



# 論文内容要旨

## 目 的

過敏性腸症候群 irritable bowel syndrome (IBS) の中心病態は脳腸相関の異常にあると目され、消化管から脳への求心性信号処理が脳機能画像により明らかにされつつある。しかし、体性知覚に比べ、内臓知覚に対応する脳部位には未だ不明な点が多い。本研究の第一次実験では、体性知覚の及ばないとされる下行結腸を刺激し、刺激強度に依存した内臓知覚と情動の変化、ならびにそれらに対応する脳部位を明らかにした。一方、消化管刺激が繰り返されると、消化管運動や知覚が増大する感作現象が生じるとされている。IBS の病態を解明するためには複数回の消化管刺激に対する中枢神経系の応答の詳細な解析が必要である。

そこで本研究の第二次実験では、1) 同強度の下行結腸伸展刺激に対する脳活動は、初めて受けた刺激時と、先行刺激を受けた後にさらに受容した刺激とでは異なる、2) 先行刺激を受容していない下行結腸への偽刺激と、強い刺激を先行して受けた後の偽刺激に対する脳活動は異なる、という仮説を検証した。

## 方 法

対象は右利き健常成人 45 名（男性 33 名，女性 12 名，平均年齢 21 歳）とした。被験者には実験前日より低残渣食と下剤を服用させ、内視鏡下にて下部消化管病変が無いことを確認し、下行結腸にバロスタットバッグ（直径 10 cm，最大容量 700 ml）を留置した。刺激は下行結腸伸展刺激時の脳血流量を測定するために 3 次元陽電子断層撮影法（ $H_2^{15}O$ -PET，HEADTOME V SET-2400 W）を用いた。刺激は Baseline での PET 撮影後、偽刺激，20 mmHg，40 mmHg の刺激を無作為に行い、刺激順序により 6 群に分け、同強度刺激条件下の脳血流量が先行刺激の有無によって生じる差異を検証した。脳血流量の解析は SPM2（Wellcome，Department of Cognitive Neurology，London，UK）を用いた。

## 結 果

偽刺激条件下では、40 mmHg の先行刺激を受容した直後に偽刺激を受けた群が、先行刺激を全く受けない状態で偽刺激を受けた群に比べ、右帯状回（Brodmann's Area：BA 24， $Z=4.16$ ），右島皮質（BA 13， $Z=4.08$ ），右中前頭皮質（BA 10， $Z=3.92$ ）の血流量が有意に高かった（uncorrected  $p=0.001$ ）。20 mmHg の刺激条件下では、40 mmHg の先行刺激を受容した後に 20 mmHg の刺激を受けた群が、先行刺激を受容せずに 20 mmHg を受けた群に比べ、中脳（中脳灰白質を含む， $Z=4.95$ ），左島皮質（BA 13，4.93），小脳（ $Z=4.74$ ），左被殻（ $Z=3.96$ ）の

血流量が有意に高かった (uncorrected  $p=0.001$ )。40 mmHg の刺激条件下では、20 mmHg の先行刺激を受けた群が、先行刺激を受けない群に比べ、右眼窩前頭皮質 (BA 11,  $Z=4.93$ )、左後島皮質 (BA 13,  $Z=3.94$ )、右上前頭皮質 (BA 8,  $Z=3.82$ ) の血流量が有意に高かった (uncorrected  $p=0.001$ )。

## 考 察

下行結腸伸展刺激に対する脳活動は、先行刺激の有無によって差異を生じることが明らかになった。本研究の結果は、消化管刺激に対する中枢神経系における感作現象の存在を示唆するものである。内臓知覚は、末梢臓器からの求心性信号が中枢神経系において処理される際、先行刺激を受容した脳における記憶情報に修飾される可能性がある。消化管刺激に対する脳の感作現象は、IBS の消化管知覚過敏や消化管運動異常の病態に関与していると考えられる。

## 審査結果の要旨

目的：過敏性腸症候群 irritable bowel syndrome (IBS) の中心病態は脳腸相関の異常にあると目され、消化管から脳への求心性信号処理が脳機能画像により明らかにされつつある。しかし、体性知覚に比べ、内臓知覚に対応する脳部位には未だ不明な点が多い。本研究の第一次実験では、体性知覚の及ばない下行結腸を刺激し、刺激強度に依存した内臓知覚と情動の変化、ならびにそれらに対応する脳部位を明らかにした。一方、消化管刺激が繰り返されると、消化管運動や知覚が増大する感作現象が生じるとされている。IBS の病態を解明するためには複数回の消化管刺激に対する中枢神経系の応答の詳細な解析が必要である。そこで本研究の第二次実験では、1) 同強度の下行結腸伸展刺激に対する脳活動は、初めて受けた刺激時と、先行刺激を受けた後にさらに受容した刺激とでは異なる、2) 先行刺激を受容していない下行結腸への偽刺激と、強い刺激を先行して受けた後の偽刺激に対する脳活動は異なる、という仮説を検証した。

方法：対象は右利き健常成人 45 名（男性 33 名、女性 12 名、平均年齢 21 歳）とした。被験者には実験前日より低残渣食と下剤を服用させ、内視鏡下にて下部消化管病変が無いことを確認し、下行結腸にバロスタットバッグ（直径 10 cm, 最大容量 700 ml）を留置した。刺激は下行結腸伸展刺激時の脳血流量を測定するために 3 次元陽電子断層撮影法（ $H_2^{15}O$ -PET, HEADTOME V SET-2400 W）を用いた。刺激は Baseline での PET 撮影後、偽刺激、20 mmHg, 40 mmHg の刺激を無作為に行い、刺激順序により 6 群に分け、同強度刺激条件下の脳血流量が先行刺激の有無によって生じる差異を検証した。脳血流量の解析は SPM2（Wellcome, Department of Cognitive Neurology, London, UK）を用いた。

結果：偽刺激条件下では、40 mmHg の先行刺激を受容した直後に偽刺激を受けた群が、先行刺激を全く受けない状態で偽刺激を受けた群に比べ、右帯状回（Brodmann's Area : BA 24,  $Z=4.16$ ）、右島皮質（BA 13,  $Z=4.08$ ）、右中前頭皮質（BA 10,  $Z=3.92$ ）の血流量が有意に高かった（uncorrected  $p=0.001$ ）。20 mmHg の刺激条件下では、40 mmHg の先行刺激を受容した後に 20 mmHg の刺激を受けた群が、先行刺激を受容せずに 20 mmHg を受けた群に比べ、中脳（中脳灰白質を含む,  $Z=4.95$ ）、左島皮質（BA 13, 4.93）、小脳（ $Z=4.74$ ）、左被殻（ $Z=3.96$ ）の血流量が有意に高かった（uncorrected  $p=0.001$ ）。40 mmHg の刺激条件下では、20 mmHg の先行刺激を受けた群が、先行刺激を受けない群に比べ、右眼窩前頭皮質（BA 11,  $Z=4.93$ ）、左後島皮質（BA 13,  $Z=3.94$ ）、右上前頭皮質（BA 8,  $Z=3.82$ ）の血流量が有意に高かった（uncorrected  $p=0.001$ ）。

考察：下行結腸伸展刺激に対する脳活動は、先行刺激の有無によって差異を生じることが明らかになった。本研究の結果は、消化管刺激に対する中枢神経系における感作現象の存在を示唆するものである。内臓知覚は、末梢臓器からの求心性信号が中枢神経系において処理される際、先行刺激を受容した脳における記憶情報に修飾される可能性がある。消化管刺激に対する脳の感作現象は、IBS の消化管知覚過敏や消化管運動異常の病態に関与していると考えられる。

結論：同強度の内臓刺激に対する脳活動は、先行刺激の有無により異なり、かつ、偽刺激に対する脳活動も、先行刺激の有無により異なることが明らかになった。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。