

## シンポジウム 2-1

## 過敏性腸症候群とマイクロバイオーーム

## Role of microbiome in the pathophysiology of irritable bowel syndrome

奥村利勝

旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野（第三内科）

Toshikatsu Okumura

Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine,  
Asahikawa Medical University

過敏性腸症候群（IBS）の病態の中核に中枢神経系と消化管機能の深い機能連関、いわゆる脳腸相関が重要な役割を担っている。脳による胃腸機能調節や、胃腸からの内臓知覚を脳へ伝達する経路に問題があれば、IBSの病態は起こりうる。IBSの患者では直腸伸展による痛み閾値が低く、この痛み閾値の低さが内臓知覚過敏を示し、これがIBS患者の腹痛発現メカニズムの主要因と考えられている。IBS患者の直腸伸展刺激に対するfMRIなどの脳画像イメージでは健常者に比べ、情動行動に関与する脳領域（前帯状回、島皮質、扁桃核）でのより強い活性化と内因性痛覚修飾に関与する中脳中心灰白質の活性化も強い。これらの脳領域は中枢における内臓感覚に関連しており、内臓痛増強の役割を担っていると考えられている。これまでの研究から、内臓知覚過敏に深く関わる分子としてcorticotrophin releasing factor (CRF)がある。CRFは中枢または末梢に作用して内臓知覚機能に影響を及ぼす。さらに我々は、神経ペプチド オレキシンが中枢神経系に作用して内臓知覚調節に関与することを明らかにしてきた。オレキシンのラット脳室内投与は直腸伸展による内臓痛の閾値を上昇させ、内臓知覚鈍麻を誘導した。もし、オレキシンシグナルが低下したら、内臓知覚過敏の状態が誘導される可能性があり、オレキシンがIBSの病態形成に関与することを強く示唆する。これまでの研究から、オレキシンは食欲促進、睡眠覚醒調整や抗うつ作用を有していることが報告され、オレキシンシグナルの低下は睡眠障害、食欲不振、うつ状態を引き起こす可能性も考えられる。内臓知覚過敏に加えて睡眠障害、食欲不振、うつ状態を併存しているのは、まさにIBS患者の臨床像であり、オレキシンシグナルの低下は過敏性腸症候群の病態を引き起こす可能性を考えている。一方、腸内細菌とIBSに関する知見が蓄積されつつある。感染性胃腸炎後にIBSが発症する感染後IBSの概念は、まさに腸内細菌叢の変化とIBS発症の関係を示している。さらに、非吸収性経口抗菌薬のrifaximinがIBS症状を改善すること、IBS患者を対象にプロバイオティクス投与で腹部症状が改善したこと、混合プロバイオティクス入りの乳製品飲料を飲用させ、脳のfMRIを見た研究では、プロバイオティクスが内臓知覚に関与する脳機能を変容させることが示唆された。これらの知見から、腸内細菌は内臓知覚受容機構に影響を及ぼし、IBSの病態に深く関わる可能性を示唆する。我々は、脳内オレキシンシグナルの低下が内臓知覚過敏を引き起こしIBSの病態形成に関与するとの仮説を提唱しているが、このような脳内機能変容が腸内細菌叢の構成異常により引き起こされる可能性もあり、腸内細菌による脳胃腸軸の機能変化がIBSの病態を引き起こすダイナミックなメカニズムが想定される。