

排便調節の仕組み・神経伝達物質に性差、過敏性腸症候群の病態解明に近づく  
**男性に下痢、女性に便秘が多い原因・神経伝達物質の性差を発見**

岐阜大学 応用生物科学部 志水泰武教授 "The Journal of Physiology"に論文掲載

岐阜大学 応用生物科学部 志水泰武教授は、ラットの大腸内に痛みの刺激を与えた場合、オスでは排便と関連する大腸の動きが誘発されるが、メスでは誘発されないことを確認しました。このメカニズムとして、脳から脊髄に下行性疼痛抑制経路を通じて供給される神経伝達物質の成分がオスとメスで異なり、そのため脊髄排便中枢による排便調整の動きがオスとメスで異なることを発見しました。本研究成果は、男性には下痢が多く、女性には便秘が多いという排便異常の性差の一端を明らかにするとともに、過敏性腸症候群などの病態解明に近づくものです。本研究成果は 2020年12月21日付で"The Journal of Physiology"に掲載されました。

(<https://doi.org/10.1113/JP279942>)

**【研究のポイント】**

- 志水教授らはこれまでの研究で、大腸内に痛みの刺激を与えると、脳から痛みを緩和するために発出される神経伝達物質が、大腸運動にも影響を与えることを明らかにしていた。
- 今回の研究では、大腸内に痛みの刺激を与えた場合、オスのラットでは排便と関連する大腸の動きが誘発されるが、メスのラットでは誘発されないことを確認した。
- このメカニズムを調べたところ、痛みに応答して脳から脊髄に下行性疼痛抑制経路を通して供給される神経伝達物質の成分がオスとメスで異なることが分かった。オスでは、ドパミンやセロトニンが働き、脊髄の排便中枢を活性化し、大腸の運動を促進することが確認された。メスでは、ドパミンは働かず、セロトニンとGABAが働くことが確認された。メスはGABAが脊髄排便中枢を抑制するため、セロトニンによる大腸運動促進効果を打ち消していると考えられる。
- この成果によって、男性には下痢が多く、女性には便秘が多いという排便異常の性差の一端が解明できた。また過敏性腸症候群などの病態解明に近づくことができた。

**【研究の背景】**

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、ストレスによるお腹の不調が慢性的に続くともつらい病気です。決して致命的な病気ではありませんが、仕事や勉学に集中できなかつたり、旅行やスポーツ、レジャーを楽しめなかつたりと、生活の質(QOL)を著しく損なってしまいます。近年ではうつ病との関連も示唆されており、非常に大きな問題となっています。過敏性腸症候群の特徴として症状に性差があることが知られており、男性には下痢が多く、女性には便秘が多いと言われていました。しかし、なぜ下痢や便秘といった大腸の動きと関連する症状に性差が出るのかよくわかっていませんでした。志水教授は、このメカニズムを解明することにより、性別に合わせた新しい治療法が開発できると考え、本研究に着手しました。

### 【従来の研究で明らかになっていたこと】

大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、痛みとして感じられます。脳が痛みを感じると、痛みを和らげるために、脳から脊髄に下行性疼痛抑制経路を通じて痛みを抑える神経伝達物質が放出されます。これまでに志水教授らは、神経伝達物質のうちセロトニン、ドパミンなどのモノアミンが、痛みを緩和すると同時に、大腸の運動を促進することを明らかにしてきました。本来は痛みを緩和する経路ですが、脊髄に大腸の運動を調節部位があることと関連して、副次的に大腸にも影響を与えているものと理解できます。

### 【本研究の概要】

本研究では、オスとメスのラットに麻酔をかけた状態で実験を行いました。大腸内にカプサイシンによる痛み刺激を与えた場合に、オスのラットでは大腸運動が促進されるが、メスのラットでは促進されないことを確認しました。

大腸内に痛み刺激を与えた場合、痛み刺激が一次求心性ニューロン、上行性侵害受容経路を通じて、脳に伝わります。脳は痛みを感じると、これを緩和するために下行性疼痛抑制経路を通じて神経伝達物質を脊髄に放出します。本研究では、この神経伝達物質の成分がオスとメスで異なることを確認しました。オスでは、ドパミンやセロトニンが放出され、これらが脊髄の排便中枢を活性化し大腸運動を促進します。一方、メスでは、ドパミンは放出されず、セロトニンとGABAが放出され、結果として大腸運動を促進しません。その理由は、GABAが脊髄排便中枢を抑制し、これがセロトニンによる活性化の効果を打ち消しているためだと考えられます。

なお、大腸の有害刺激に反応してGABAが女性特有に働くのは、卵巣ホルモンによるものです。卵巣を除外したメスのラットは、オスのラットと同様の反応を示しました。

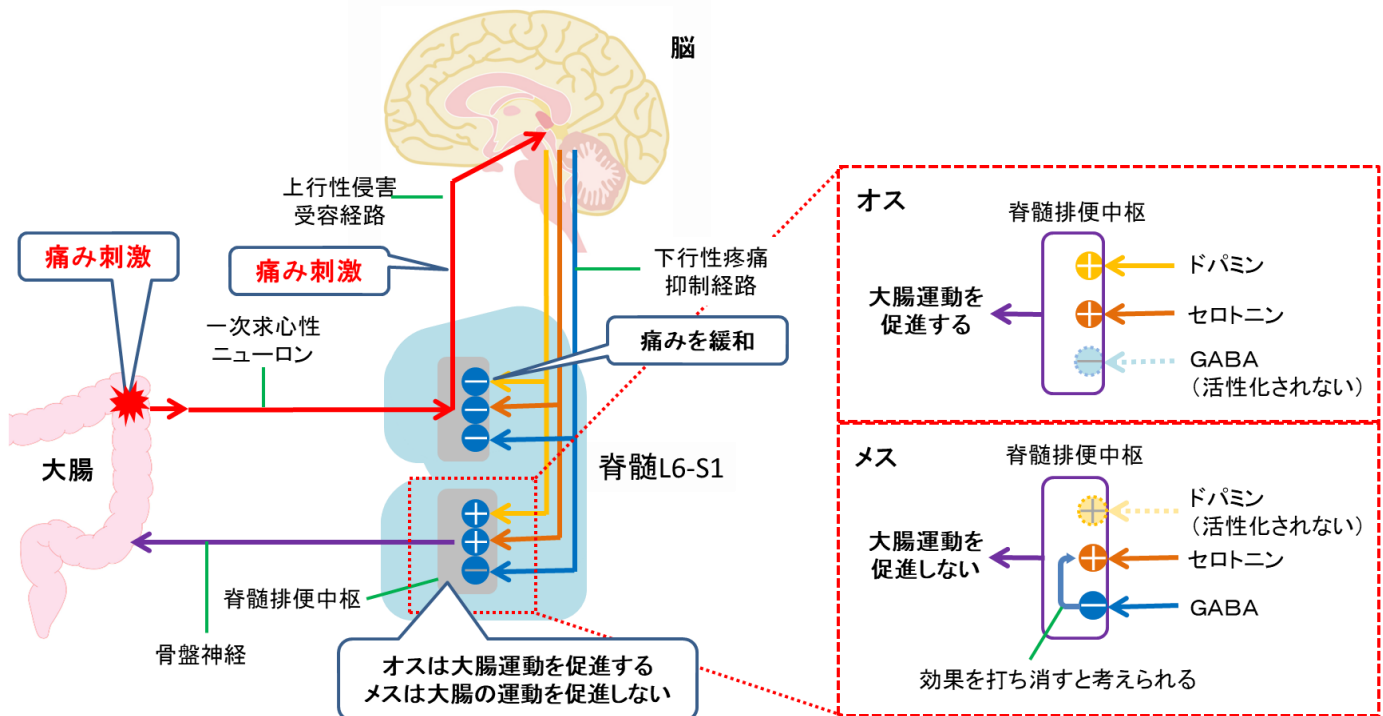


図 脳から脊髄に放出される神経伝達物質と大腸運動作用の性差

### 【本発明の社会的な意義】

今回の研究で、男性には下痢が多く、女性には便秘が多いという排便異常に性差が現れるメカニズムの一端が明らかになりました。この成果によって複雑な過敏性腸症候群の性差の全容が解明できたわけではありませんが、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を性別に合わせて選択することにつながることを期待されます。試験の前にお腹が痛くなって勉強が手につかなかったり、下痢が怖くて旅行やレジャーを我慢したり、大変な苦勞を強いられるのが過敏性腸症候群です。この研究により、QOLの著しい低下をもたらすIBSの病態の解明に近づき、中枢の乱れを是正する治療薬の開発、さらにオーダーメイド治療の道を拓くことが期待されます。

### 【論文情報】

論文誌：“The Journal of Physiology”

論文名：“Sexually dimorphic response of colorectal motility to noxious stimuli in the colorectum in rats”

(ラットの結腸直腸における侵害刺激に対する大腸運動の性的二形性反応)

著者：堀井和広，江原優花，椎名貴彦，内藤清惟，中森裕之，堀井有希，島岡弘樹，齋藤正一郎，志水泰武(責任著者)

DOI : <https://doi.org/10.1113/JP279942>

掲載日：2020年12月21日(現地時間)

### 【研究者プロフィール】

志水 泰武 (しみず やすたけ) 博士(獣医学)

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 基礎獣医学講座 獣医生理学研究室 教授

<略歴>

1983年4月～1987年3月 岐阜大学農学部獣医学科

1987年4月～1989年3月 岐阜大学大学院獣医学研究科修士課程

1989年4月～1992年3月 北海道大学大学院獣医学研究科博士課程

1999年1月～2004年3月 岐阜大学農学部 助教授

2004年4月～2008年3月 岐阜大学応用生物科学部 助教授

2005年2月～2006年2月 メルボルン大学 客員准教授

2008年4月～ 岐阜大学大学院・連合獣医学研究科 教授・岐阜大学応用生物科学部 教授

※本リリースは厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、本町記者会、文部科学記者会、科学記者会、岐阜県政記者クラブおよび報道各社に送信しております。

### 【本件に関する問い合わせ先】

岐阜大学管理部総務課広報係 担当：井戸

Tel: 058-293-3377 / 2009 Fax: 058-293-2021 E-mail: kohositu@gifu-u.ac.jp