

## ストレスと過敏性大腸症候群

六反一仁

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部ストレス制御医学分野

過敏性大腸症候群(IBS; irritable bowel syndrome)は、反復性の下腹部痛や不快感を特徴とし、下痢、便秘、あるいは双方を交互に繰り返す頻度の高い機能性腸疾患である。IBS はその症状や診断所見が多彩なため、原因の究明と病態に応じた治療が求められる疾患である。多くの家族集積性や双子研究から遺伝的素因が中等度に関与することが報告されているが、これらの研究においても、IBS の発症には環境要因がより重要な役割を果たすと考えられている。病態生理学的には、消化管運動、内臓知覚、腸内細菌、自律神経、中枢性の消化管調節、などの異常が想定されている。脳と腸の相互作用 (Brain-Gut interactions) は、生理的にも病的な状態においても消化管機能の調節に重要な役割を果たしている。精神的ストレスは IBS の症状を悪化させること、IBS 患者には精神疾患を合併する頻度が高いこと、逆に、うつ病などの精神疾患の身体症状として消化管の機能障害が多く見られること、などの事実から、ストレスは IBS に深く関わっている。ストレスや精神疾患の要素が明確な患者には、精神療法が効果的であるが、抗うつ剤や抗不安薬の投与は、薬物の副作用に加え、患者の受け入れなどにも問題があり、必ずしも普遍的な治療法として受け入れられていない。それ以上に、ストレスや精神疾患を客観的に評価するシステムがないことが最大のネックとなっている。

個人のストレスを評価するには、社会・心理学的な評価法に加え、生理学的、生化学的、臨床的なアプローチがなされてきた。しかしながら、ストレス反応のように、神経、内分泌、及び免疫系に制御される複雑系の反応を客観的に評価するには限界がある。最近、マイクロアレイ (DNA チップ) による遺伝子発現プロファイリングは、病気の診断及び治療や予後の判定に威力を発する技術と期待されている。複雑系の反応を限られた因子で評価することは困難であり、ストレス評価はマイクロアレイの特徴を最大限に利用した方法論と言える。我々は、1467 遺伝子を選び出し、抹消血白血球を用いてストレスを評価する cDNA チップを独自に開発した。この DNA チップを用いて、健常人の急性及び慢性の精神的ストレスの評価に成功した。さらに、この方法論をうつ病の診断に応用して、うつ病の病態に関連する遺伝子群、病状を反映する遺伝子群、及びうつ病をグループ化できる遺伝子群の同定にも成功した。これらの有用な遺伝子を搭載したオリゴヌクレオチドチップは、うつ病以外にも IBS を含むストレス関連疾患の診断、病状、治療、及び予後の判定に有用であると考えられる。現在、IBS のストレスマーカー遺伝子の探索に加え、健常人を用いて腸内環境がどのようにストレス反応に影響を及ぼすのかを検討しており、その研究成果についても紹介する。

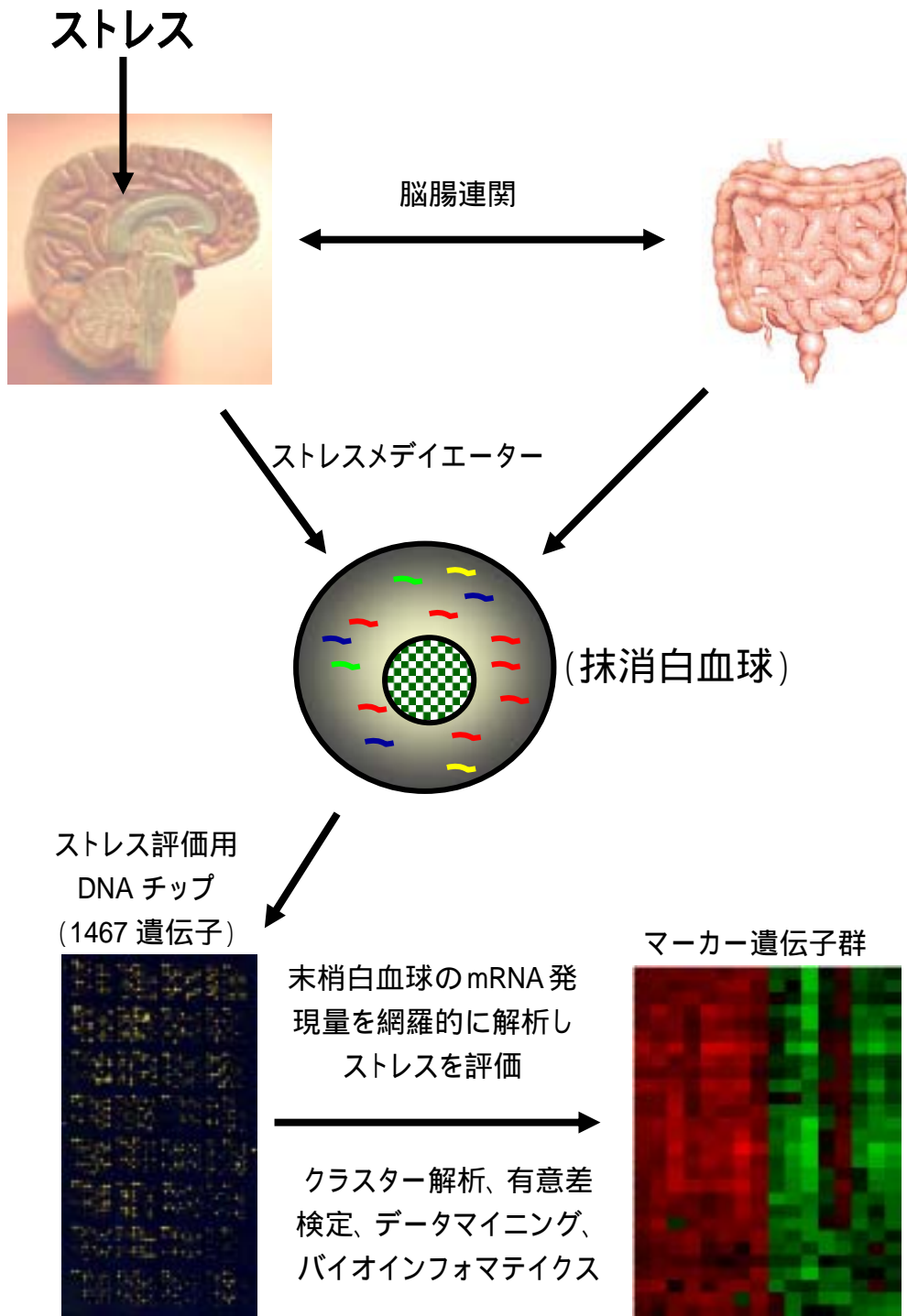


図1 . IBS 患者のストレス評価とマーカー遺伝子の検索

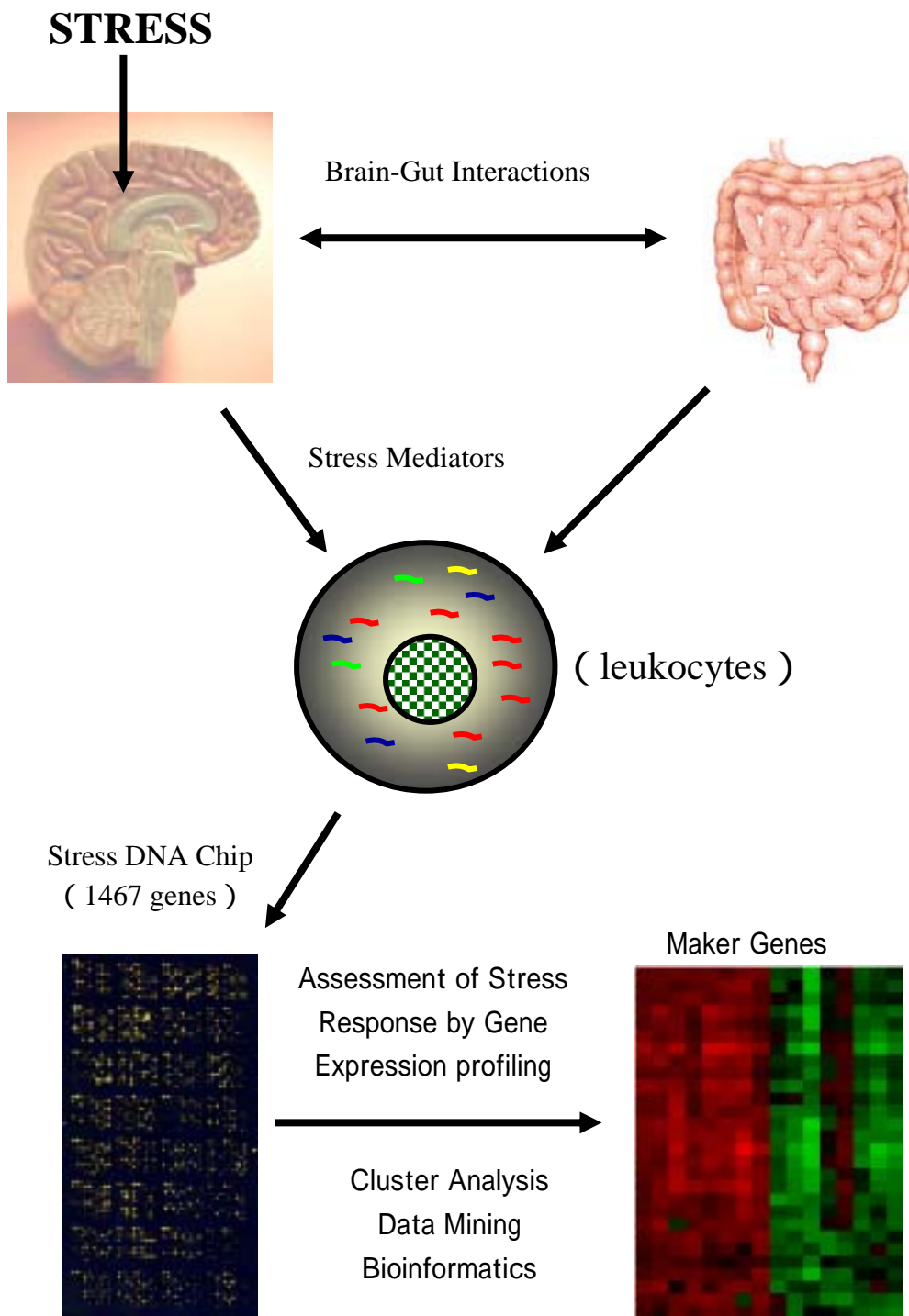
## Stress and Irritable Bowel Syndrome

Kazuhito Rokutan

Department of Stress Science, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common gastrointestinal disorder that is characterized by recurrent abdominal pain or discomfort that is associated with bowel dysfunctions. Because of the heterogeneity and diagnostic findings, the pathophysiology of this disorder is not fully understood. Although familial aggregation studies and twin studies suggest a modest contribution of risk factors to the development of IBS, environmental factors likely play an important role in the pathogenesis and clinical manifestations of IBS. Pathophysiology of IBS symptoms includes abnormal motility, visceral hypersensitivity, inflammation, autonomic activity, and modulation of central nervous system. Brain-gut interactions play a prominent role in the modulation of gut function in health and disease. Psychological stress exacerbates GI symptoms. Psychological and psychiatric comorbidity is common among patients with IBS. Conversely, patients with mood disorders frequently suffer from GI symptoms. Although psychological treatment sometime effective in patents with IBD when stress or psychological factors are contributing to exacerbation of GI symptoms, antidepressants and anxiolytic agents are not easily applicable because of their side effects. Furthermore, there is currently no objective way to evaluate stress or mood disorders.

There are several classical approaches from social aspects or personal traits to assess psychological stress. There are also physiological, biochemical, and clinical approaches for evaluation of stress response. But all of these methods are not suitable to objectively assess the complex response regulated by the brain, immune, and endocrine systems. The microarray is now recognized as a useful clinical device to make diagnostic, therapeutic, or prognostic decisions for patients. High-throughput analysis of gene expression by microarray may have a potential advantage of being able to study complex responses, such as psychological stress response, in which the measurement of limited numbers of gene products does not always reflect the status. We have developed a microarray carrying 1,467 cDNAs that were selected to specifically measure stress response in peripheral blood leukocytes. Using this tool, we have succeeded to objectively assess individual response to acute or chronic psychological stress. We are also using this technique for diagnosis of major depression and identified a group of trait-related genes, a group of state-related genes, and marker genes for sub-grouping patients with major depression. These marker genes may be useful for diagnosis, or assessments of disease status, therapy, and possibly prognosis of stress-related disorders including IBS. Using the microarray, we are now studying potential marker genes for IBS and how intestinal environment affects stress response in healthy subjects.



☒ 1 . Assessment of Stress Response in Patients with IBS