

suicidality except for suicide attempt 5 years later. No ageXpain interactions were significant, but genderXpain was significant for suicide attempt 5 years later (OR=0.27 for girls vs boys, 95%CI 0.1-0.6). In boys abdominal pain and suicide attempt 5 years later were associated (OR=3.1; 95%CI 1.4-7.1) after controlling for depression but not in girls (OR=.97; 95%CI .6-1.7). **Conclusions:** Chronic pain in adolescents is associated with increased suicidality 1 year later independently of depression. In addition adolescent boys who suffer from chronic abdominal pain are at increased risk for suicide attempt in early adulthood. These data suggest the need for increased screening and treatment for suicidality and depression for adolescent pain patients. [Funded by P01-HD31921 NICHD, with cooperative funding from 17 other agencies and R24 DK067674.]

Logistic regression analyses predicting suicidality by chronic abdominal pain

	Suicide Ideation OR (95% CI)		Suicide Attempt OR (95% CI)	
	1 yr later	5 yr later	1 yr later	5 yr later
Chronic abdominal pain	1.9 (1.6-2.2)	1.7 (1.3-2.0)	2.3 (1.8-3.0)	1.9 (1.3-3.0)
Chronic abdominal pain after controlling for depression	1.3 (1.1-1.6)	1.3 (1.0-1.7)	1.4 (1.1-1.9)	1.5 (0.9-2.4)

762

Symptom Attitudes and Beliefs Predict Severity and Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome and Partially Mediate the Effect of Depression On Quality of Life

Elizabeth J. Videlock, Bruce D. Naliboff, Emeran A. Mayer, Lin Chang

INTRODUCTION: Quality of life is impacted by irritable bowel syndrome (IBS) and is influenced by depression. Illness beliefs are important targets of psychological treatments of somatic syndromes. There is evidence that, similar to depression, the effectiveness of cognitive behavioral therapy in irritable bowel syndrome (IBS) is related to strengthening of prefrontal inhibition of limbic circuits, associated with improved cognitions (Goldapple, Arch Gen Psychiatry. 2004; Lackner, Beh Res and Ther. 2006). **AIMS:** 1) Determine which symptom beliefs are most related to IBS outcomes, 2) Determine if beliefs mediate effects of depression on outcomes, 3) Evaluate the utility of the Survey of Symptom Attitudes (SOSA), a modified version of the well-validated Survey of Pain Attitudes (SOPA, Jensen, 1987) where "gastrointestinal symptoms" replaces the word "pain" in IBS. **ETHODS:** The SOSA includes 7 scales that assess GI symptom beliefs: control over symptoms, disability, symptoms signify harm, emotion influences symptoms, medication use, others should respond solicitously to symptom behaviors (solitude), and a medical cure exists for symptoms. Questionnaires measured: global and lower abdominal pain severity (0-20 scales), generic QOL, IBS-related QOL, and depression (HAD). SOSA scales were entered into regression model stepwise following entry of age and sex. **RESULTS:** Subjects were 182 Rome+ IBS patients (122 F, 60 M). SOSA scores were not affected by sex or bowel habit subtype. Disability was the best predictor of severity and QOL (Table), and it appears to partially mediate the effect of depression on QOL. When disability is included with depression as a predictor of QOL, the variance explained by the model increases (27.4→47.8%), but the contribution of depression decreases (beta:-0.51→-0.27). p<0.05 for all effects and model fits. **CONCLUSION:** Beliefs that symptoms cause disability were most strongly associated with severity and QOL in IBS, and appear to partially mediate the effect of depression on QOL. These findings may help explain why CBT, gut-directed hypnosis and other psychological treatments designed to alter cognitions about symptoms, are effective in improving QOL in IBS. More importantly, identifying maladaptive cognitions related to IBS severity and QOL may help to increase the efficacy of CBT. Supported by P50 DK64539, and R24 AT002681.

Outcomes	SOSA predictors standardized coefficient (p)	R ² (x100)	Sample Questionnaire Items
IBS symptom severity	Disability beta = 0.36 (<0.001)	25.9	Disability: "If my symptoms continue at their current level, I will be unable to work" Harm: "The symptoms I usually experience are a sign that damage is being done." Medical Cure: "When I find the right doctor, he or she will know how to reduce my symptoms." Emotion: "Stress in my life increases my symptoms."
	Harm beta = 0.22 (0.004)		
	Medical Cure beta = 0.15 (0.037)		
PCS	Disability beta = 0.62 (<0.001)	38.9	
MCS	Emotion beta = 0.35 (<0.001)	18.9	
	Disability beta = 0.21 (0.004)		
QOL IBS	Disability beta = 0.62 (<0.005)	39.6	
Lower GI Pain	Disability beta = 0.30 (<0.005)	16.6	
	Harm beta = 0.21 (0.007)		

763

A History of Sexual Abuse and Catastrophizing Have An Impact On IBS Symptom Severity That Is Unrelated to Psychological Distress

Motoyori Kanazawa, Olafur S. Palsson, Miranda A. Van Tilburg, Marsha J. Turner, Syed Ismail M. Thawan, Lisa M. Gangarosa, Denesh K. Chitkara, Shin Fukudo, Douglas A. Drossman, William E. Whitehead

IBS symptom severity is significantly associated with visceral pain hypersensitivity and comorbid psychological distress (e.g. somatization, anxiety and depression). Patients with IBS are also more likely than control subjects to report a history of sexual abuse and maladaptive coping in the form of catastrophizing. It has been assumed that the impact of sexual abuse on IBS symptom severity is mediated through psychological distress. The aim

of this study was to determine whether abuse history and catastrophizing contribute to IBS symptom severity and whether the relationship is mediated by psychological distress. **Methods:** Subjects were 109 female IBS patients (mean age, 35 years). The IBS Symptom Severity Scale (IBS-SS), which includes questions on the frequency and intensity of abdominal pain, frequency of distention, dissatisfaction with bowel habits, and interference with daily activities, was the dependent measure in a regression analysis. Independent variables were severe sexual abuse (self report of rape), the catastrophizing scale of the Coping Strategies Questionnaire, and the Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18) summary score and subscales for somatization, anxiety and depression. Colonic pain threshold was assessed by barostat. **Results:** Women who reported having been raped (n=30) had significantly higher scores for overall IBS symptom severity (p<0.05) and abdominal bloating (p<0.01), and they trended to have more intense abdominal pain (p=0.07). Abuse history was not correlated with the colonic pain threshold, the catastrophizing scale, or any subscales on the BSI-18. Multiple regression analyses revealed that a significant amount of variance in the overall score on the IBS-SS was explained by these variables (R²=0.34, p<0.001); pain threshold (β=-0.34, p<0.001), abuse history (β=0.16, p<0.05), catastrophizing (β=0.28, p=0.001) and the somatization subscale of the BSI-18 (β=0.19, p<0.05). **Conclusions:** Severe sexual abuse and maladaptive coping contribute significantly and independently to IBS symptom severity. Surprisingly, the contribution of abuse history appears not to be mediated by psychological distress as measured by the BSI-18 or by catastrophizing. The mechanisms linking abuse history to IBS symptom severity are unknown.

764

Causal Relationship Between Loss of β-Spectrin (ELF), Its TGF-β Signaling Adaptor Function and a Hereditary Human Gastrointestinal Cancer Syndrome: Beckwith Wiedemann Syndrome (BWS)

Zhixing Yao, Wilma S. Jogunoori, Geeta Upadhyay, Wenguo Yao, Bibhuti Mishra, Lopa Mishra

Hereditary cancer syndromes provide powerful insights into common forms of cancer. They lead to further understanding of the somatic mutations present in sporadic cancers, as well as the function of cell signaling pathways. The β-Spectrin and adaptor protein ELF (Embryonic Liver Fodrin) is a potent regulator of tumorigenesis through its ability to affect TGF-β tumor suppressor function, specifically Smad3 and Smad4 signaling. We show that *elf*^{-/-} and *elf*^{-/-}/*Smad3*^{-/-} mice (C57 B6) spontaneously develop multiple cancers and a nearly identical phenotype observed in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). BWS is a hereditary cancer overgrowth syndrome and epigenetic disorder that remains poorly understood in the majority of cases, and is associated with an 800-fold increased risk of embryonal neoplasms of childhood that include Wilms' tumors, hepatoblastomas, pancreatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, and adrenocortical carcinomas. **Results** show that: 1) an *elf*^{-/-} and *elf*^{-/-}/*Smad3*^{-/-} mice develop the abnormal ear folds, visceromegaly, adrenal cytomegaly and multiple cancers including liver and metastatic pancreatic cancers observed in patients with BWS. 2) Loss of ELF, but not Smad3 or p53 RNA is observed in *elf*^{-/-}, *elf*^{-/-}/*Smad3*^{-/-} tumors, BWS tissues, BWS cancers and cell lines. 3) Exogenous ELF rescues TGF-β signaling correcting aberrant Smad3 localization, and TGF-β target gene activation in BWS cell lines. 4) ELF-TGF-β signaling is required for suppression of IGF2 signaling, suggesting that the increased expression of IGF2 observed in BWS may be secondary to loss of ELF, and not the causal event in BWS. 5) In 6 of 7 human BWS cell lines and liver, kidney and tongue tissue, MS PCR and bisulphite sequencing consistently demonstrate loss of ELF through DNA methylation of the ELF promoter irrespective of IGF2 LOI status; 6) 5'-aza-2'-deoxycytidine, an inhibitor of DNA methylation, reactivates Elf gene expression in BWS cell lines. **Conclusions:** Our results suggest that epigenetic regulation of the TGF-β pathway results in the loss of ELF and its crucial Smad3 adaptor function. The loss of the β-Spectrin, non-PH domain's spectrin ELF, is causally related to the genesis and progression of human BWS. In addition, *elf*^{-/-} and *elf*^{-/-}/*Smad3*^{-/-} mice provide an important animal model for BWS, as well as to give crucial insight into sporadic lethal cancers such as hepatocellular and metastatic pancreatic cancers observed in the mice and BWS patients.

765

Sprouty-2 Is Up-Regulated in Human Colon Cancers and Functions As An Oncogene: Role of C-MET

Cory Holgren, Urszula Dougherty, Francis Edwin, Dario Cerasi, Ieva Taylor, Alessandro Fichera, Marc Bissonnette, Sharad Khare

Background: Studies in *Drosophila melanogaster* showed that Sprouty negatively regulates receptor tyrosine kinase (RTK) signals by inhibiting Ras/ERK pathways. Sprouty is down regulated and appears to function as a tumor suppressor in breast, prostate and liver cancers. The role of Sprouty in colonic neoplasia is unclear, however, since activating K-ras mutations occur frequently in these tumors. Such mutations could potentially block Sprouty inhibition of K-ras signals. We, therefore, examined Sprouty expression in human colon cancers and assessed Sprouty-induced changes in the growth phenotype of K-ras mutant colon cancer cells. **Methods:** Sprouty and c-Met expression in human colon cancers and adjacent colonic mucosa were assessed by Western blotting. HCT116 human colon cancer cells with mutant K-ras were stably transfected with the full-length Sprouty-2 gene under the CMV promoter. Empty vector (EV) and Sprouty transfectants were stimulated with hepatocyte growth factor (HGF) and cell proliferation (WST-1), cell cycle distribution (FACS) and cell migration (Boyden chamber) were assessed. Xenografts of Sprouty transfectants or EV cells were established in nu/nu mice. Surgical orthotopic tumor implantation was used to assess the potential of transfectants to metastasize to liver and lungs that were detected by H&E staining. We assessed cell proliferation (Ki67), apoptosis (cleaved caspase-3) and angiogenesis (nestin-1) in tumor xenografts by immunostaining. **Results:** Sprouty-2 was significantly upregulated in > 80% human colonic adenocarcinomas compared to adjacent mucosa (p<0.05). Strikingly, the c-Met receptor was also up-regulated in tumors with increased Sprouty-2. Three poorly differentiated adenocarcinomas with lymphatic or vascular invasion demonstrated >10 fold increases in c-Met and Sprouty. Compared to EV, Sprouty transfectants demonstrated strong up-regulation of c-Met that was functional as HGF stimulated cell proliferation (130% of EV p<0.05), accelerated G1 to S cell cycle transition and enhanced

遺伝子異常は消化管機能異常と どうかかわるのか

福土 審*

KEY WORDS

脳腸相関, 過敏性腸症候群 (IBS), 遺伝, 遺伝子, セロトニントランスポーター

SUMMARY

消化管には壁内神経叢が存在し, 平滑筋機能を制御している. このため, 消化管機能異常の原因遺伝子の検索には, すでに数多くの原因遺伝子が同定されている神経変性疾患やヒルシュスプルング病 (Hirschsprung's disease) がそのモデルとなる. また, mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)の原因遺伝子がいくつか発見されている. 機能性消化管障害では, 過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) に関与する遺伝子がいくつか報告されているが, 決定的な遺伝子とはいまだいいがたい現状にある. しかし, 報告のなかには, サイトカインや神経伝達物質に関連した遺伝子があり, 病態生理との関連を強く示唆するため, 注目に値する.

はじめに: 遺伝子異常と消化管機能異常 のモデル疾患は何か

神経変性疾患研究には早くから分子生物学が強力に導入され, 神経変性疾患の原因遺伝子が数多く発見されている¹⁾. たとえば, パーキンソン病患者においては, 第4染色体長腕の α シヌクレイン遺伝子異常が見出され, α シヌクレイン蛋白の神経細胞内蓄積がLewy小体形成に関与している一群が判明している. 遺伝子異常の解明に伴って, 遺伝子配列から異常な原因蛋白のアミノ酸配列が推定できる. このアミノ酸配列から原因蛋白に対する抗体を作成し, 組織を免疫組織化学的に染色して, 原因蛋白の局在を検討することが可能である. さらに, 原因蛋白の正常遺伝子のノックアウトマウスや, 原因蛋白の異常遺伝子を組み込んで変異蛋白を過剰発現させるトランスジェニックマウスを作成し, 神経変性疾患が生じるか否かの検討が進んでいる. 筋萎縮性側索硬化症のsuperoxide dismutase (SOD) 遺伝子などはこのような方法により病因解明が進んでいる. ハンチントン舞踏病のハンチンチン遺伝子, 脊髄小脳変性症 (spinocerebel-

* Fukudo Shin/東北大学大学院医学系研究科行動医学

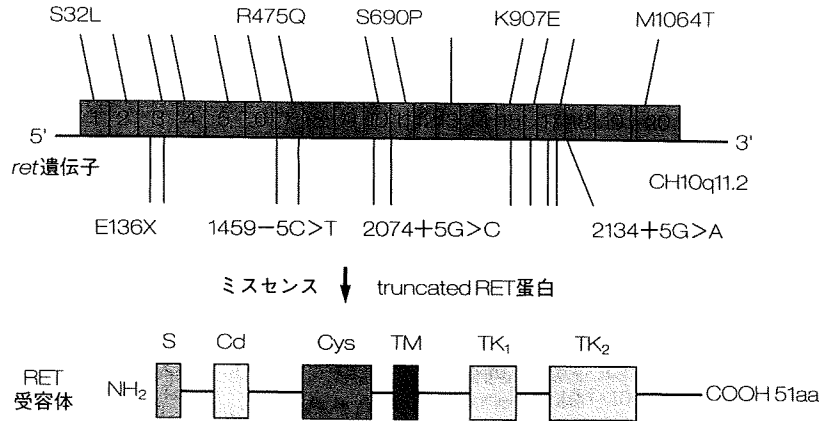


図1 ヒルシュスプルング病の遺伝子異常
連鎖研究より、*ret* 遺伝子、エンドセリン B 受容体遺伝子、エンドセリン 3 遺伝子異常が発見され、これらの遺伝子が神経堤の頭側から尾側への形成に関与することが判明している。

(Lyonnet *et al.*, 1996³⁾より引用)

lar ataxia type 1 : SCA1) のアタキシン 1 遺伝子は、CAG 3 塩基くり返し配列の増大を示し、CAG リpeat 病 (あるいはその産物、ポリグルタミン病) と判明し、従来の疾患概念が大きく変化した。

同じ方法が消化管機能異常を呈する疾患に応用できる。かつては、神経・精神疾患に続発する便秘の原因は、摂食量減少や排便行動異常によるとされていた。しかし、現在は神経・精神疾患の病態生理と直接あるいは間接に関連した機序を重視して研究を進めるべきであろう。

パーキンソン病は消化管機能異常を呈する

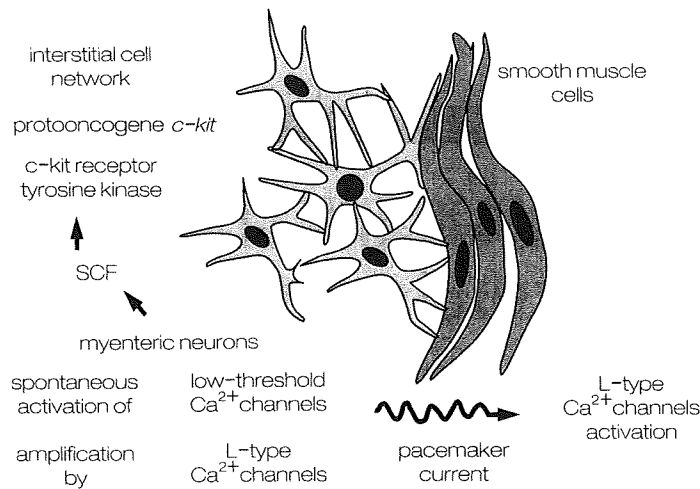
便秘を呈するパーキンソン病を対象とし、原因不明の重症便秘と結腸癌患者の健常大腸部分を対照とした検討で、パーキンソン病の筋層間神経叢において 82% の患者にドーパミン作動神経の脱失が認められている²⁾。パーキンソン病では筋層のドーパミン濃度も低下しており、正常の筋層間神経叢にはみられない Lewy 小体が多数認められる。パーキンソン病の脳においては、黒質のドーパミン作動神経の脱失と均質な細胞内封入体である Lewy 小体が特徴的病理所見である。したがって、パーキンソン病では脳腸の両神経共通の病理所見が存在する。その源流の一部は上記の遺伝子異常である。

ヒルシュスプルング病の遺伝子異常は早くから発見された

神経疾患との合併から、消化管支配神経の異常の原因が解き明かされている。ヒルシュスプルング病 (Hirschsprung's disease) は下部消化管の粘膜下神経叢ならびに筋層間神経叢の神経節細胞欠如により、肛門につづく遠位腸管の除神経の狭小化と近位腸管の拡張を呈する先天性巨大結腸症である。ヒルシュスプルング病は、遺伝性を示す多発性内分泌腫瘍 2 型ならびに難聴・皮膚色素異常を呈するワルデンブルグ症候群 (Waardenburg syndrome) と高率に合併する。連鎖研究より、*ret* 遺伝子、エンドセリン B 受容体遺伝子、エンドセリン 3 遺伝子異常が発見され、これらの遺伝子が神経堤の頭側から尾側への形成に関与することが判明している (図1)³⁾。

CIIP および類縁疾患の原因遺伝子が検討されている

慢性偽性腸閉塞 (chronic intestinal pseudo-obstruction : CIIP) は、小腸・大腸運動障害の最も重症の病型である。病変の主座が小腸にある場合と大腸にある場合がある。いずれも進行・重症化すると消化管壁運動が極度に低下し、巨大十二指腸や巨大結腸を呈する。症状とし



図② CIIP と ICC

c-kit は、消化管ペースメーカー細胞である ICC に発現する遺伝子である。*c-kit* 受容体はチロシンキナーゼであり、筋層間神経叢から分泌される蛋白 SCF により刺激され、ICC の分化に関与している。

(Sanders KM, 1996⁵⁾, Young HM *et al*, 1998⁶⁾より引用)

では便秘のほかには腹部膨満、腹部膨隆、腹痛、悪心・嘔吐を示す。また、腸管内容物の停滞により細菌の異常増殖 (bacterial overgrowth) が生じ、有機酸や *Clostridium difficile* toxin などの細菌毒素の産生により、下痢を呈することも多い。腹部 X 線単純写真にて小腸・大腸のガス貯留、鏡面像を、computed tomography (CT) にて拡張した小腸・大腸を認める。重症になると、小腸・大腸の拡張とともに収縮運動がほとんど消失する。CIP は神経-筋の障害部位からは内臓ニューロパシー (visceral neuropathy) と内臓ミオパシー (visceral myopathy) に分類される。神経・精神疾患や筋疾患に続発せず、原因不明のものを慢性特発性偽性腸閉塞 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: CIIP) とよぶ。小腸内圧ではフェーズⅢの変形や発生頻度の減少、2分以上持続する 20 mmHg 以上で 10~12 cpm の非伝播性バースト活動の出現、全般性に運動が生じている時期の部分的低運動ないし無運動、食後期運動への転換不全などが認められる。

CIIP とその類縁疾患の原因が鋭意追求されており、免疫異常による抗消化管神経系 (enteric nervous system: ENS) 抗体による ENS の神経細胞死などの報告がなされている⁴⁾。*c-kit* は、カハール介在細胞 (intersti-

30(236)

tial cells of Cajal: ICC) に発現する遺伝子である。*c-kit* 受容体はチロシンキナーゼであり、ENS から分泌される蛋白 stem cell factor (SCF) により刺激され、ICC の分化に関与している (図②)⁵⁾⁶⁾。*c-kit* 陽性細胞の減少により、ICC と ENS の機能的共役が障害され、巨大結腸や重症便秘となる症例が存在する⁷⁾。遺伝子異常がより明らかにされているのが、ミトコンドリア脳筋症と関連した CIP である mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) である。第 22 染色体 q13.32-qter に存在する thymidine phosphorylase 遺伝子変異により、同酵素活性が 5% 未満に減少することが病因となる⁸⁾。また、ミトコンドリア tRNA^{Val} (MTTV) 遺伝子変異をもつ症例も発見されている⁹⁾。

IBS の遺伝子・環境相関が検討されている

機能的消化管障害 (functional gastrointestinal disorders) は、疾病の理解に生物学的要因だけでなく、心理社会的要因の関与も分析し、総合的に疾病を把握する試みである生物心理社会モデルがその威力を發揮する代表的な疾患群である¹⁰⁾。その概念形成の源流となったのが過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) である¹⁰⁾。

IBSにおいては、生物学的要因の代表が遺伝子、心理社会的要因の代表が環境である。あらゆる疾患が遺伝子を検討する対象になりうる。外傷であっても、創傷の治療には個人差がある。個人差の源流の重要な一因子は遺伝子であり、もう一つは個体に加えられた環境からの刺激とその記憶である。

IBSは単一遺伝子の変異による疾患であるとは考えにくく、遺伝要因と環境要因を探る双生児研究がなされている。双生児686組の分析¹¹⁾では、33組(4.8%)が機能的腸障害であり、56.9%が遺伝要因、43.1%が環境要因と算定された。

ワシントン大学のLevyら¹²⁾は双生児6,060組を分析した。IBSの一致率は、二卵性で8.4%と低いのに対し、一卵性では17.2%と高く、遺伝性が証明された。なぜこれで遺伝性が証明されたかといえば、一卵性双生児は同じ遺伝子をもつ個体同士である。二卵性双生児の遺伝子は普通の兄弟姉妹同士と変わらない。同じ遺伝子をもつ個体同士のほうが異なる遺伝子をもつ個体同士よりもIBSの一致率が高いということは、IBSを一致して双子に発生させる遺伝子がある、ということである。同時に、二卵性双生児の片方がIBSである場合に、他方がIBSである罹患率は6.7%であった。これに対し、二卵性双生児の片方がIBSである場合に、母親がIBSである罹患率は15.2%であった。ここから、母親のIBSの疾病行動を、子が学習し、IBSになっていくという学習効果も示唆されている。

IBS患者の家族歴を調査した報告もある。IBSでは、高率に抑うつあるいは不安性障害の家族内集積があることが明らかにされている¹⁰⁾。IBSはパニック障害、性的虐待に代表される外傷後ストレス障害と高率に合併するため、IBSとストレス感受性の高さに共通する遺伝子多型・環境の両要因の検討が進行している。

IBSに関与する遺伝子

IBSに関与する遺伝子がいくつか報告されているが、決定的な遺伝子とはまだいいたくない現状にある。しかし、報告のなかには、病態生理との関連を強く示唆するものがあり、注目に値する。Interleukin-10 (IL10) (-

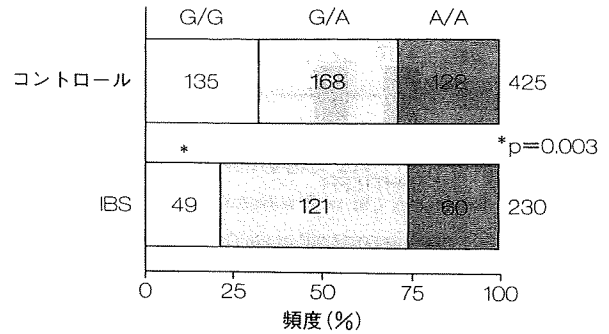


図3 IBSのIL10 (-1082) 遺伝子多型

IL10 (-1082) 遺伝子には、G/G、G/A、A/Aの3種類の多型があり、IBSではG/Gの頻度が少ない。(Gonsalkorale WM *et al.*, 2003¹³⁾より引用)

1082) 遺伝子には、G/G、G/A、A/Aの3種類の多型があり、IBSではG/Gの頻度が少ない(図3)¹³⁾。G/GではIL-10産生量が多いことがわかっている。IL-10は抗炎症性サイトカインであり、IBSで認められる微小炎症と関連する可能性がある。

セロトニントランスポーター遺伝子多型も重要と考えられる。セロトニントランスポーターは、脳と腸の神経細胞のシナプス間隙のセロトニン量を左右する。その遺伝子型のうち、s/s型はセロトニントランスポーター発現量が少なくセロトニン再取り込み作用が弱いため、シナプス間隙のセロトニン量が多くなる。これに対し、l/l型はセロトニントランスポーター発現量が多く、セロトニン再取り込み作用が強いため、シナプス間隙のセロトニン量が少なくなる(図4)¹⁴⁾。下痢型IBSでは、シナプス間隙のセロトニン量が多くなるs/s型の頻度が高いとする報告がある(図5)¹⁵⁾。5-HT₃受容体拮抗薬 alosetronの大腸運動抑制効果は、l/s型よりもl/l型のほうが強いとされている¹⁶⁾。われわれは、IBS患者を含む患者群について、セロトニントランスポーター遺伝子多型を分析した¹⁷⁾。男性では、セロトニントランスポーター蛋白発現量が少ないs/s型が不安をもちやすいことを見出した。この所見は、大腸伸展刺激時の脳画像をpositron emission tomography (PET)で分析した研究で確認された¹⁸⁾。s/s型の個体のほうが、ほかの多型よりも前帯状回の賦活度が大きい(図6)¹⁸⁾。このことは、s/s型の個体のほうが抗うつ薬に抵抗性であることや、幼少時か

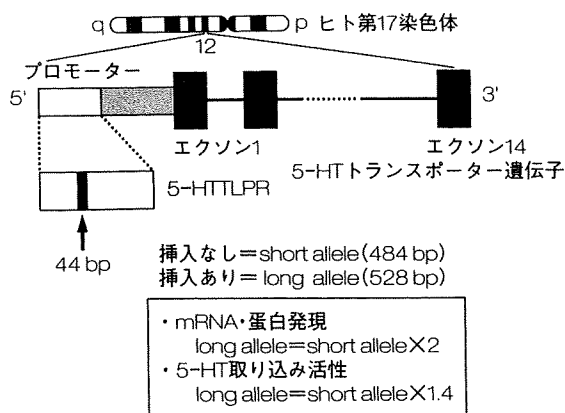


図4 セロトントランスポーター遺伝子多型
セロトントランスポーター遺伝子上流の調節領域に、おもに44塩基対の挿入があるもの (*l*) とないもの (*s*) がある。
(Lesch KP *et al.*, 1996¹⁴より引用)

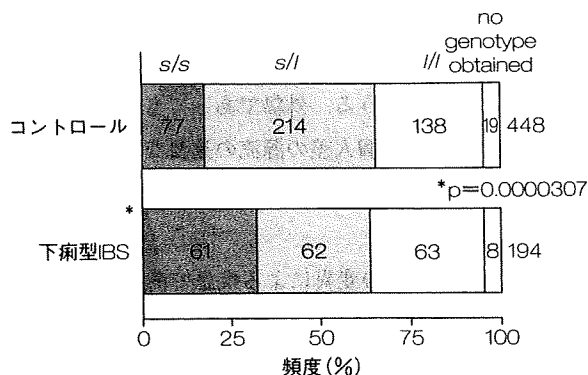


図5 下痢型IBSのセロトントランスポーター遺伝子多型
セロトントランスポーター遺伝子には、*s/s*型、*s/l*型、*l/l*型の3種類の多型があり、IBSでは*s/s*型の頻度が多い。

(Yeo A *et al.*, 2004¹⁵より引用)

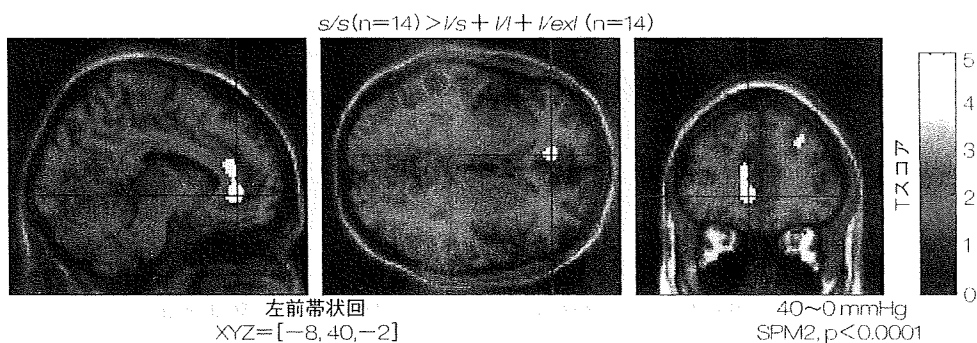


図6 セロトントランスポーター遺伝子多型が左右する内臓刺激時の中枢反応
大腸伸展刺激時の脳画像をPETで分析した。*s/s*型の個体のほうがほかの多型よりも前帯状回の賦活動度大きい。

(Fukudo S *et al.*, 2009¹⁸より引用)

らの環境ストレスによって感情障害に罹患しやすいことが説明できる所見であるとともに、IBS患者におけるテラーメイド医療につながる所見であると考えられる。



おわりに

消化管機能異常には多くの疾患がある。しかし、遺伝子の分析が進んでいるのは一部の疾患だけであり、それも不十分である。わが国におけるこれらの疾患群の認識と研究の向上が望まれる。さらに精緻な遺伝子の分析が今後重要である。

文献

- 1) Hardy J, Gwinn-Hardy K : Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science* **282** : 1075-1079, 1998
- 2) Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA *et al* : Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* **346** : 861-864, 1995
- 3) Lyonnet S, Attié T, Ederly P *et al* : Genetics of Hirschsprung's disease. In : *NeUrogastroenterology*, Walter de Gruyter, Berlin, 1996, pp337-347
- 4) Hubball A, Martin JE, Lang B *et al* : The role of humoral autoimmunity in gastrointestinal neuromuscular diseases. *Prog*

- Neurobiol* **87** : 10-20, 2009
- 5) Sanders KM : A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **111** : 492-515, 1996
 - 6) Young HM, Torihashi S, Ciampoli D *et al* : Identification of neurons that express stem cell factor in the mouse small intestine. *Gastroenterology* **115** : 898-908, 1998
 - 7) Wedel T, Spiegler J, Soellner S *et al* : Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* **123** : 1459-1467, 2002
 - 8) Nishino I, Spinazzola A, Hirano M : Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* **283** : 689-692, 1999
 - 9) Horváth R, Bender A, Abicht A *et al* : Heteroplasmic mutation in the anticodon-stem of mitochondrial tRNA^{Val} causing MNGIE-like gastrointestinal dysmotility and cachexia. *J Neurol* **256** : 810-815, 2009
 - 10) Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M *et al* : Rome III : The Functional Gastrointestinal Disorders, Third Edition, Degnon Associates, McLean, 2006
 - 11) Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM *et al* : Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* **93** : 1311-1317, 1998
 - 12) Levy RL, Jones KR, Whitehead WE *et al* : Irritable bowel syndrome in twins : heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* **121** : 799-804, 2001
 - 13) Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V *et al* : Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome : evidence for an inflammatory component? *Gut* **52** : 91-93, 2003
 - 14) Lesch KP, Bengel D, Heils A *et al* : Association of anxiety-related traits with a polymorphism in serotonin transporter gene regulatory region. *Science* **274** : 1527-1531, 1996
 - 15) Yeo A, Boyd P, Lumsden S *et al* : Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* **53** : 1452-1458, 2004
 - 16) Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ *et al* : Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **123** : 425-432, 2002
 - 17) Mizuno T, Aoki M, Shimada Y *et al* : Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. *J Psychosom Res* **60** : 91-97, 2006
 - 18) Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T *et al* : Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage* **47** : 946-951, 2009

ふくどしん

福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学

秋田県生まれ。
 専門は心身医学, 行動医学, 消化器病学。
 研究テーマは脳腸相関, ストレス, 過敏性腸症候群。

シンポジウム：脳科学による心身症の解明

過敏性腸症候群における脳腸相関

福土 審*¹／金澤 素*¹／鹿野理子*¹／渡辺諭史*¹／濱口豊太*¹／田山 淳*¹／
照井隆広*¹／相模泰宏*²／庄司知隆*²／遠藤由香*²／森下 城*²／田代 学*³／
谷内一彦*⁴／本郷道夫*⁵

抄録：心身症とは、心理社会的ストレスにより、器質的病変あるいは機能的異常を呈する身体疾患である。その病態生理は自律神経・内分泌系を中心に研究されてきた。しかし、過敏性腸症候群を代表格とする心身症の脳機能を明らかにすることで、情動の形成機序をも明らかにしうる可能性が出てきている。内臓への侵害刺激は前帯状回、扁桃体、島などを活性化し、この中でも前帯状回と扁桃体の活性化は、それぞれうつと不安の病態で報告されているものであり、内臓痛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。われわれが情動と呼ぶ脳機能の大半は各感覚器官から入力された信号が脳内で処理され、嗅覚、視覚、聴覚、味覚、身体感覚の五感を統合することで成立する。身体感覚、特に、内臓感覚に代表される内的感覚（interoception）の重要性は今後さらに増すであろう。

Key words：脳腸相関、過敏性腸症候群、ポジトロンCT、前帯状回、扁桃体

はじめに

心身症とは、心理社会的ストレスにより、器質的病変あるいは機能的異常を呈する身体疾患である。その病態生理は自律神経・内分泌系を中心に研究されてきた。しかし、心身症の脳機能を明らかにすることで、情動の形成機序をも明らかにしうる可能性が出てきている。われわれが情動と呼ぶ脳機能の大半は各感覚器官から入力された信号が脳内で処理され、嗅覚、視覚、聴覚、味覚、身体感覚の五感を統合することで成立する。このような身体感覚、特に、内臓感

覚に代表される内的感覚（interoception）の重要性は、消化器に限らず、循環器、呼吸器、運動器、内分泌、泌尿器、生殖器、皮膚などでも同様であると考えられる。身体感覚から情動形成に至る脳内過程は、臓器ごとに何が同じで、何が異なるか、という問題も呈示しており、きわめて重要性が高い。

過敏性腸症候群と情動

過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome；IBS）とは、腹痛と便通異常が関連しあいながら慢性に持続するが、通常の臨床検査では愁訴の原因となる器質的疾患を認めないという概念の症候群である¹⁾。IBSを含む機能的消化管障害（functional gastrointestinal disorders；FGIDs）は、国際的に共通する Rome III 基準によって定義づけられている¹⁾。FGIDs は、生物心理社会モデルがよくあてはまること、患者の視点の重

*¹東北大学大学院医学系研究科行動医学
(連絡先：福土 審，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区
星陵町 2-1)

*²東北大学病院心療内科

*³東北大学サイクロトロン RI センター

*⁴東北大学大学院医学系研究科機能薬理学

*⁵東北大学病院総合診療部

Table 1 過敏性腸症候群と陰性情動の関係のモデル

		Gut-Brain	
		Related	Unrelated
Brain-Gut	Related	++④	+ - ②
	Unrelated	- + ③	--①

- ①両者は偶然の合併。
 ②中枢反応を増幅させることにより、脳から腸に向かう信号を増強させる要因が心理的異常。
 ③腸から脳に向かう信号の増大によって中枢で生じる反応の結果の1つが心理的異常。
 ④両者は双方向の関係。

要性、性差、社会・文化の影響など、現代の医療を考えるうえで格好のモデルを提供しており、心身医学の格好の研究対象とするべき症候群である²⁾。IBSのRomeIII基準は「腹痛あるいは腹部不快感が1カ月につき3日以上あるものが3カ月以上続き、その腹痛あるいは腹部不快感が、①排便によって軽快する、②排便頻度の変化で始まる、③便性状の変化で始まる、の3つの便通異常の2つ以上の症状を伴うもの」と定義されている³⁾。この基準では、症状の発端が6カ月以上前であって、現在症状が存在するものをIBSとする。

ほとんどのIBS患者は心理社会的ストレスによって、消化器症状が発症・増悪し、先端の方法を用いれば、その過程を描出できるので、心身症に分類できる。個々のIBS患者は不安、抑うつ、身体化の3つの異常な心理機制のいずれかを伴うこともまれでない²⁾。また、集団としてみたIBS患者の不安、抑うつ、身体化の尺度はいずれも健常者よりも上昇している²⁾⁴⁾。IBSと心理的異常の関係には以下の4つの可能性がある (Table 1)。

①両者は偶然の合併である。

②中枢反応を増幅させることにより、脳から腸に向かう信号を増強させる要因が心理的異常である。

③腸から脳に向かう信号の増大によって中枢で生じる反応の結果の1つが心理的異常である。

④両者は双方向の関係にある。

われわれが最も妥当であると考えるのは、④であり、これが概念的には脳腸相関 (brain-gut interactions) に該当する。その成立の過程には、増強した内臓感覚が存在すると考えられる。その根拠は以下に述べる所見による。

内臓刺激による中枢反応と陰性情動の生成

Positron emission tomography (PET) あるいは機能的核磁気共鳴法 (functional MRI) を用いた検討により、大腸伸展刺激時のヒト消化管知覚の脳内 processing と神経伝達が明らかになりつつある。内臓感覚の脳内 processing による情動形成は以下のように理解される。消化管からの侵害刺激信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える⁵⁾。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する⁵⁾。ここから、島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される (Fig. 1)。刺激強度が高い場合か、感覚閾値が低ければ消化器症状と不安感や抑うつ感を起こす^{6)~10)}。これらの中枢の賦活は中心灰白質の下行性痛覚抑制系を賦活し、内因性 opioid, noradrenaline neuron, serotonin neuron を介して内臓感覚を抑制する⁵⁾。IBSの腹痛にしばしば抗うつ薬が有効であるのは、部分的にはこの経路を介するものである。消化管腔の刺激は迷走神経求心路から延髄孤束核などの鍵部位における転写因子 c-Fos 遺伝子発現を起こし、さまざまな神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子発現の引き金となる。

この中で、注目すべきは、帯状回、特に前帯状回の機能である。膝周囲部前帯状回は、以前より、気分と深い関係をもつと考えられてきた。その下部に位置する膝下部前帯状回、特に Brodmann の 25 野の活性化がうつを増悪させると考えられる¹¹⁾。膝下部前帯状回は健常者が悲しみを感じた時に活性化し、うつ病患者を fluoxetine で治療すると膝下部前帯状回活性は低下する。

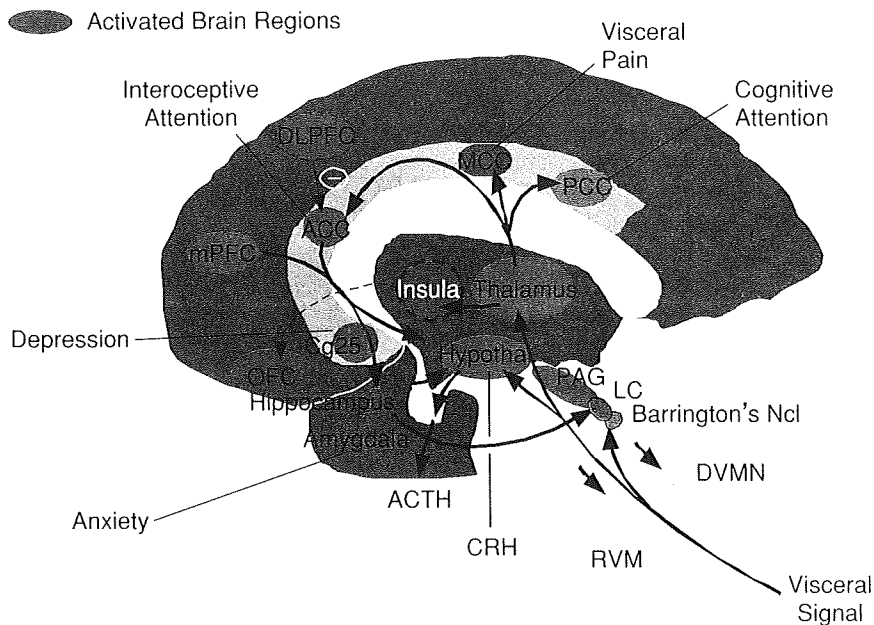


Fig.1 内臓感覚と情動の生成の模式図

内臓刺激により、視床 (Thalamus)、島 (Insula)、後部帯状回 (PCC)、中部帯状回 (MCC)、前帯状回 (ACC)、背側前頭前野 (DLPFC)、内側前頭前野 (mPFC)、眼窩前頭皮質 (OFC)、中心灰白質 (PAG) への入力に注意。視床下部 (Hypothal.) と海馬 (Hippocampus) への入力も存在する。扁桃体 (Amygdala) 活性化は不安、膝周囲部前帯状回特に Brodmann の 25 野 (Cg25) 活性化は抑うつに関係する。
 DVMN: 迷走神経背側運動核 RVM: 延髄腹外側吻側領域 CRH: corticotropin-releasing hormone ACTH: adrenocorticotrophic hormone

膝下部前帯状回活性は、パーキンソン病患者のうつを fluoxetine で治療した場合にも同様に低下する。プラセボで治療し、自然に寛解したうつにおいても膝下部前帯状回活性が低下する。うつ病患者の中でも、認知行動療法に反応して改善する患者は治療前の膝下部前帯状回活性の低さで予測することができ、認知行動療法が奏効する患者の膝下部前帯状回活性は、認知行動療法が奏効しない患者の膝下部前帯状回活性に比較して低い¹¹⁾。すなわち、内臓刺激によって直接に前帯状回機能が活性化され、腹痛と同時に抑うつが惹起される経路が強く示唆される。

もう1つは、アリゾナの Craig によって提唱されたラミナ I から傍小脳脚核、さらには、辺縁系・視床下部を賦活化する経路の存在である (Fig. 2)¹²⁾。Craig によれば、内臓感覚と体性感覚の疼痛は、C 線維から脊髄後角のラミナ I ニューロンを上行する神経回路によるものであり、ともに、恒常性を維持するための基本機構

である。体性感覚の疼痛と体性感覚の触覚の類似性よりも、体性感覚の疼痛と内臓感覚の類似性のほうが高い。それだけでなく、ラミナ I ニューロンの系統は、脊髄側角の交感神経節前神経と同じ起源であり、低次から高次まで、受容した刺激を生体反応として切り返す機能がその本質であるとする。この経路は、視床を経由せず、直接に扁桃体中心核を活性化する経路として認識され、非常に注目される¹³⁾。すなわち、ラミナ I ニューロンの系統は、陰性情動の根源をなす可能性のある経路であり、その系を刺激する代表的なものが内臓への侵害刺激である。その結果が内臓痛と不安として自覚されることが示唆される。

情動形成の結果、脳から身体臓器に至る遠心性出力についても研究が進みつつある。ブザー音と皮膚電気刺激を組み合わせた恐怖条件づけパラダイムで、大腸収縮が誘導される¹⁴⁾。同時に撮像した PET により島、前帯状回、前頭前野

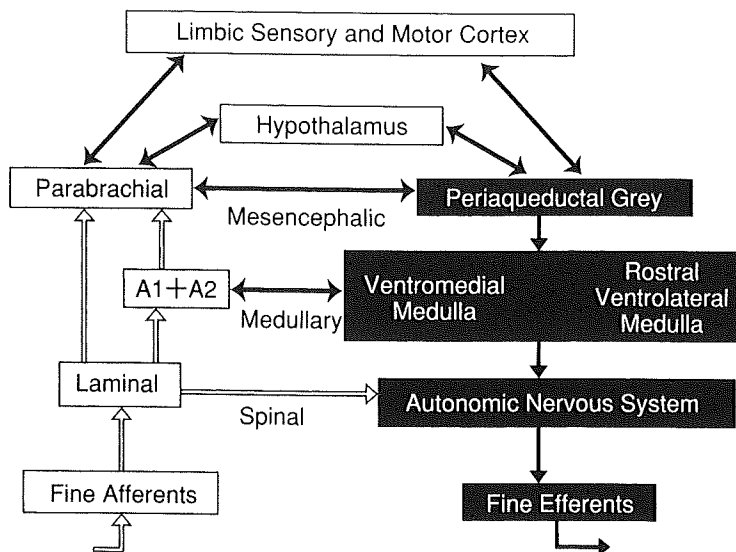


Fig. 2 Craig によって提唱されたラミナ I から傍小脳脚核、さらには、辺縁系・視床下部を賦活化する経路¹²⁾

の局所脳血流量増加が見出された。すなわち、内臓に対する刺激と恐怖条件づけ時の脳の賦活パターンは共通している。

過敏性腸症候群の中樞反応

ヒトの大腸にバロスタットバッグを挿入し、拡張させて消化管に伸展刺激を加え、内臓感覚閾値を観察すると、IBS 患者では閾値が低下している¹⁵⁾。加えて、IBS 患者では、健常者が内臓感覚を自覚する刺激に対してより強く内臓感覚を自覚する。IBS における内臓感覚の脳内 processing を検討するため、脳機能画像を用いて大腸伸展刺激時の局所脳血流量の変化をみると、健常者でみられる前帯状回の賦活⁹⁾が、IBS 患者ではさらに亢進しており⁶⁾⁷⁾、ときに前頭前野の賦活化⁸⁾がみられる。これらより、IBS の消化管感覚の脳内 processing 異常が示唆される。IBS をはじめとする心身症のリスク性格である失感情症の消化管感覚の脳内 processing 異常も画像化されている¹⁰⁾。すなわち、失感情症の個体では、健常者と同じの大腸伸展刺激に対して、前帯状回、島、中脳の賦活化が著しい。最近のわれわれの成績では、IBS における大腸伸展刺激に対する扁桃体の血流増加が著しいという結果

を得ている¹⁶⁾。IBS 患者にみられる内臓知覚過敏と陰性情動の重要な原因として、消化管から中枢に伝達される信号が少なくとも中枢において感作されている病理所見が示唆される。

脳から腸へのシグナル伝達には corticotropin-releasing hormone (CRH) が重要である¹⁷⁾。その受容体の拮抗薬により、脳腸相関の正常化に成功している¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、個々の神経伝達物質、neuropeptide, brain derived neurotrophic factor などの因子が、島、前帯状回、前頭前野、海馬、扁桃体、視床下部の発火パターンや神経伝達をそれぞれどのように変容させ、IBS の病態生理を形成しているのかという問題はいまだ未解決である。

おわりに

心身相関の謎を解くためには、一定の戦略が必要である。IBS を脳腸相関から解明していくことで、陰性情動の生成機序にも迫る可能性があると考えている。

謝辞：学内外の共同研究者に感謝する。

文献

- 1) Drossman DA : The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* **130** : 1377-1390, 2006
- 2) Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al : Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* **130** : 1435-1446, 2006
- 3) Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al : Functional bowel disorders. *Gastroenterology* **130** : 1480-1491, 2006
- 4) Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, et al : Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* **49** : 1046-1053, 2004
- 5) Mayer EA, Raybould HE : Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* **99** : 1688-1704, 1990
- 6) Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al : Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* **118** : 842-848, 2000
- 7) Drossman DA, Ringel Y, Vogt BA, et al : Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **124** : 754-761, 2003
- 8) Silverman DH, Munakata JA, Ennes H, et al : Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* **112** : 64-72, 1997
- 9) Hamaguchi T, Kano M, Rikimaru H, et al : Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil* **16** : 299-309, 2004
- 10) Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, et al : Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain* **32** : 252-263, 2007
- 11) Ressler KJ, Mayberg HS : Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders : from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* **10** : 1116-1124, 2007
- 12) Craig AD : How do you feel? Interoception : the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* **3** : 655-666, 2002
- 13) Ikeda R, Takahashi Y, Inoue K, et al : NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain* **127** : 161-172, 2007
- 14) Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, et al : Classical conditioned response of rectosigmoid motility and regional cerebral activity in humans. *Neurogastroenterol Motil* **17** : 705-713, 2005
- 15) Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al : Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome : sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* **122** : 1771-1777, 2002
- 16) Terui T, Watanabe S, Kanazawa M, et al : Differential modulation of the regional brain by hypnotic suggestion between patients with irritable bowel syndrome and healthy subjects. *Gastroenterology* **132** : A134, 2007
- 17) Fukudo S, Saito K, Sagami Y, et al : Can modulating corticotropin-releasing hormone receptors alter visceral sensitivity?. *Gut* **55** : 146-148, 2006
- 18) Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al : Effect of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* **53** : 958-964, 2004
- 19) Tayama J, Sagami Y, Shimada Y, et al : Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* **19** : 471-483, 2007

Brain-Gut Interactions in Irritable Bowel Syndrome

Shin Fukudo, MD, PhD^{*1} Motoyori Kanazawa, MD, PhD^{*1} Michiko Kano, MD, PhD^{*1}
Satoshi Watanabe, PhD^{*1} Toyohiro Hamaguchi, PhD^{*1} Jun Tayama, PhD^{*1}
Takahiro Terui, MD, PhD^{*1} Yasuhiro Sagami, MD, PhD^{*2} Tomotaka Shoji, MD^{*2}
Yuka Endo, MD^{*2} Joe Morishita, MD^{*2} Manabu Tashiro, MD, PhD^{*3}
Kazuhiko Yanai, MD, PhD^{*4} Michio Hongo, MD, PhD^{*5}

^{*1}Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
(*Mailing Address* : Shin Fukudo, 2-1 Seiryochō, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan)

^{*2}Departments of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital

^{*3}Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University

^{*4}Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine

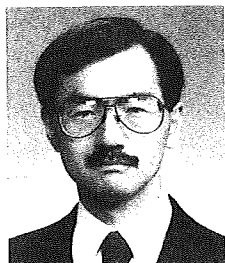
^{*5}Departments of Comprehensive Medicine, Tohoku University Hospital

Psychosomatic disorders are the states with physical disorders, which are either organic or functional and originated from and/or aggravated by psychosocial stressors. The pathophysiology of psychosomatic disorders has been investigated mainly on autonomic nervous system and endocrine system. Recent advances in neuroscience enabled us to explore the brain mechanism of these disorders and emotion formation and typical example is irritable bowel syndrome. Noxious stimulation to the gut activates the anterior cingulate cortex, amygdala, insula, and so on. The activation of the anterior cingulate cortex is known to relate to depression, whereas the activation of the amygdala results in anxiety. Therefore, the common pathway between formation of visceral pain and that of negative emotion is suggested. Emotion is originated from the signal given to the peripheral sensory organs and initially it is perceived as olfaction, vision, audition, taste, and bodily sensation in the brain. Among these, role of bodily sensation whose prototype is visceral perception (interoception) in emotion formation will be clarified in the future.

Key words : brain-gut interactions, irritable bowel syndrome (IBS), positron emission tomography (PET), anterior cingulate cortex, amygdala

原始感覚による情動の生成とその破綻

Regulation and dysregulation of emotion by protopathic sensation



福土 審

Shin Fukudo

東北大学大学院医学系研究科行動医学

◎嗅覚、味覚、内臓感覚、そして痛覚は、視覚や聴覚などと異なり、感覚そのものが無条件に個体の生存にとっての価値をもち、それゆえに生得的に快・不快情動と結びついている。この点においてこれらの感覚は原初的かつ根源的な感覚であり、原始感覚とよぶべきものである。これらの感覚を介して生じる不安、嫌悪、恐怖、抑うつといった不快情動は、生体を危険から遠ざけ、個体や種を維持していくための生体防御システムとして進化の過程で獲得された機能である。その一方、生体防御システムである情動系の異常が、うつ病や不安障害などの精神疾患やストレスにより発症・増悪する身体疾患(心身症)を引き起こす。本特集ではこれらの感覚モダリティーから不快情動生成に至る最新の研究を取り上げる。

Key word : 原始感覚, 情動, 嗅覚, 味覚, 内臓感覚, 痛覚

天敵の匂いは動物に恐怖をもたらす。苦い食物や腐った食物の味は嫌悪感をもたらす。腹痛や腹部不快感気分を減らさせ、長く続く頭や腰の痛みは文字どおり“苦痛”である。さまざまな感覚のなかでも、これら4つの感覚、すなわち嗅覚、味覚、内臓感覚、そして痛覚は、視覚や聴覚などと異なり、感覚そのものが無条件に個体の生存にとっての価値をもち、それゆえに生得的に快・不快情動と結びついている。この点においてこれら4つの感覚は原初的かつ根源的な感覚であり、原始感覚とよぶべきものである。

これらの“原始感覚”を介して生じる不安、嫌悪、恐怖、抑うつといった不快情動は、生体を危険から遠ざけ、個体や種を維持していくための生体防御システムとして進化の過程で獲得された機能である。その一方、本来生体を守るはずの免疫系の異常によりアレルギーや炎症性疾患が起こると同様に、生体防御システムである情動系の異常がうつ病や不安障害などの精神疾患を引き起こす。さらに近年の研究により、情動生成における脳と内臓との情報のやりとりの重要性が明らかになりつつある。そのシステムの破綻は機能性消化管障害などの種々の心身症を引き起こす。

本特集では、これらの感覚モダリティーから不快情動生成に至る最新の研究を取り上げる。

原始感覚と不快情動——研究の意義

生体に感覚情報が入ると、生体にとっての価値に応じて自律神経系や内分泌系の変化が生じる。心拍数やストレスホルモンなどがその代表である。その応答の蓄積によって外環境や内環境の変動に、よりよく適応していく過程が情動、さらには“こころ”の生物学的起源ではないかと想定されている。しかし、その機構は大部分未解明である。従来の脳科学はとくに認知、記憶、学習などの高次脳機能に焦点をあて、それらを担う大脳皮質や海馬の研究を精力的に進めてきた。にもかかわらず、児童・思春期の不登校、青年期の社会不適応、うつ病や心身症患者の増加などの現代社会が直面している“こころの病”の問題はむしろ拡大している。これらの問題の根底を理解し、抜本的な解決策を得るためには、情動生

成にかかわる根源的なメカニズムの解明と、それを基盤とした“こころ”についての新しい知の体系の創成が必要である。

脳科学の諸技術の進歩はめざましく、各種神経難病の発症機構や治療法について多く道筋が開かれてきた。一方、未解決の問題も山積しており、とくに情動がどのように成立するのか、そしてその異常はなぜ生じるのか、という人間存在の本質にかかわる問題に対し、既存の医学の回答は十分ではなかった。すなわち、特定の情動は“先験的に”存在するものとして扱われ、その生成過程が問われなかった。例をあげると、痛覚は不快と一体化して扱われてきた。痛覚刺激が不快をもたらすことを前提として恐怖条件づけを代表とする研究がなされてきた。恐怖条件づけにおいては視覚や聴覚で条件刺激を与え、痛覚刺激を無条件刺激とする。この条件刺激と無条件刺激の関係が扁桃体、分界状床核をさまざまなパターンで賦活化して恐怖条件づけをもたらす経路が解明されてきた。ところが、単独の無条件刺激によって生成される情動の生成機序はむしろ不明な点が多い。すなわち、感覚から情動が生成される根本的な機序こそ、“説明されるべき事実”である。

感覚モダリティーによる不快情動研究を俯瞰する

2000年代に入り内臓感覚と痛覚の相同性が明らかにされ、内臓刺激による情動の変化や痛みによる情動行動の可塑的变化が報告されるなど、原始感覚が心と身体をつなぐ研究領域とされて高い注目を浴びる領域になりつつある。文部科学省科学技術政策研究所(<http://www.nistep.go.jp>)公表の“サイエンスマップ2006”では“内臓感覚と情動・共感の神経機構”が、既存の研究領域から離れた位置に“あらたに抽出された注目研究領域”のひとつとして勃興してきている。

本特集号の執筆者はいずれも、わが国でこの領域を牽引してきた研究者である。福土は、内臓知覚大脳誘発電位法を開発し¹⁾、内臓刺激による不安形成に corticotropin-releasing hormone 受容体が鍵であることを証明²⁾、ヒト脳機能画像により心身症リスク性格者の情動³⁾、内臓刺激による前帯状回賦活⁴⁾、神経性食欲不振症患者の扁桃体の異常活性⁵⁾、セロトニントランスポーター遺伝子多型による内臓刺激下の帯状回活性化の相違⁶⁾などを報告してきた。加藤は、原始感覚のうち内臓感覚と痛みのシナプス機構に注目し⁷⁾、痛み情動に関与する扁桃体中心核のシナプス伝達が痛み入力による可塑性を示す事実⁸⁾などを神経生理学的立場から証明してきた。南は、痛みの本質がその情動的成分にあることを看破し、その機構を行動薬理的な諸手法で明らかにしてきた先駆者である^{9,10)}。また小早川は、遺伝子工学的手法や行動学的手法を用いて、嗅覚の感覚的成分と不快情動の生起にかかわる情動的成分が脳内の独立した回路によって処理されている事実を明示した¹¹⁾。小早川が作成した“ネコの匂いを怖がらないネズミ”は世界中のマスコミで大きく取り上げられた。杉田は、遺伝子工学的手法を用いて各種味覚情報を伝達する脳内経路の可視化に成功した¹²⁾。さらに岡本は、モノアミン系神経伝達が報酬や快感の獲得に深く関係している事実を示した¹³⁾。井上は、痛みに対する恐怖生成の機構を解明するとともに、さらに社会的な“こころの痛み”にその成果を応用すべく、ヒト研究と動物実験を横断的に展開する第一人者である¹⁴⁾。古屋敷は、ストレス適応と情動行動制御におけるプロスタグランジン受容体研究を中心に、分子と生体機能を結ぶアプローチで数多くの業績を上げてきた¹⁵⁾。

村山は多様な動物種においてその性格と遺伝子の関係を種を超えて同定するというユニークな、しかし先駆的かつ情動の生物学的起源に迫りうる研究を進めてきた¹⁶⁾。その成果は新聞などでも大きく取り上げられてきた(朝日新聞, 2008年10月13日付)。池田は、鎮痛薬の効果や快情動の生成などの個人差を大規模ゲノム解析によって解析するという画期的かつ先駆的アプローチで成功を収め¹⁷⁾、やはりその成果は各紙で取り上げられた(日本経済新聞, 2007年4月14日付など)。大河原は、小・中・高の教育現場における臨床心理学の実践に立つ最先端の研究者であり、とくに、痛みを訴えられない子どもや痛みによる感情を抑圧してきた子どもの環境不適應など、カウンセリングの実践経験から数多く問題を

提起し、子どもたちの心の問題を多くの著作や講演活動を通じ社会に向けて発信している先鋒である¹⁸⁾。

感覚から不快情動に至る研究の今後の展望

第1に、内臓感覚、嗅覚、味覚、痛覚による不快情動生成の基本機序を個々に明らかにする必要がある。具体的には感覚の受容からはじまる不快情動生成の神経回路をそれぞれ同定し、感覚が情動を生み出していく機構を特定するべきである。この神経回路および感覚情動変換責任部位での分子メカニズムを、細胞レベル、機能分子レベル、遺伝子発現レベル、および遺伝子多型レベルで解明する。さらに、これらのメカニズムをヒトを含む異種動物間で比較することにより、各感覚の情報が不快シグナルとして統合される普遍的な機構を明らかにする。

第2に、この感覚情動変換機構あるいは不快シグナル統合機構の破綻が、社会不適応による不登校・欠勤やうつ病、不安障害、心身症などの疾患を引き起こす機序について、心理学的解析手法や脳機能画像解析によるヒトでの研究と、モデル動物での生理薬理的・生化学的・分子生物学的研究を複合的に推進することにより、情動異常の様式と脳内神経機構の変容との関連をひとつ一つ対応づけて明らかにする。

第3に、ヒトおよび動物の行動決定の基盤である根源的情動の本質を明らかにすることにより、なぜヒトや動物は“こころ”をもつのか、つまり“こころ”の意義に関する、科学的根拠に基づく新しい“知”の体系を創成する必要がある。

おわりに

われわれの行動を決める根源として、また、“こころの病”の震源地として、原始感覚から情動生成に至るメカニズム解明と研究成果の社会への還元的重要性は明らかである。言葉にならない快・不快情動は“こころ”の根底にあり、ヒトを含む動物の行動、さらにはその集合体である社会の方向性をも動機づけるものと考えられる。その破綻もまた、個体レベルだけでなく社会レベルでの“病”を引き起こすであろう。その原理の探求は優れて生物学と臨床の重要課題である。また、本研究課題は、児童・思春期の不登校、青年期の社会不適応、うつ病や不安障害の増加などの教育現場や職場、医療現場が抱える“こころ”の問題と深くかかわっている。研究成果の社会への還元の観点からも画期的・効果的な社会還元の仕組みの創成が希求される。

文献

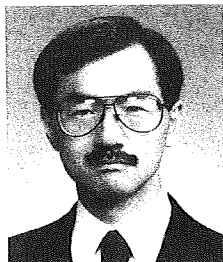
- 1) Kanazawa, M. et al. : Electrophysiological correlates of personality influences in visceral perception. *JAMA*, **286** : 1974-1975, 2001.
- 2) Saito, K. et al. : Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks brain-gut activation induced by colonic distention in rats. *Gastroenterology*, **129** : 1533-1543, 2005.
- 3) Kano, M. et al. : Specific brain processing of emotion by facial expressions in alexithymia : a $H_2^{15}O$ -PET study. *Brain*, **126** : 1474-1484, 2003.
- 4) Kano, M. et al. : Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, **132** : 252-263, 2007.
- 5) Yoshizawa, M. et al. : Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol. Psychiat.*, **65** : 329-335, 2009.
- 6) Fukudo, S. et al. : Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage*, **47** : 946-951, 2009.
- 7) Shigetomi, E. and Kato, F. : Action potential-independent release of glutamate by Ca^{2+} entry through presynaptic P2X receptors elicits postsynaptic firing in the brainstem autonomic network. *J. Neurosci.*, **24** : 3125-3135, 2004.
- 8) Ikeda, R. et al. : NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain*, **127** : 161-172, 2007.
- 9) Tanimoto, S. et al. : Differential contributions of the basolateral and central nuclei of the amygdala in the negative

- ffective component of chemical somatic and visceral pains in rats. *Eur. J. Neurosci.*, **18** : 2343-2350, 2003.
- 10) Deyama, S. et al. : Activation of the β -adrenoceptor-protein kinase A signaling pathway within the ventral bed nucleus of the stria terminalis mediates the negative affective component of pain in rats. *J. Neurosci.*, **28** : 7728-7736, 2008.
 - 11) Kobayakawa, K. et al. : Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb. *Nature*, **450** : 503-508, 2007.
 - 12) Sugita, M. and Shiba, Y. : Genetic tracing shows segregation of taste neuronal circuitries for bitter and sweet. *Science*, **309** : 781-785, 2005.
 - 13) Tanaka, S. C. et al. : Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat. Neurosci.*, **7** : 887-893, 2004.
 - 14) Inoue, T. et al. : Effect of combined treatment with noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors on conditioned freezing. *Eur. J. Pharmacol.*, **540** : 91-95, 2006.
 - 15) Furuyashiki, T. et al. : Rat orbitofrontal cortex separately encodes response and outcome information during performance of goal-directed behavior. *J. Neurosci.*, **28** : 5127-5138, 2008.
 - 16) Inoue-Murayama, M. et al. : Interspecies and intraspecies variations in the serotonin transporter gene intron 3 VNTR in nonhuman primates. *Primates*, **49** : 139-142, 2008.
 - 17) Kasai, S. et al. : Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **377** : 269-281, 2008.
 - 18) 大河原美以 : 子どもの心理治療に EMDR を利用することの意味－感情制御の発達不全と親子のコミュニケーション. *こころの臨床アラカルト*, **27** : 293-298, 2008.

* * *

内臓刺激による不快情動生成機構の解明

Formation of negative emotion by visceral stimulation



福土 審

Shin Fukudo

東北大学大学院医学系研究科行動医学

◎消化管からの痛覚信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。ここから島、前帯状回、前頭前野などに信号が投射され、刺激強度が高い場合か、感覚閾値が低ければ内臓痛覚を起こす。内臓感覚の病態は過敏性腸症候群(IBS)の病態生理を説明し、不快情動の生成機構を解明する鍵も提供すると考えられる。その解明が今後重視されよう。



Key word : 内臓感覚, 脳腸相関, 過敏性腸症候群(IBS), 消化管運動, 脳機能画像

内臓感覚は普遍性の高い医学的問題である。日常診療でも内臓感覚が問題になることは多い。患者が腹痛、腹部不快感、悪心などの症状を訴えて受診したとする。上部消化管内視鏡検査をすることになれば、機器の挿入に伴う苦痛を除去する工夫をしなければならない。上部消化管内視鏡検査で異常がなく、消化器症状の持続期間が長ければ機能性ディスぺプシアの診断を下す。上部消化管内視鏡検査で癌を発見すれば、切除後に化学療法を行うことがある。そのときに患者の悪心が強ければ、5-hydroxytryptamine(5-HT)₃拮抗薬を点滴静注することになる。疼痛制御でも慢性の腹痛の除去を求められる。内臓感覚はこれらすべてに関連する。その究極のものが内臓痛である。内臓痛と不快情動は緊密に結びついており、その神経科学的基盤が解明されつつある。

内臓感覚と情動

著者が情動とよぶ脳機能の大半は各感覚器官から入力された信号が脳内で処理され、嗅覚、視覚、聴覚、味覚、身体感覚の五感を統合することで成立する。このような身体感覚、とくに内臓感覚に代表される内的感覚(interoception)の重要性は消化器に限らず、循環器、呼吸器、運動器、内分泌、

泌尿器、生殖器、皮膚などでも同様であると考えられる。身体感覚から情動形成に至る脳内過程は、臓器ごとになにが同じで、なにが異なるか、という問題も呈示しており、重要性が高い。

そのなかでも過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)と情動の関係はきわだって重要と考えられる。IBSとは腹痛と便通異常が関連しあいながら慢性に持続するが、通常の臨床検査では愁訴の原因となる器質的疾患を認めないという概念の症候群である¹⁾。IBSを含む機能性消化管障害(functional gastrointestinal disorders: FGIDs)は、国際的に共通するRomeⅢ基準によって定義づけられている¹⁾。FGIDsは、生物心理社会モデルがよくあてはまること、患者の視点の重要性、性差、社会・文化の影響など、現代の医療を考えるうえで格好のモデルを提供している²⁾。IBSのRomeⅢ基準は“腹痛あるいは腹部不快感が1カ月につき3日以上あるものが3カ月以上続き、その腹痛あるいは腹部不快感が、①排便によって軽快する、②排便頻度の変化ではじまる、③便性状の変化ではじまる、の3つの便通異常の2つ以上の症状を伴うもの”と定義されている³⁾。この基準では症状の発端が6カ月以上前であって、現在症状が存在するものをIBSとする。

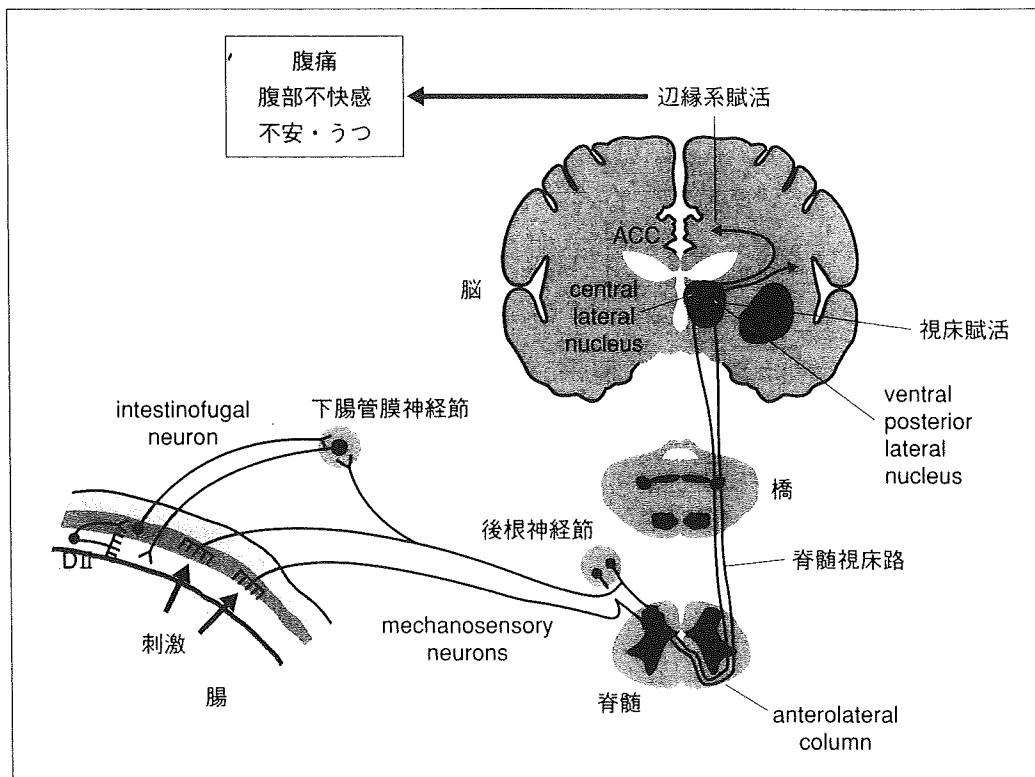


図 1 内臓痛覚経路

消化管からの侵害刺激信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。ここから島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される。

ほとんどの IBS 患者は心理社会的ストレスによって消化器症状が発症・増悪し、先端の方法を用いればその過程を描出できるので、心身症に分類できる。個々の IBS 患者は不安、抑うつという不快情動を伴う²⁾。また、集団としてみた IBS 患者の不安、抑うつの不快情動は、いずれも健常人よりも上昇している^{2,4)}。このような IBS と不快情動の関係には 4 つの可能性がある。

- ① IBS と不快情動は偶然に合併する。
- ② 中枢反応を増幅させることにより、脳から腸に向かう信号を増強させる要因が不快情動である。
- ③ 腸から脳に向かう信号の増大によって中枢で生じる反応の結果の一つが不快情動である。
- ④ IBS と不快情動は双方向の関係にある。

もっとも妥当であると考えられるのは④であり、これが概念的には脳腸相関(brain-gut interactions)に該当する。その成立の過程には、増強した内臓感覚が存在すると考えられる。その根拠は以

下に述べる所見による。

内臓刺激による中枢反応と不快情動の生成

Positron emission tomography(PET)あるいは機能的核磁気共鳴法(functional MRI)を用いた検討により、大腸伸展刺激時のヒト消化管知覚の脳内プロセッシングと神経伝達が明らかになりつつある。内臓感覚の脳内プロセッシングによる情動形成は以下のように理解される。消化管からの侵害刺激信号は脊髄神経の感覚ニューロンが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角ニューロンに信号を伝える⁵⁾。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する⁵⁾。ここから島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される(図 1)。刺激強度が高い場合か、感覚閾値が低ければ消化器症状と不安感や抑うつ感を起こす⁶⁻¹⁰⁾。これらの中枢の賦活は中心灰白質の下行性痛覚抑制系を賦活し、内因性オピオイド、ノルアドレナリンニューロン、セロトニンニューロンを介して内臓知覚を抑制する⁵⁾。IBS の腹痛にしばしば抗うつ薬が有効である

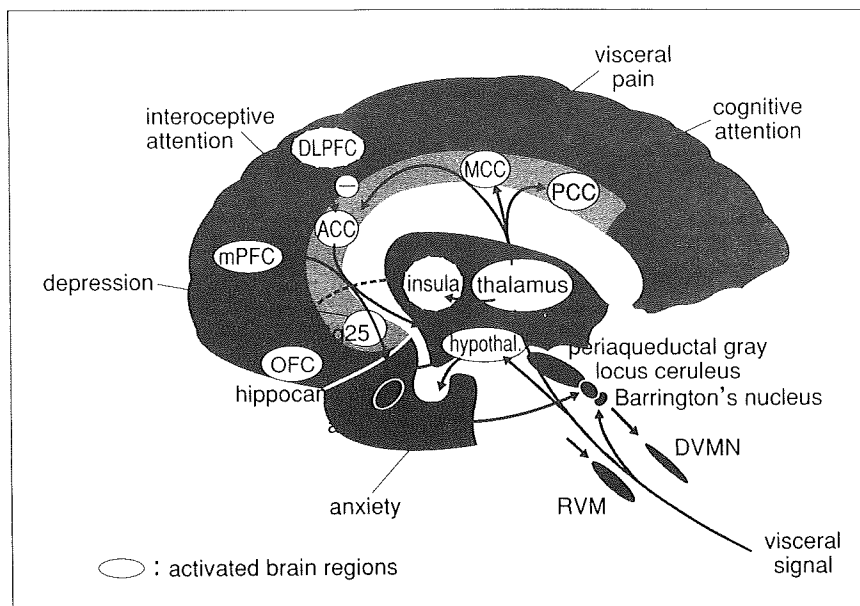


図 2 内臓痛覚と不快情動生成の模式図

内臓刺激により視床(thalamus)、島(insula)、後部帯状回(PCC)、中部帯状回(MCC)、前帯状回(ACC)、背側前頭前野(DLPFC)、内側前頭前野(mPFC)、眼窩前頭皮質(OFC)が活性化される。Barrington核、青斑核(LC)、中心灰白質(PAG)への入力に注意。視床下部(hypothal.)と海馬(hippocampus)への入力も存在する。扁桃体(amygdala)活性化は不安、膝周囲部前帯状回とくに Brodmann の 25 野(Cg25)活性化は抑うつに関係する。
DVMN：迷走神経背側運動核、RVM：延髄腹外側吻側領域。

のは、部分的にはこの経路を介するものである。消化管腔から粘膜を擦過するような物理的・化学的刺激は、腸クロム親和性細胞からのセロトニン放出と迷走神経求心路末端の 5-HT₃受容体を活性化する。迷走神経求心路の刺激は、延髄孤束核などの鍵部位における転写因子 c-fos 遺伝子発現を起し、さまざまな神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子発現の引き金となる。

内臓刺激によって活性化する局所脳の中なかで注目すべきは、帯状回、とくに前帯状回の機能である(図 2)。膝周囲部前帯状回は、以前より気分と深い関係をもつと考えられてきた。その下部に位置する膝下部前帯状回、とくに Brodmann の 25 野の活性化がうつを増悪させると考えられる¹¹⁾。膝下部前帯状回は健康人が悲しみを感じたときに活性化し、うつ病患者を fluoxetine で治療すると膝下部前帯状回活性は低下する。膝下部前帯状回活性は、パーキンソン病患者のうつを fluoxetine で治療した場合にも同様に低下する。プラセボで治療し、自然に寛解したうつにおいても膝下部前帯状回活性が低下する。うつ病患者の中なかでも認知

行動療法に反応して改善する患者は治療前の膝下部前帯状回活性の低さで予測することができ、認知行動療法が奏効する患者の膝下部前帯状回活性は奏効しない患者の膝下部前帯状回活性に比較して低い¹¹⁾。すなわち、内臓刺激によって直接に前帯状回機能が活性化され、腹痛と同時に抑うつが惹起される経路が強く示唆される。

もうひとつは、アリゾナのバド・クレイグによって提唱されたラミナ I から傍小脳脚核、さらには辺縁系・視床下部を賦活化する経路の存在である(図 3)¹²⁾。クレイグによれば、内臓感覚と体性感覚の疼痛は C 線維から脊髄後角のラミナ I ニューロンを上行する神経回路によるものであり、ともに恒常性を維持するための基本機構である。体性感覚の疼痛と体性感覚の触覚の類似性よりも、体性感覚の疼痛と内臓感覚の類似性のほうが高い。それだけでなく、ラミナ I ニューロンの系統は脊髄側角の交感神経節前神経と同じ起源であり、低次から高次まで、受容した刺激を生体反応として繰り返す機能がその本質であるとする。この経路は視床を経由せず、直接に扁桃体中心核