

平成 29 年 12 月 12 日

## 過敏性腸症候群の治療標的を解明！ ～ストレスによる新しい発症メカニズム～

名古屋大学医学部附属病院（病院長：石黒 直樹）検査部 竹下 享典（たけした きょうすけ）講師、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）循環器内科学 室原 豊明（むろはら とよあき）教授、メメット・イスリー大学院生、名古屋大学医学部附属病院検査部 松下 正（まつした ただし）教授らの研究グループは、実験動物モデルを解析して、情動ストレスが過敏性腸症候群を引き起こす新しい機序を明らかにしました。

過敏性腸症候群は、腹痛あるいは腹部不快感とそれに伴う便通異常が持続する疾患で、特に若年者で多く、世界で 10%以上の方が罹患されているといわれています。過敏性腸症候群の病態にはストレスが大きく関わり、その治療には腸管の動きをコントロールする薬剤のほかに、ストレスについての心理的側面のサポート・治療、腸内環境<sup>1</sup>を整えることが重要であることが知られています。

ストレスはどのように過敏性腸症候群を促進するのか、という疑問を明らかにすることは新しい治療標的を見つけるために重要です。これまで、本研究グループはマウス拘束ストレスモデルを解析して、情動ストレスが内臓脂肪組織において、レニン-アンギオテンシン系<sup>2</sup>という本来、血圧上昇に関わるホルモン系を活性化し、さらには脂肪組織の慢性炎症を引き起こして、メタボリック症候群と同様な現象をおこすことを報告してきました。

本研究においても、過敏性腸症候群の動物モデルとしてマウス拘束ストレスモデルを解析しました。ストレスが腸管においてもレニン-アンギオテンシン系を活性化し、その結果、酸化ストレス<sup>3</sup>を増加させ、慢性炎症を惹起することを初めて示しました。また、腸管のレニン-アンギオテンシン系の活性化は、炎症への影響のみにとどまらず、ACE2/B<sup>0</sup>AT-1 というトリプトファン<sup>4</sup>を吸収する小腸のアミノ酸トランスポーター<sup>5</sup>を減少させ、それに伴い、血中のトリプトファンも減少することを明らかにしました。このトリプトファンからセロトニン<sup>6</sup>を作る酵素も減少し、血中のセロトニンも減少しました。セロトニンは気分や感情のコントロール、抗ストレスに重要な物質で、うつ病などで減少することが知られています。さらに、ストレスにより、小腸から分泌される抗菌物質アルファーディフェンシン<sup>7</sup>も減少するため腸内環境は悪化し、善玉菌の割合が低下、悪玉菌の割合が増加しました。腸内環境を整えることは、トリプトファンを吸収して脳内のセロトニン産生増加させるに重要です。このように腸内環境の精神神経系への作用を脳腸連関といいますが、ストレスはいずれの場合も悪化しました。

本来、高血圧症を治療する薬剤であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬<sup>8</sup>・irbesartan は、ストレスによって活性化していた腸管のレニン-アンギオテンシン系を抑制しました。その結果、ストレスによる腸管の慢性炎症は改善し、トリプトファンの吸収、セロトニン産生、腸内環境のいずれも改善しました。腸管のレニン-アンギオテンシン系は、過敏性腸炎<sup>9</sup>の新しい治療標的として注目されます。

本研究成果は Elsevier 社の国際学術誌「Brain, Behavior, and Immunity」（オランダ時間 2017 年 11 月 16 日付けの電子版）に掲載されました。

# ストレスによる過敏性腸症候群の発症の 新しいメカニズムと治療標的を解明

## ポイント

- 過敏性腸症候群はストレスが主要な原因となり、腹痛、下痢、便秘を慢性的に繰り返す疾患です。
- 本研究では過敏性腸症候群の動物モデルとして、マウス拘束ストレスモデルを解析しました。ストレスは腸管において酸化ストレスを増加し、過敏性腸症候群の病態である慢性炎症を引き起こしました。そして、この慢性炎症に、本来、血圧上昇に関わるホルモン系であるレニン-アンギオテンシン系の活性化が関与していました。
- 腸管のレニン-アンギオテンシン系の活性化によって、ACE2/B<sup>0</sup>AT-1 というトリプトファンを吸収するアミノ酸トランスポーターは減少し、それに伴い、血中のトリプトファンも減少しました。さらに、トリプトファンからセロトニンを作る酵素も減少し、血中のセロトニンは減少しました。セロトニンは気分や感情のコントロール、抗ストレスに重要な物質です。ストレスにより、小腸から分泌される抗菌物質アルファーディフェンシンも減少するため、腸内環境は悪化し、善玉菌の割合が低下、悪玉菌の割合が増加しました。
- 本来、高血圧症を治療する薬剤であるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬・irbesartan は、ストレスによって活性化していた腸管のレニン-アンギオテンシン系を抑制しました。その結果、ストレスによる腸管の慢性炎症は改善し、トリプトファンの吸収、セロトニン産生、腸内環境のいずれも改善しました。
- 本研究により、腸管のレニン-アンギオテンシン系は、脳腸連関に作用する過敏性腸症候群の新しい治療標的であることが示されました。また、既存の高血圧の治療薬についても、新しい可能性が示されました。

## 1. 背景

過敏性腸症候群は、ストレスが主要な原因となり、腹痛、下痢、便秘を慢性的にくりかえす疾患です。特に若年者で多く、世界で 10%以上の方が罹患されているといわれています。過敏性腸症候群の病態にはストレスが大きく関わり、その治療には腸管の動きをコントロールする薬剤のほかに、ストレスについての心理的側面のサポート・治療、腸内環境を整えることが重要であることが知られています。

レニン-アンギオテンシン系は血圧を上昇させるホルモン系です。レニン-アンギオテンシン系は高血圧症の重要な治療標的であり、アンジオテンシン受容体拮抗薬はこれを抑制して血圧を下げる重要な薬です。アンジオテンシン受容体拮抗薬は国内で 7 種類が認可され、世界的に多くの方が内服されています。

これまで本研究チームは、情動ストレスの全身への影響についての検討を、マウス拘束ストレスモデルの解析結果より進めてきました。ストレスは内臓脂肪において、レニン-アンギオテンシン系を活性化した結果、慢性炎症を引き起こし、メタボリック症候群と同様の効果を及ぼすこと、そして、アンジオテンシン受容体拮抗薬は、このストレスの悪影響を抑制することを以前に示しました。

## 2. 研究成果

本研究チームは、国際的に汎用される過敏性腸症候群の動物モデルであるマウス拘束ストレスモデルを解析しました。本モデルでは、マウスを径 3cm の容器で緩やかに拘束してストレスを与えます。これまで

の我々の検討では、拘束を1日2時間、2週間繰り返し行くと内臓脂肪に慢性炎症をきたすことを確認しています。本研究では、同様のストレスにより、大腸において、炎症細胞浸潤、粘膜下浮腫が認められました。大腸においては、レニン-アンジオテンシン系が活性化し、酸化ストレス、炎症性サイトカイン<sup>10</sup>の増加を認めました。一方、小腸ではACE2/B<sup>0</sup>AT-1というトリプトファンを吸収するアミノ酸トランスポーターは減少し、それに伴い血中のトリプトファンは減少しました。このトリプトファンからセロトニンを作る酵素も減少し、血中のセロトニンは減少しました。セロトニンは気分や感情のコントロール、抗ストレスに重要な物質で、うつ病などで減少することが知られています。ストレスにより、小腸から分泌される抗菌物質アルファ-ディフェンシンも減少するため、腸内環境は悪化し、善玉菌の割合が低下、悪玉菌の割合が増加しました。腸内環境を整えることは、トリプトファンを吸収して脳内のセロトニン産生を増加させるのに重要です。このように、腸内環境の精神神経系への作用を脳腸連関といいます。ストレスはいずれの場合も悪化しました。

本来、高血圧症を治療する薬剤であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬・irbesartanをこれらのマウスに3mg/kg/dayあるいは10mg/kg/dayを投与したところ、薬物の量が多いほどに、ストレスによって活性化していた腸管のレニン-アンジオテンシン系を抑制しました。その結果、ストレスによる腸管の慢性炎症は改善し、トリプトファンの吸収、セロトニン産生、腸内環境のいずれも改善しました。

## 作用機序のまとめ



## 3. 今後の展開

ストレスが関連する病態をさらに解明することにより、「病は気から」のメカニズムを解明して参ります。その結果を臨床にフィードバックして、健康増進に貢献いたします。

## 4. 用語説明

1. 腸内環境; 100 兆個といわれる腸内細菌の善玉菌と悪玉菌のバランスを指します。善玉菌が減少すると炎症をきたしやすくなり、セロトニン産生に悪影響を与えます。
2. レニン-アンジオテンシン系; 血管収縮、体液量、体内のナトリウム量を調節して血圧を調節するホルモン系。酸化ストレスの誘導、炎症にも関与しています。
3. 酸化ストレス; 酸化反応により引き起こされる、生体にとって有害な作用。
4. トリプトファン; ヒトの 9 つの必須アミノ酸の一つ。体内で代謝されてセロトニン、メラトニンのような神経伝達物質の原料になります。
5. アミノ酸トランスポーター; 細胞がアミノ酸を運ぶための仕組みで、小腸においてはタンパク質から消化分解されたアミノ酸を吸収するために働きます。本研究チームの注目した ACE2/B<sup>0</sup>AT-1 は、セロトニンの原料となるトリプトファンの吸収において重要です。
6. セロトニン; トリプトファンより合成される生理活性アミンの一種で、生体において、血管の収縮、腸管蠕動、神経伝達物質として感情を安定させる作用があり、ホルモンとして生体リズム、睡眠、体温調節に関与します。
7. アルファーディフェンシン; ナチュラルキラー細胞、T 細胞サブセット、好中球といった免疫細胞だけでなく、小腸のパネート細胞から分泌されるたんぱく質のこと。細胞に取り込んだバクテリアなどの異物を不活性化して、腸内環境を整えているとされています。
8. アンジオテンシン II 受容体拮抗薬; アンジオテンシン II が受容体に結合するのを妨げることでレニン-アンジオテンシン系を抑制し、血管を拡張させ、血圧を下げる薬剤。降圧剤として汎用されています。
9. 過敏性腸炎 (IBS); 主にストレスに起因して、下痢や便秘を慢性的に繰り返す疾患です。大腸がんや潰瘍性大腸炎などは血液検査や大腸内視鏡検査などで腸に異常が認められますが、IBS は、検査では、そうした異常はないことが確認されたうえで症状が続く場合に診断されます。日本人のおよそ 7 人に 1 人が IBS に当てはまると推定されており、30 代より若い年代に比較的多くみられる傾向があります。重症の場合は、トイレの問題で学校や会社に行けなくなったり外出を控えるようになったりするなど、生活の質を低下させることが問題になっています。
10. 炎症性サイトカイン; 主に免疫細胞より放出される、炎症を惹起する生理活性物質。

## 5. 発表雑誌

Maimaiti Yisireyili, Yasuhiro Uchida, Koji Yamamoto, Takayuki Nakayama, Xian Wu Cheng, Tadashi Matsushita, Shigeo Nakamura, Toyoaki Murohara, and Kyosuke Takeshita

" Angiotensin receptor blocker irbesartan reduces stress-induced intestinal inflammation via AT1a signaling and ACE2-dependent mechanism in mice "

Brain, Behavior, and Immunity (オランダ時間 2017 年 11 月 16 日付けの電子版に掲載)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.11.010>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Brain\\_B\\_20171212en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Brain_B_20171212en.pdf)