞれの項目の状態を-50から50までの範囲で答える。

#### (4) 標識薬剤とPET

標識薬剤として $[^{11}\text{C}]$ doxepinを用いた。これはヒスタミンH1受容体結合能を有する $[^{11}\text{C}]$ doxepinは三環系の抗うつ薬であるdoxepin ( $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$ )に $[^{11}\text{C}]$ メチルトリフレートによるループ合成法を用いて、炭素同位体 $[^{11}\text{C}]$ で標識したものである。doxepinはヒト及び各種動物の脳組織を用いたin vitro結合試験で2種類の飽和性の結合部位、即ち高親和性及び低親和性の結合部位に結合し、高親和性結合部位がH1受容体であることが示されている。

今回、使用したPET装置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スキャナーSET2400W(島津製作所)である。SET2400Wスキャナーでは同時に63断面のスキャンを行い、平面空間分解能は半値全幅 (full wide at half-maximum; FWHM) 4 mm (transaxial) および4.5 mm (axial) である。そして、PET計測前に本スキャンデータ補正に用いる $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ を線源としたトランスミッションスキャンを行った。

被験者にはPET検査の間、PETスキャナーのガントリーに仰臥位の姿勢をとらせ、標識薬剤を注入するためのカテーテルを右上上腕静脈に挿入した。既報の方法に準じて合成された $[^{11}\text{C}]$ doxepinを被験者の右腕上腕静脈に挿入したカテーテルを通して $119.8 \pm 10.5$  MBqの薬剤を静脈内投与と同時にPETスキャンを開始した。撮影は3Dモードのダイナミック撮影で行いその時の撮影プロトコルは、30 sec  $\times$  5

フレーム、60 sec  $\times$  5フレーム、50 sec  $\times$  5フレーム、300 sec  $\times$  13フレームとし、全28フレームで85分間、計時的に脳内の放射能カウント(count per second : cps)として計測した。

#### (5) MRI撮影

心理的負荷テスト及び再現性評価を行った被験者にはPET撮影とともにMRI検査も受けてもらった。MRIによって得られた画像(MR画像)は解剖学的な情報が明確でないPETのような機能画像を解析するとき明確な解剖学的な位置を定義するために有用である。今回、使用したMRスキャナーは星陵クリニック(仙台)の1.5-T MRスキャナー HiSpeed ver. 9.1(GE社)により撮影を行った。HiSpeed, ver. 9.1はTRは50 ms、TE 2.4 ms、フリップ角 $45^\circ$ 、マトリックスサイズは $256 \times 256$ そして空間分解能はx, y, z軸でそれぞれ0.86, 0.86, 20 mm とする。

#### (6) 画像解析

PET画像は、85分間という長時間にわたるダイナミック撮影のため、被験者の脳の位置がフレーム間で微妙に違っている場合がある。そのため正確な解析を行うにはフレーム間でのズレを補正する必要がある(motion correction)。この補正にはStatistical Parametric Mapping 2 (SPM2) ソフトウェア(Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, UK)を用いてフレーム間の位置合わせ(realignment)を行った。さらに、解析のため機能画像であるPET画像に形態画像であるMR画像の重ね合わせ(coregistration)も同ソフトにより行った。そしてDr. View (AJS株式会社)により、重ね合わせたMR画像を参照して、正確にPET画像に関心領域(region of

interest : ROI) を置いた。今回、ROI を置いた脳部位としてはH1受容体がほとんど存在しないとされる小脳、H1受容体が豊富とされる前帯状回、後部帯状回、左右の上前頭皮質、左右の下前頭皮質、左右側頭皮質である。それぞれの部位の放射能カウントを元め、standard uptake value (SUV)補正を行い、それぞれの部位のtime activity curve (TAC)を作成した。このとき、以下の公式でSUVを求めた。

$$SUV = \frac{CPS \times BW}{mCi \times CF}$$

ここで、CPSは1秒間の放射能カウント、BWは体重 (Kg)、mCiは投与放射能、CFはPET装置特有のキャリブレーション・ファクターである。心理的ストレス時のvoxel-by-voxel解析により、統計的有意差が生じる脳部位の検出を行った。

統計解析にはSPSS16 ( SPSS Japan Inc)を用い、安静閉眼時と計算課題時のBP及び主観的感覚の検定はノンパラメトリック法の符号検定で行った。この時、統計検定の閾値は $p < 0.05$ に設定した。

### C. 結果

心理的ストレス負荷試験における暗算の課題成績について、正解率はセッション毎にわずかに上昇する傾向にあった。一方、正解数はセッション2以降では減少する傾向にあった。そして、正解数および正解率ともに大きなばらつきがあることが、比較的高いS. E. Mの値から示唆された。

次に主観的感覚の結果を図1に示す。示しているグラフは11種類の測定項目の中でも今回の実験と密接な関連があると考えられる「疲労」、「元気」、

「眠気」、「気が張る」の4種類の結果である。まず「疲労」については、int2から計算課題遂行中にスコアが上昇する傾向にあり、int3では有意に上昇していた。「元気」については、有意差は認められなかったが、計算課題遂行中にむしろ低下する傾向にあった。

「眠気」のスコアは計算課題遂行時と比較して安静閉眼時では高い値を示し、特にint1では有意に高い値を示した。「気が張る」についても有意差はなかったが計算遂行時には安静閉眼時と比較して高くなることがわかった。その他の結果として「悲しい」、「めまい」、「不安」、「嬉しい」、「ごちない」、「憂鬱」においては安静閉眼時と計算課題遂行時で大きな差はなかった。しかし、当然のことながら「リラックス」については安静閉眼時の方が計算課題のよりも全体的に高かった。

心理的ストレスにおける安静閉眼状態と計算状態のTAC (図2) を比較してみると小脳において、2条件間で顕著な差がなかった。さらに、小脳以外の部位においてもTACの明瞭な違いは観察されなかった。安静閉眼状態と計算課題遂行時のBPの結果を図3に示す。今回の結果から、測定した脳領域で安静閉眼時と計算課題遂行時を比較した結果BPにほとんど差が示されなかった。そして、安静閉眼時と計算課題遂行時の変化率( {計算課題遂行時のBP /安静閉眼時のBP - 1 } × 100 )も計算課題遂行時と安静閉眼状態ではあまり大きく変動しなかった。

### D. 考察

心理的ストレス負荷実験における心理的ストレス負荷実験による計算課題の結果を見ると、全体的に正解率が90%付近と高く、回答数も150問以