

Press Release(H27/7/30)

過敏性腸症候群においてお腹の痛みと下痢や
便秘が同時に発生するメカニズムの一端を解明
～論文が Scientific Reports に掲載されました～

【研究のポイント】

- ストレスが引き起こす過敏性腸症候群は、「お腹の痛み・不快感」と「下痢・便秘」が同時に発生する複雑な病症を有するために、これまで病気の原因と症状の関連性が不明であった
- 消化管摘出標本^注)を用いずに、特殊な手術を施したラットを用いて脳や脊髄との連絡がある状態でラットの大腸運動を詳細に調べることに成功した。
- 痛みを強く感じると脳から痛みを和らげようとする指令（シグナル）が出されるが、そのシグナルが大腸運動を変化させることが明らかとなった。
- この成果によって、お腹の痛み・不快感と下痢・便秘が同時に発生する過敏性腸症候群のメカニズムの一端が解明できた。

【研究成果の概要】

本学応用生物科学部・共同獣医学科・志水泰武教授（獣医生理学研究室）の研究室が、ストレスが引き起こす過敏性腸症候群の複雑な発生メカニズムの一端を解明しました。その成果が、国際的評価の高い学術誌“Scientific Reports”に採録され、2015年7月28日10時（ロンドン時間）に公開されましたのでお知らせいたします。

【研究課題】

ストレスのかかる現代社会で急増している病気の1つに過敏性腸症候群があります。過敏性腸症候群は、死に至るような病気ではありませんが、この病気にかかると仕事や勉学に集中できなかったり、旅行やスポーツ、レジャーを楽しめなかったりなど、生活の質が著しく損なわれてしまいます。最近ではうつ病との関連も指摘されており、大きな問題となっています。過敏性腸症候群の特徴は、「お腹の痛み・不快感」と「下痢・便秘」の二つの症状が同時に起こることです。2つの症状のうち、痛みについては、普通は何とも感じない弱い刺激を痛いと感じるようになってしまう、「痛覚過敏」が原因であると考えられています。しかし、痛みを過敏に感じると、なぜ下痢や便秘といった大腸の動きと関連する症状が一緒に出るのかこれまではよくわかっていませんでした。

【発生メカニズム解明に至った研究方法の概要】

志水教授らの研究室では、過敏性腸症候群の病因と発症のメカニズムの解明が、新しい治療法の開発につながると考え、次のような実験を行いました。

図1の①～③に示すように、腸に痛みの元となる刺激があると、その情報が脊髄を経由して脳へと伝えられ、痛みとして感じます。

脳が痛みを感じると、痛みを和らげるために、脳から脊髄に痛みを抑える指令（シグナル）が送られます。脳より下の脊髄に向かって痛みを抑制するシグナルを伝える経路ということで、この経路は下行性疼痛抑制経路と呼ばれます。ストレスが引き起こす過敏性腸症候群の発症のメカニズムを明らかにするためには、脳や脊髄との連絡がある状態で消化管の機能を調べる必要があります。なぜならばストレスは脳が感じるものだからです。

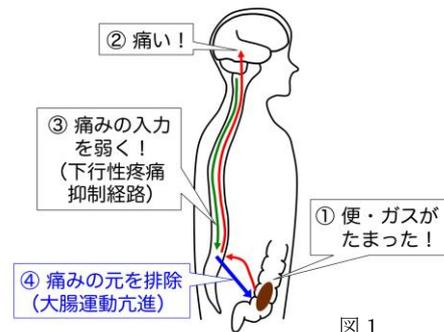


図 1

ストレスが引き起こす過敏性腸症候群の発症のメカニズムを明らかにするためには、脳や脊髄との連絡がある状態で消化管の機能を調べる必要があります。なぜならばストレスは脳が感じるものだからです。

志水教授らの研究室では、脳からのシグナル、下行性疼痛抑制経路、および消化管の運動の関連性に注目し、三者のかかわりを実験するアイデアを考え、実現しました。まず実験動物のラットに特殊な手術を施し、脳や脊髄に薬剤を投与できるようにしました。またラットの大腸の中間部分と肛門に特別な器具を設置し、大腸内部の圧力と肛門から送り出される液量を測定できるようにしました（図2）。大腸内部の圧力と送り出される液量を測ることで、大腸運動の程度を知ることができます。このラットを用いると薬剤を使って脳や脊髄を活性化させたり、抑制したりしたときの、大腸運動の変化を調べることができます。下行性疼痛抑制経路が活発になった状態を実験的に再現するために、ラットの脊髄にノルアドレナリン^注を微量投与してみました。その結果、大腸の運動が著しく大きくなる

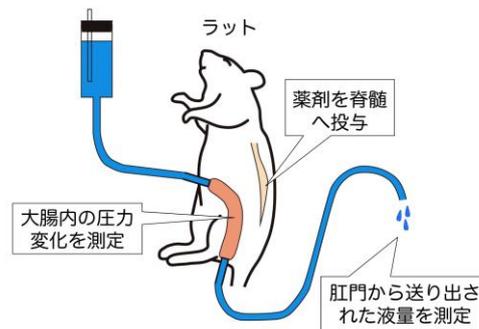


図 2

ことがわかりました（図1④）。また、大腸の運動が激しい状態がしばらく続くと、それが極端に小さくなってしまいう現象も観察されました。大腸運動が小さくなったときに、あらためて脊髄にノルアドレナリンを投与しても効果が現れませんでした。脱感作が起きているものと考えられます。体は、常に指令がやってくると、それを無視するようにできていて、これが脱感作といわれる現象です。このように下行性疼痛抑制経路が活性化すると大腸運動が大きく亢進すること、活性化状態が持続すると脱感作現象によ

り大腸運動が小さくなってしまふことが明らかとなりました。

【研究結果から示唆される過敏性腸症候群の発生メカニズム】

ストレスがかかると・・・

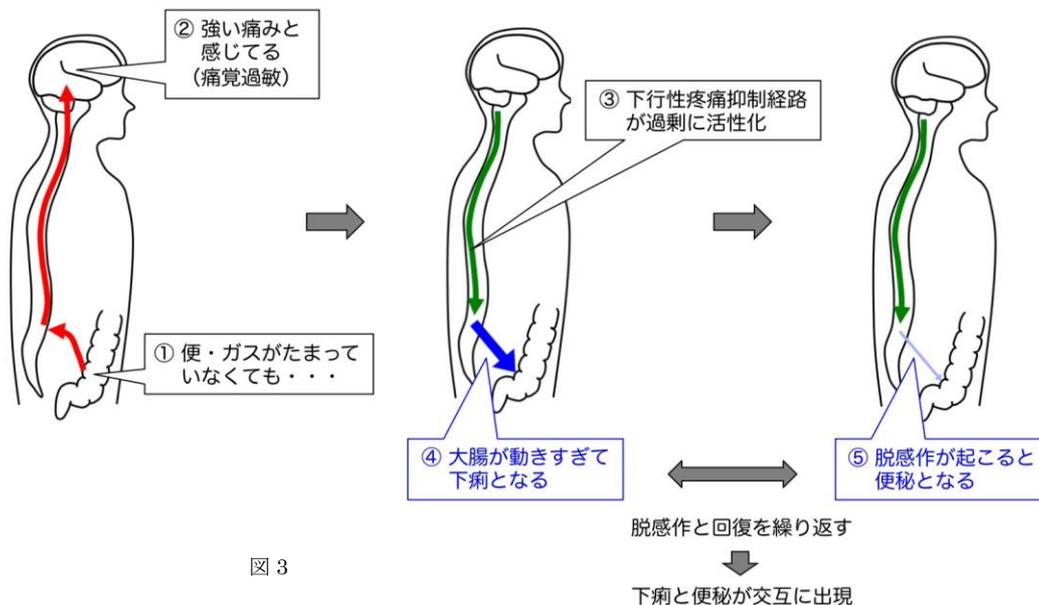


図 3

ストレスがかかると、図3に示しているように痛覚過敏となって大腸内の普通の刺激を脳が痛みとして感じてしまいます。そうなるとう下行性疼痛抑制経路が活性化してしまい、大腸を動かす必要がないのに大腸の動きが活発になって下痢をしてしまうと考えられます。逆に便秘では、下行性疼痛抑制経路が活性化しすぎて、脱感作が起きていると思われる。下痢ではなく便秘が発生する人は、脳からのシグナルが脱感作により無視されて大腸が動かなくなった結果であると考えられます。

今回の研究で、常に「お腹の痛み・不快感」と「下痢・便秘」が一緒に現れるメカニズムが明らかとなりました。将来的にはストレスによって発生する下痢や便秘を改善する薬の開発につながるものと期待しています。

注

消化管摘出標本 体の外に消化管を取り出した状態で、消化管の運動を研究するための材料。

ノルアドレナリン 神経伝達物質のひとつ。交感神経から放出される物質であるが、脊髄では下行性疼痛抑制経路の主な伝達物質として機能する。

【主要論文】

論文タイトル : Colokinetic effect of noradrenaline in the spinal defecation center: implication for motility disorders.

論文著者 : 岐阜大学応用生物科学部・獣医生理学研究室

内藤清惟（筆頭著者）、椎名貴彦、加戸くるみ、中森裕之、
佐野有希、志水泰武（研究責任者）

掲載雑誌：Scientific Reports, 5, 12623; doi: 10.1038/srep12623(2015).

公表日時：2015年7月28日 10時（ロンドン時間）

論文 URL：

<http://www.nature.com/srep/2015/150728/srep12623/full/srep12623.html>

【参考URL】

• Scientific Reports

<http://www.nature.com/srep/>

<http://www.natureasia.com/ja-jp/srep/>

• 岐阜大学応用生物科学部。獣医生理学研究室

<http://www.abios.gifu-u.ac.jp/yshimizu/>

【本件に関する問い合わせ先】

岐阜大学応用生物科学部 獣医生理学研究室

教授 志水 泰武（しみず やすたけ）

TEL：058-293-2940（直通）

E-mail：yshimizu@gifu-u.ac.jp