

— 話題 —

脳—腸—腸内細菌軸と過敏性腸症候群

日本医科大学生理学 (生体統御学)

眞野あすか, 柿沼 由彦

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome, IBS) は、慢性的に腹痛や便秘異常が続く腸の機能的疾患です。小児の腹痛を起こす疾患としては頻度の高いものの一つであり、腹痛・腹部不快感とともに、抑うつや不安などの情動変化も引き起こすこともあり、ストレスと関係が深い疾患としてよく知られています。IBSの病因はいまだ不明ですが、脳と消化管の双方向性の情報伝達経路である「脳腸相関」の異常が病態に大きく関与していると言われていま

す。脳と消化管を繋いでいるのは自律神経系やホルモンやサイトカインなどの液性因子で、これらの働きにより脳からの指令が消化管へ到達し、また消化管からの情報が脳へ伝わります。異常を知らせる情報を得た場合はそれを緩和・抑制して正常化するような生体反応が惹起されます。脳腸相関が正常に機能することにより大腸の機能異常や情動障害は抑制されることが推測されますが、正常に機能しなくなると、ストレスによる腹痛の増強や持続がさらに不安を増大させ、またそれが心理的なストレスとなり消化管に影響を及ぼす、といった負の連鎖が引き起こされ、IBSの症状の増悪に繋がると考えられています。

脳内ストレス関連物質である副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing factor, CRF) は、ストレスにより視床下部からの分泌が促進して視床下部—下垂体—副腎軸を活性化することで生体防御反応に寄与しています。脳内でCRF含量が増えると不安が惹起されることから、CRFはIBSの不安行動にも関与していることが想定されます。近年、CRFは視床下部のみならず末梢組織でも産生され分泌されていることが明らかとなり、末梢組織内の局所でのストレス応答にも関与していることがわかりました。特に大腸におけるCRFは、感覚神経の知覚閾値を低下させることで痛みに対する感受性を高めること、大腸壁の運動性や粘膜の透過性を亢進させることで下痢を誘発すること、IBSの患者さんにCRFの拮抗薬を投与すると大腸運動の亢進が抑制されることなどから、ストレスにより分泌されたCRFの大腸での過剰分泌がIBSの病態形成に関与していることが示唆されています。局所の炎症反応にもCRFは関与していて、消化管の粘膜固有層では肥満細胞がCRFにより活性化されて細胞障害性プロテアーゼなどを含む顆粒を脱顆粒します。顆粒中にCRFも含まれるため、脱顆粒することでさらに消化管内でCRFが増えますので、消化管の機能障害が増強されることとなります。

このようにストレスにより視床下部から分泌されたCRFが、自律神経を介して遠心性に大腸の機能障害を促進することや、大腸へのCRFの投与により腸神経叢の内在神経が活性化し腸管壁の運動性が亢進すること、さらにこの腸神経叢の内在神経のCRFに対する反応はCRF1型受容体を介していることなど、脳から腸へのCRFの影響については多くの報告があります。消化管から脳への求心性の情報伝達は、迷走神経や脊髄神経が担っていることはわかっていますが、情報伝達機構に関与する因子や回路についてはよくわかりません。最近ではこれら脳腸相関に腸内細菌も関与しているということが明らかになってきています。

消化管は体内で唯一外界と直接接触している臓器です。消化管の機能を述べる上で腸内細菌との関連について述べることは必要不可欠です。下部消化管には腸内細菌叢が存在し、多種多様な腸内細菌が生息しています。近年腸内細菌が様々な疾患に影響を及ぼしていることが明らかとなり、IBSにおいてもその影響が解明されてきています。IBSの患者さんの小腸では腸内細菌の異常増殖があること、特定の細菌量が健常者と異なること、重症となると菌種が減少することなどが報告されています。消化管内には腸内リンパ組織があり、全身の70%ものリンパ組織が集中しています。腸内細菌からの代謝産物や菌の構成成分などにより腸内リンパ組織内のリンパ球群が活性化されますが、腸内細菌叢の構成に異常が生じるとこのリンパ球の活性化にも不均衡が生じ、過剰な炎症反応が引き起こされることは想像に難くないでしょう。最新の研究によると、腸内細菌叢とその代謝産物を調節することで腸内細菌叢の組成を適切に制御している α ディフェンシンは、ストレスにより小腸のパネート細胞からの分泌量が減少し、これにより腸内細菌叢とその代謝産物の恒常性が乱れることが示唆されています。

IBSの病態生理として消化管機能異常に加え腸内細菌叢の変異が新たに加わったことで、これまでに確立された脳腸相関という概念に腸内細菌の病態を含んだ脳—腸—腸内細菌軸の概念が提唱されることで研究のフィールドが多様となり、これまでに解明できなかった事象が明らかとなることが予想されます。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

(受付 : 2022年12月8日)

(受理 : 2022年12月14日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。