

2009 35013B

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 19～21 年度 総合研究報告書

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.	総合研究報告書	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
分担研究者	谷内 一彦
分担研究者	本郷 道夫
分担研究者	田代 学
分担研究者	青木 正志
分担研究者	金澤 素

II.	研究成果の刊行に関する一覧表	13
III.	研究成果の刊行物・別刷	21
IV.	研究組織名簿	347

1. 総合研究報告書

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

分担研究者 谷内 一彦

分担研究者 本郷 道夫

分担研究者 田代 学

分担研究者 青木 正志

分担研究者 金澤 素

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 春 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 東北大学サイクロト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 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陽電子断層撮影法(PET)ならびに機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いて検証し、失感情症の影響をみた。PETによる脳ヒスタミンH1受容体画像を用いて摂食障害患者と心理ストレス負荷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。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。大腸刺激下の膝周囲部前帯状回、島皮質、中脳水道周囲灰白質の賦活化は失感情症で有意に多かった。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。セロトニントランスポーター遺伝子多型が大腸刺激下の前帯状回活性に影響し、腹部膨満感と失感情症にも関連した。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相関の重要性が以下の3点で明らかにされてきている。(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。本研究では、末梢臓器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 long range goal とするが、研究費配分額から熟慮して、過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症の脳内神経伝達の病態解明に焦点を絞り込むことが最も現実的に成果を出し得る部分と判断し、これを具体的な研究目的とした。

B. 研究方法

・腸→脳信号とストレス応答性の関連

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 センターのポジトロン放出断層法 (PET) を用い、局所脳血流量(rCBF)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。次に成人被験者30名を対象とした。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0 mmHg (刺激なし)、20 mmHg (弱い刺激)、40 mmHg (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。対象の全脳の解剖画像を磁気共鳴画像法(MRI)で撮像した。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。

・脳ヒスタミン H1 受容体画像の男女差と摂食障害の像

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名を対象とした。PETは、放射性リガンドである¹¹C]ドキシ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 H1R に対する^[11C]ドキシペリンの受容体結合能 (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。

・過敏性腸症候群の認知柔軟性の fMRI

対象は、Rome III 診断基準を満たす IBS 群 30 名(男女各 15 名、21.7 ± 3.0 歳)である。全員右利きで、年齢・性別・教育歴を合致させ、消化器症状を持たない健常者 30 名 (21.4 ± 1.5 歳)を対照群とした。Wisconsin Card Sorting Test (WCST)を試行した時の事象関連 functional magnetic resonance imaging (fMRI)を施行した。WCST とは、画面に 1 枚の課題カードを呈示し、4 枚の選択肢カードの中から 1 枚の正解を選択させ、正誤を feedback する神経心理学的検査である。正解法則は数、形、色、配列の一致のいずれかであるが、予告なく正解法則を変更する。正解法則が切り替わる時を set shift と呼ぶが、その時の誤答の結果が知らされた時 (negative feedback)の脳画像を statistical parametric mapping (SPM) 5 にて分析した。また、知能検査 Wechsler Adult Intelligence-Revised (WAIS-R)をあわせて施行した。統計は SPSS version 16.0J を用いた。

・遺伝子多型と脳のストレス応答性

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 III/II 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。遺伝子多型の分析は、セロトニントランスポーター遺伝子(5-HTTLPR)を標的とし、Polymerase Chain Reaction (PCR)法により行った。各多型の分布は s/s 型 17 例、l/s 型 17 例、l/l 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 mmHg、20 mmHg、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。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 あるいは機能性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。

(倫理面への配慮)

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. 研究結果及び考察

・腸→脳信号とストレス応答性の関連

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 ($p < 0.001$)。

心理社会的ストレスの多寡と内臓刺激誘発 rCBF 活性化については、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。

・過敏性腸症候群の認知柔軟性の fMRI

WAIS-R の全検査評価点に両群の有意差はなかった。WCST の行動成績では、過敏性腸症候群の Nelson 型保続エラー ($p < 0.05$) ならびに difficulties of maintaining set ($p < 0.05$) が対照群よりも有意に多かった。set shift 誤答時の脳賦活部位は両群ともに右背外側前頭前野 (BA9)、前帯状回 (BA6/8/32)、

頭頂連合野(BA40)、島皮質であった ($p < 0.0001$)。群間と set shift 以降 6 回の試行 feedback の二元配置分散分析により、右背外側前頭前野 ($p = 0.025$)と左島後部 ($p = 0.016$)の交互作用が検出された。post-hoc 検定により、過敏性腸症候群の set shift 誤答時の脳活動は対照群に比して有意に右背外側前頭前野では低く ($p < 0.05$)、島後部では高かった ($p < 0.05$)。重回帰による保続エラーと脳賦活の分析では、対照群では前帯状回と島前部、過敏性腸症候群では頭頂連合野が有意な逆相関の部位であった ($p < 0.001$)。

・遺伝子多型と脳のストレス応答性

0→40mmHg 内臓刺激時に有意に($p < 0.001$)賦活の起きた領域を多型別に比較した。S/S>L/S の部位は右中心後回 (Brodmann' s area (BA)5)、左前帯状回 (BA32)、左中心前回(BA6)、中心後回(BA3)、右後帯状回(BA31)である。S/S<L/S の部位は右下側頭回 (BA20)、左上頭頂小葉 (BA7)、左下頭頂小葉(BA40)、小脳後葉である。S/S>L/L の部位は右後帯状回(BA31)、左中心後回 (BA5)、左中前頭回(BA6)、左中心前回 (BA6)、右中心前回(BA6)、小脳扁桃である。L/S>L/L の部位は中心前回(BA6)、中前頭回(BA6)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 ヶ月後に 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)。

以上から、過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症に共通する脳内神経伝達の病態を解明することができた。

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脳科学と心身医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。

D. 評価 (研究成果)

1) 達成度について

過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症の脳内神経伝達の病態解明に焦点を絞り込んで研究を行い、当初の目標以上の成果を達

成することができた。

2) 研究成果の学術的意義について

過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症の脳内神経伝達の研究は数が少なく、極めて高い学術的価値を持つ。

3) 研究成果の行政的意義について

過敏性腸症候群や摂食障害などの心身症の克服は、一見軽症の問題を扱っているように見えるが、実は国民の QOL、医療費と業務の効率化、重篤な精神障害の予防に渡る重要な行政的意義を持つ。

4) その他特記すべき事項について

本研究により研究代表者にアメリカ消化器病学会 Masters 賞が授与された。

国家的な重要職にあつて、ストレス関連疾患・心身症により、社会的活躍が阻害される例も注目された。この先進国に共通する重要問題に対する更なる対策は必要不可欠である。

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. 研究発表

国外

口頭発表 12 件

原著論文による発表 25 件

それ以外（レビュー等）の発表 2 件

そのうち主なもの

論文発表

(研究代表者)

○ 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* 47: 946-951, 2009.

○ 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* in press.

- 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* 71: 619–626, 2009.
- 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* 65: 329–335, 2009.
- 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* Oct 13 [Epub ahead of print], 2009.
- Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori–Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 99:1502–1505, 2008.
- 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* 20:1147–1156, 2008.
- 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. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical outpatients in Japan. *J Clin Gastroenterol* 42:1010–1016, 2008.
- Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda–Ohmori K, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 99:176–178, 2008.
- Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Matsuda–O 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.
- 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. *Psycho-Oncology* 17:869–876, 2008.
- 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.
- Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* 42 (Suppl 17): 48–51, 2007.
- 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.

- 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: 31-838, 2007.
- 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.

(研究分担者)

- 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.
- Yanai K, Dai H, Sakurai E, Watanabe T. The roles of histamine H1 receptors on cognition. *Inflamm Res* 57 Suppl 1: S39-40, 2008.
- 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 [¹¹C]doxepin. *Hum Psychopharmacol* 24: 540-548, 2009.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, Fukada S, Yoshimura T, Itoyama Y, Aoki M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS. *J Clin Invest* 117: 2468-2476, 2007.
- Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SIM, Turner MJ, van Tilburg MAL, 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* 103:2550-2561,

2008.

- 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* 2007; 56: 1202-9.
 - 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.
- Impact Factor 付き学術誌上に公刊した Citation 可能抄録
- Fukudo S, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, Sagami Y, Shoji T, Endo Y, Aoki M, Itoyama Y, Itoh 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.
 - 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.
 - 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-A135, 2007.
 - Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, Van Tilburg MA, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Differences in visceral hypersensitivity and hypercontractility to intraluminal distention between subtypes of bowel movement in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: A458-A459, 2007.
 - 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.
 - Endo Y, Fukudo S, Shoji T, Sagami Y, Morishita J, Kimura Y, 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.
 - Kanazawa M, Palsson OS, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Shoji T, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Comparison of comorbidity in Japanese and US patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 132: A680-A681, 2007.
 - Watanabe S, Kanazawa M, Lane RD, Hamaguchi T, Terui T, Mine H, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Hypnotic modulation of regional brain activity to rectal stimulation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 132: A726, 2007.

- Watanabe S, Kanazawa M, Terui T, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Individual differences in work overload predict the response of the rostral anterior cingulate cortex to acute interoceptive stressor. *Psychosom Med* 70: A60, 2008.
- Fukudo S, Terui T, Watanabe S, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Kanazawa M. Changes in brain function by hypnotic suggestion in patients with irritable bowel syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 70: A100, 2008.
- Labus JS, Mayer EA, Hamaguchi T, Mizuno T, Kano M, Fukudo S. 5-HTTLPR genotype moderates brain network activity during visceral pain. *Psychosom Med* 70: A100, 2008.
- Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Fukudo S. Effects of mosapride citrate, a 5-HT₄ receptor agonist, on rectosigmoid motor and sensory function in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A550–551, 2008.
- Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acid may be origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A158, 2008.
- Morishita J, Shoji T, Endo Y, Sagami Y, Watanabe S, Kanazawa M, Kimura Y, Machida T, Machida T, Fukudo S, Hongo M. Cerebral evoked potentials during visceral stimulation in non-consulters with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 134: A531, 2008.
- Gu L, Hasegawa R, Kumi N, Yin F, Kanazawa M, Fukudo S. Effect of 5-HT_{2a/2c} receptor agonist in maternally separated rats mimicking irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A9–10, 2008.
- Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. Gamma oscillation reflect the dysfunctional visceral sensory processing and modulation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A557–558, 2008.
- Endo Y, Kimura Y, Fukudo S, Shoji T, Sagami Y, Morishita J, Machida T, Machida T, Kanazawa M, Hongo M. Low self-efficacy affects symptoms and quality of life in adolescents with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A426, 2008.
- Labus JS, Mayer EA, Hamaguchi T, Mizuno T, Kano M, Fukudo S. 5-HTTLPR gene polymorphism modulates activity and connectivity within an emotional arousal network of healthy control subjects during visceral pain. *Gastroenterology* 134: A121, 2008.
- 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, Matsumoto T, Fukunaga M, Handa M, Kinoshita Y, Okumura T, Miwa T, IBS Club Japan. Effect of therapeutic guideline on irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 134: A419, 2008.
- Shoji T, Fukudo S, Tamura D, Kimura Y, Adachi M, Endo Y, Sagami Y, Morishita J, Machida T, Machida T, Hongo M. Impact of irritable bowel syndrome on depressive disorder. *Gastroenterology* 134: A419, 2008.

- Watanabe S, Hattori T, Kanazawa M, Kano M, Fukudo S. The role of neural oscillation in the brain processing of visceral sensory information. *Neurosci Res* 61 (Suppl 1): S182, 2008.
- Kato M, Tashiro M, Yoshizawa M, Zhang DY, Kamura N, Fukudo S, Yanai K. Gender difference in histamine H1 receptors in the human brain: A human PET study. *J Pharmacol Sci* 109 (Suppl 1): 281, 2009.
- Fukudo S, IBS Club Japan. Effect of therapeutic guideline including psychosomatic approach on irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Psychosom Med* 71: A122, 2008.
- 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.
- 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.
- 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.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

過敏性腸症候群重症度判定システム（著作権・金澤素、福土審）

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

(研究代表者)

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. 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* 65: 329–335, 2009.
7. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 99:1502–1505, 2008.
8. 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* 20:1147–1156, 2008.

9. 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. High prevalence of irritable bowel syndrome in medical outpatients in Japan. *J Clin Gastroenterol* 42:1010–1016, 2008.

10. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda–Ohmori K, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 99:176–178, 2008.

11. Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Matsuda–O 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.

12. 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. *Psycho–Oncology* 17:869–876, 2008.

13. 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.

14. Fukudo S. Role of corticotropin–releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* 42 (Suppl 17): 48–51, 2007.

15. 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.

16. 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: 31–838, 2007.

17. 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.

(研究分担者)

1. 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.

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

3. 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 [¹¹C]doxepin. *Hum Psychopharmacol* 24: 540–548, 2009.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, Fukada S, Yoshimura T, Itoyama Y, Aoki M, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S. NO production results in suspension-induced muscle

atrophy through dislocation of neuronal NOS. *J Clin Invest* 117: 2468–2476, 2007.

9. 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.

10. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SIM, Turner MJ, van Tilburg MAL, 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* 103:2550–2561, 2008.

11. 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* 2007; 56: 1202–9.

12. 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.

(Impact Factor 付き学術誌上に公刊した Citation 可能抄録)

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. Fukudo S, IBS Club Japan. Effect of therapeutic guideline including psychosomatic approach on irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Psychosom Med* 71: A122, 2009.
5. Kato M, Tashiro M, Yoshizawa M, Zhang DY, Kamura N, Fukudo S, Yanai K. Gender difference in histamine H1 receptors in the human brain: A human PET study. *J Pharmacol Sci* 109 (Suppl 1): 281, 2009.
6. Watanabe S, Kanazawa M, Terui T, Mine H, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Fukudo S. Individual differences in work overload predict the response of the rostral anterior cingulate cortex to acute interoceptive stressor. *Psychosom Med* 70: A60, 2008.
6. Fukudo S, Terui T, Watanabe S, Hamaguchi T, Yanai K, Itoh M, Kanazawa M. Changes in brain function by hypnotic suggestion in patients with irritable bowel syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med* 70: A100, 2008.
7. Labus JS, Mayer EA, Hamaguchi T, Mizuno T, Kano M, Fukudo S. 5-HTTLPR genotype moderates brain network activity during visceral pain. *Psychosom Med* 70: A100, 2008.
8. Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, Fukudo S. Effects of mosapride citrate, a 5-HT4 receptor agonist, on rectosigmoid motor and sensory function in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A550-551, 2008.
9. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acid may be origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 134: A158, 2008.
10. Morishita J, Shoji T, Endo Y, Sagami Y, Watanabe S, Kanazawa M, Kimura Y, Machida T, Machida T, Fukudo S, Hongo M. Cerebral evoked potentials during visceral stimulation in non-consulters with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 134: A531, 2008.
11. Gu L, Hasegawa R, Kumi N, Yin F, Kanazawa M, Fukudo S. Effect of 5-HT2a/2c receptor agonist in maternally separated rats mimicking irritable bowel syndrome.