

氏 名（本籍）	た 田	やま 山	じゅん 淳
学位の種類	博 士（障害科学）		
学位記番号	医 博（障害）第 79 号		
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）障害科学専攻		
学位論文題目	Effect of alpha-helical CRH on Quantitative Electroencepharogram in Patients with Irrita- ble Bowel Syndrome （過敏性腸症候群の脳波パワースペクトラ及びト プログラムに対する $\alpha$ -helical CRH の効果）		

（主 査）

論文審査委員 教授 福 土 審 教授 上 月 正 博

教授 松 岡 洋 夫

# 論 文 内 容 要 旨

## Background & Aims

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder which has a remarkable pathophysiology of brain-gut interaction. IBS is supposed to have a higher tone of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the brain. We tested our hypothesis that peripheral administration of CRH antagonist, alpha-helical CRH<sub>9-41</sub>, improves abnormal distribution of the power spectra of electroencephalogram (EEG) in IBS patients.

## Methods

Ten normal controls and 10 IBS patients were enrolled in the study. A barostat bag was inserted to the descending colon. The EEGs were measured during baseline period and colonic distention period with the administration of saline. The same procedure was repeated after the administration of 10 microg/Kg of alpha-helical CRH<sub>9-41</sub>. The EEGs were analyzed with power spectra and topography.

## Results

IBS patients showed a significantly lower alpha power percentage and a higher beta power percentage than normal controls during baseline. Colonic distention induced a decrease in the alpha power percentage and an increase in the beta power percentage in both groups. After the administration of alpha-helical CRH<sub>9-41</sub>, changes in the EEG power spectra in response to colonic distention were blunted and the differences in the EEG power spectra between IBS patients and controls vanished.

## Conclusions

Peripheral administration of alpha-helical CRH<sub>9-41</sub> almost normalized EEG activities in IBS patients. Our data strongly suggest that CRH plays an important role in the pathophysiology of IBS and electrophysiological property of the brain during visceral perception.

## 審査結果の要旨

【審査概要】田山淳の提出論文「過敏性腸症候群の脳波パワースペクトラ及びトポグラムに対する $\alpha$ -helical CRHの効果」の第1次審査において、本人の返答書を必要とする一部訂正が求められた。提出論文では、目的、方法、結果、考察に関する記述と分析が加わり、図表が訂正され、第1次審査員の意見が取り入れられ、適切な改訂がなされた。その結果、論文内容が改善した。その骨子は以下の如くである。

【目的】ストレスは脳と腸管の相互に影響を与える。脳腸相関が病態の中心をなす疾患群の代表が過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)である。IBSにおける消化管機能の異常や、症状の発現、増悪要因の一つとして、corticotropin-releasing hormone (CRH)に対する反応性の亢進が挙げられる。IBSの安静時脳波の周波数帯域は健常者のストレス負荷時のパターンにより近似する異常分布を呈する。そこで、「CRH拮抗薬の末梢投与がIBSにおける脳波パワースペクトラの異常分布を改善する」という仮説を検証した。

【方法】健常者(n=10)とRome II基準によるIBS患者(n=10)を対象とした。下行結腸にバロスタットバッグを挿入し、大腸伸展刺激前後の脳波を記録した。脳波は国際10-20法にて記録し、パワースペクトラ及びトポグラム解析を行った。生理食塩水を50分間点滴静注しながら安静と大腸伸展刺激を加え、50分間のCRH拮抗薬 $\alpha$ -helical CRH 10  $\mu$ g/Kg点滴静注下の安静と大腸伸展刺激による反応を比較した。

【結果】生理食塩水投与下の安静時には健常者に比較して、IBS患者の $\alpha$ 帯域%が有意に少なく、 $\beta$ 帯域%が有意に多かった。生理食塩水投与下の大腸伸展刺激時には両群で $\alpha$ 帯域%減少、 $\beta$ 帯域%増加が生じ、両群の差が消失した。 $\alpha$ -helical CRH 10  $\mu$ g/Kg点滴静注によって、IBS患者と健常者の脳波パワースペクトラ及びトポグラムの安静時の差は著減し、かつ、大腸伸展刺激による $\alpha$ 帯域%減少と $\beta$ 帯域%増加も鈍化した。

【考察】CRH拮抗薬がIBS患者の脳波を正常方向に動かした理由には、第一に末梢に広く存在するCRH受容体が遮断される経路が考えられる。これにより内臓知覚神経より中枢性に伝わる入力が減少した可能性がある。第二に、 $\alpha$ -helical CRHの中枢への直接作用が考えられる。脳室周囲器官でのCRH受容体の発現、CRHファミリーのウロコルチンがレプチンの存在下で脳血液関門を通過するなどの知見は、この見解を支持する。

【結論】CRH拮抗薬はIBSにおける脳波パワースペクトラの異常分布を改善する。

【審査結果】提出論文は、IBSの病態及びCRHの役割をより明確なものとし、大腸運動異常、内臓知覚過敏、心理的異常ならびに脳波パワー異常を特徴とするIBS患者の新たな治療法開発の道を開くものである。よって、学位に値するものとして、審査を終了した。