



会長講演

ストレスと脳腸関連の法則を探る

福土 審*1*2*3

抄録: ストレスは21世紀の心身医学が真剣に取り組むべき重要な問題である。過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)を代表格とする機能的消化管障害の研究は、ストレス関連疾患を考えるうえで重要な成果をあげている。IBSはストレスにより発症・増悪する内科疾患であり、代表的な心身症である。IBSは脳からの遠心性信号による小腸・大腸の機能異常の病態を有する。ストレスにより視床下部の室傍核からcorticotropin-releasing hormone (CRH)が放出されると仙髄副交感神経を活性化して大腸運動が惹起される。また、CRHは、大腸粘膜の肥満細胞を脱顆粒させ、粘膜透過性を亢進させ、内臓知覚を過敏にする。IBSの内臓知覚過敏とは、消化管から中枢へのシグナル伝達の病態である。中でも、大腸からの求心性信号による局所脳の変化、特に、膝下部前帯状回、膝上部前帯状回、中部帯状回、前部島皮質、後部島皮質、扁桃体中心核、扁桃体基底外側核、海馬、視床下部、背外側前頭前野、内側前頭前野、眼窩前頭皮質、背側線条体、腹側線条体、中脳中心灰白質の変化が明確にされてきている。これらは脳領域間結合からの分析も進んでいる。ストレスは腸内細菌の多様性を変化させ、IBSの腸内細菌も健常とは異なっている。IBSは不安・うつ・失感情症に関連することが証明されている。このようなストレスによる機能的変化と心理的变化の背景には、検出方法を工夫すれば、器質的变化が存在する。換言すれば、心身医学においては、機能的変化と器質的变化の差異は程度の問題にすぎず、生体の変化の精密・定量的な測定が鍵である。重度ストレスはグルココルチコイド受容体遺伝子のプロモーター領域のメチル化を招き、CRHのネガティブフィードバック機構を障害して視床下部-下垂体-副腎軸の病的活性化を招く。IBSは遺伝子環境関連の面でも注目され、有力な候補遺伝子がCRH受容体遺伝子も含め同定されている。IBSに対する治療法は、薬物療法と心理療法の根拠が高水準になり、先進的なニューロモデュレーションが開発されつつある。IBSにおいては、分子生物学と脳科学からストレスと脳腸関連の法則を得るとともに、認知行動療法を中心とする心身医学を日常診療に応用することが臨床医の重要な役割になり、これは他領域に応用可能なモデルになると予言する。

Key words: 脳腸関連, 過敏性腸症候群, 内臓知覚, 脳内プロセッシング

はじめに

ストレスは21世紀の心身医学が真剣に取り

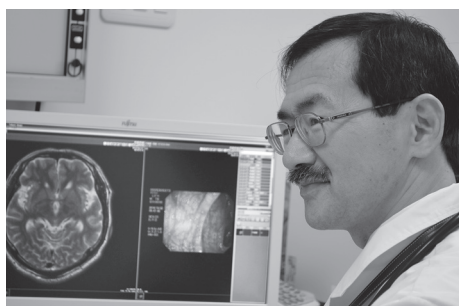
組むべき重要な問題である¹⁾。過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)を代表格とする機能的消化管障害の研究は、ストレス関連疾患全体を考えるうえで重要な成果をあげている²⁾。IBSはストレスにより発症・増悪する内科疾患であり、代表的な心身症である³⁾。IBSは脳からの遠心性信号による小腸・大腸の機能異常の病態を有する。欧米で心身症が概念形成さ

*1第57回日本心身医学会総会ならびに学術講演会 会長

*2東北大学病院心療内科

*3東北大学大学院医学系研究科行動医学

(連絡先: 福土 審, 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1)



脳腸相関を軸にした診療（著者近影）

れたのは、Walter B. Cannon が情動の中樞説を確立した時代である¹⁾。ストレスによる IBS の消化器症状の発症・増悪という現象に対してもまた、脳から消化管に向かう信号が重要とする研究が進んだ。しかし、その一方、IBS においては、内臓知覚過敏の重要性が判明してきた⁴⁾。すなわち、消化管から脳に向かう信号の重要性、ならびに、内臓知覚過敏からストレス感受性に変容していく過程の重要性が明らかになりつつある^{2)~4)}。IBS は現在、William James による情動の末梢説¹⁾をも復活させ、かつ、その妥当性を証明する臨床的病態となったといえる。このような脳と腸の双方向の信号授受を脳腸相関と呼ぶ⁵⁾。脳腸相関を軸に、ストレス関連疾患全体に応用可能な原理を追求していくことが可能である⁶⁾。

IBS における脳腸ペプチド

IBS とは、腹痛と便通異常が持続し、国際的診断基準の Rome IV 基準を満足するが、下部消化管内視鏡検査では異常がないものをいう⁷⁾。その病態が鋭意追求され、解明されつつある。IBS の消化管機能には、知覚と運動の両面にわたる異常がある²⁾。IBS の大腸運動の特徴は、ストレス、食物、cholinesterase 阻害薬、corticotropin-releasing hormone (CRH) など、刺激に対する反応性亢進である⁵⁾⁸⁾⁹⁾。その中でも、大腸運動として頻度の高い分節運動の亢進が顕著である。ストレスによる IBS の消化器症状の発

症・増悪という現象に対して、脳から消化管に向かう信号を前提とする研究が進み、視床下部-下垂体-副腎皮質軸の最初に位置するペプチドとして、CRH は重要な役割を果たす⁶⁾。CRH は R1 受容体を介して下部消化管運動を亢進させ、内臓知覚閾値を下げ、不安を招く⁹⁾¹⁰⁾。CRH 拮抗薬を投与すると、IBS 患者においても¹¹⁾、IBS の動物モデルにおいても¹²⁾、大腸運動の亢進が抑制される。

IBS における内臓知覚過敏

IBS では、大腸の知覚から運動に至る経路が異常であると考えられる。IBS 患者で大腸伸展刺激を頻回に加えると、腹痛および反射を介する大腸の分節運動亢進を誘導できる¹³⁾¹⁴⁾。バロスタット法を用いることにより、IBS の病態生理を検討できる¹⁵⁾。大腸にバロスタットバッグを挿入し、拡張させて消化管に伸展刺激を加え、消化管知覚閾値を観察すると、IBS 患者では閾値が低下している¹⁶⁾¹⁷⁾。しかも、IBS 患者では、健常者が消化管知覚を自覚する刺激に対してより強く消化管知覚を自覚する。消化管知覚過敏は IBS の診断マーカーとしても利用できる¹⁷⁾。

IBS における脳内プロセッシング

IBS で最も重要な症状である腹痛は最終的には脳内プロセッシングを受けて自覚症状になる¹⁸⁾。ここから、IBS における脳内プロセッシングの重要性が理解されよう。われわれは、早くから、脳波 power spectra ならびに topogram において IBS では β -power 増強、 α -power 減衰がみられることを報告してきた⁵⁾¹⁹⁾。消化管腔の刺激は延髄の孤束核で転写因子 *c-fos* 遺伝子発現を起こし、さまざまな神経伝達物質の合成酵素の脳内遺伝子を発現させる。Positron emission tomography (PET) あるいは機能的核磁気共鳴法 (functional MRI) を用いた検討により、大腸伸展刺激時のヒト消化管知覚の脳内プロセ

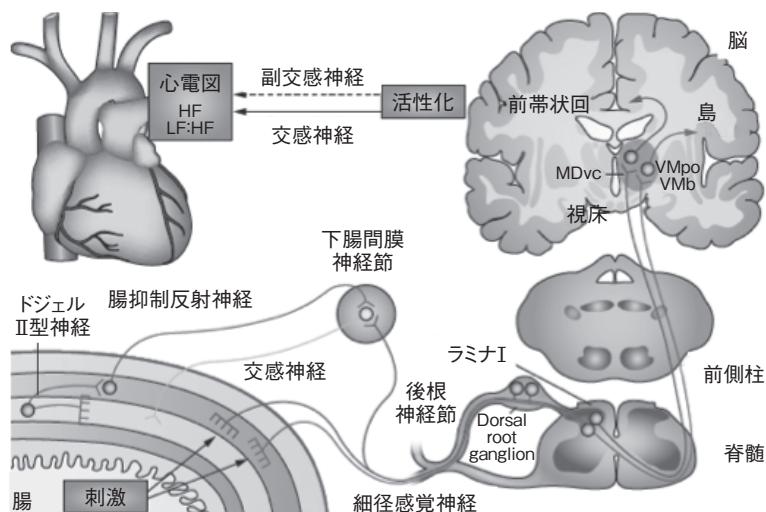


Fig. 1 脳腸相関の解明に向けて

脳腸相関には、脳→腸経路と腸→脳経路がある。ここでは後者を示す。消化管に軽度の刺激信号を加えると、ドジェルII型神経と腸抑制反射神経を介して交感神経節後神経が発火する。その結果、平滑筋収縮が抑制され、消化管内圧は恒常性の範囲を越えては上昇しないように自動調節される。消化管に異常な内圧上昇が生じ、痛覚閾値を越えると、細径感覚線維で構成される感覚神経が興奮し、後根神経節を介して脊髄後角のラミナI神経に信号が伝わる。ラミナI神経は脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する。さらに、島、前帯状回、前頭前野に信号が投射される。ラミナI神経は傍小脳脚核を介して扁桃体中心核・視床下部も賦活化する。それらの信号処理の結果が消化器症状と情動の変化である。

(文献2) Fukudo S : Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10 : 569-571, 2013. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited より許可を得て引用)

シングと神経伝達が示されている^{18)20)~22)}。これらの脳機能画像を用いて大腸伸展刺激時の局所脳血流量の変化をみると、健常者でみられる前帯状回の賦活²²⁾が、IBS患者ではさらに亢進しており²⁰⁾²¹⁾、ときに前頭前野の賦活化¹⁸⁾がみられ、IBSの消化管知覚の脳内プロセッシング異常が示唆される。IBS患者にみられる内臓知覚過敏の重要な原因として、消化管から中枢に伝達される信号の処理過程が感作・連合学習されている病理が存在し、これらの脳機能の変化がIBS患者において高率にうつ、不安、身体化という心理的異常がみられる最も重要な要因と推定される。

消化管からの信号は脊髄神経の感覚neuronが受容し、発火すると脊髄後根から脊髄後角

neuronに信号を伝える²³⁾。その軸索は対側の脊髄視床路、脊髄網様体路を視床まで上行する²³⁾。ここから、島、前帯状回、前頭前野に信号が投射され、刺激強度が高い場合、感覚閾値が低ければ内臓知覚を起こす²⁾(Fig. 1)。これらの中枢の賦活は中心灰白質の下行性痛覚抑制系を賦活し、内因性opioid, noradrenaline neuron, serotonin neuronを介して内臓知覚を抑制する²³⁾。IBSの腹痛にしばしば抗うつ薬が有効であるのは、部分的にこの経路を介すると考えられる²³⁾。

IBSの腸レベルの病理への脳の影響

IBSにおいては、その発症の初期過程が分析可能である。特に、感染性腸炎の後にIBSが発

症する病態がこの過程を示していると考えられる²⁴⁾。気管支喘息は心身症の病態を呈する代表的な疾患である²⁵⁾。気管支喘息はしばしば呼吸器感染を契機として発症し、慢性の気道炎症がその本質である。ここから、IBSにおける気管支喘息様の病因・病態が着目された。急性腸炎の患者群を対象に、炎症がすべて消退した後のIBSの発症を観察した²⁶⁾。その結果、IBSが29.3%の高率で発症した。このようなIBSを感染性腸炎後（post-infectious：PI）-IBSと呼ぶようになった²⁷⁾。IBSが発症した患者群とIBSが発症しない患者群を分ける最も大きな相違点は、急性腸炎罹患時点の心理的異常（抑うつ、不安、身体化）である²⁶⁾²⁷⁾。ストレス感受性亢進がPI-IBS発症の危険因子であることが示唆される。PI-IBSはその後の疫学研究によっても再現性が確認されるとともに、感染性腸炎が機能性ディスぺプシアの病因となることを示す成績が得られ、機能性消化管障害に共通する病因として重視される。

IBSのモデル動物と臨床所見をつなぐ病態

基礎的には、動物において消化管炎症と消化管機能異常のつながりが証明されている²⁸⁾。炎症性腸疾患のモデルである trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) 腸炎と反復消化管伸展刺激の二重負荷により、内臓知覚過敏を誘導できるが、これはCRH拮抗薬により改善する²⁸⁾。また、IBS患者の大腸粘膜では上皮内リンパ球が1.8倍、CD³⁺細胞が2倍、CD²⁵⁺細胞が6.5倍に増加し、免疫賦活状態にある²⁹⁾。これらは、tumor necrosis factor- α 、interleukin (IL)-1 β 、IL-6、IL-12の上昇、IL-10の低下などのサイトカイン異常、遺伝子多型によって裏づけられている²⁷⁾³⁰⁾。また、肥満細胞の数が増加し³¹⁾、腺管上皮間の神経線維、transient receptor potential cation channel subfamily V member 1陽性線維が増生している³²⁾。IBS患者由来の大腸粘膜

の培養上清を感覚神経に添加すると著しい発火が観察され³¹⁾、これは5-HT₃拮抗薬、ヒスタミンH₁-H₃拮抗薬、protease inhibitorの前投与によって抑制される³³⁾。IBSの病態の源流としての腸内細菌とその産生物質の関与の可能性も濃厚である³⁴⁾。

生体システムからのIBSの脳腸関連の理解

ストレスにより視床下部の室傍核からCRHが放出されると仙髄副交感神経を活性化して大腸運動が惹起される⁶⁾³⁵⁾。また、CRHは、大腸粘膜の肥満細胞を脱顆粒させ、粘膜透過性を亢進させ、内臓知覚を過敏にする³⁵⁾。IBSの内臓知覚過敏とは、消化管から中枢へのシグナル伝達の病態である。中でも、大腸からの求心性信号による局所脳の変化、特に、膝下部前帯状回、膝上部前帯状回、中部帯状回、前部島皮質、後部島皮質、扁桃体中心核、扁桃体基底外側核、海馬、視床下部、背外側前頭前野、内側前頭前野、眼窩前頭皮質、背側線条体、腹側線条体、中脳中心灰白質の変化が明確にされてきている³⁶⁾。これらは脳領域間結合からの分析も進んでいる。ストレスは腸内細菌の多様性を変化させ、IBSの腸内細菌も健常とは異なっている³⁶⁾。IBSは不安・うつ・失感情症に関連することが証明されている²⁴⁾³⁶⁾。

このようなストレスによる機能的変化と心理的变化の背景には、検出方法を工夫すれば、器質的变化が存在する。換言すれば、心身医学においては、機能的変化と器質的变化の差異は程度の問題にすぎない³⁷⁾。機能障害、心因性疾患とは、その異常を検出する科学的方法が日常臨床に使えるまでには確立されていないだけであり、科学が進歩すれば、異常が検出されると考えられる³⁷⁾。心身医学において重視すべきことは、ストレス下の生体の変化を精密・定量的に測定することである。重度ストレスはグルココルチコイド受容体遺伝子のプロモーター領域の

メチル化を招き、CRHのネガティブフィードバック機構を障害して視床下部-下垂体-副腎軸の病的活性化を招く⁶⁾。IBSは遺伝子環境相関の面でも注目され、有力な候補遺伝子がCRH受容体遺伝子も含め同定されている^{38)~40)}。

IBSの心身医学的治療

IBSの治療としては、下痢型IBSに対する5-HT₃拮抗薬⁴¹⁾、便秘型IBSに対する5-HT₄刺激薬⁴²⁾、Cl-channel-2賦活薬⁴³⁾、guanosine cyclase-C賦活薬⁴⁴⁾などが開発されている。中等症から重症のIBSに対しては、抗うつ薬を中心とし、内臓知覚閾値上昇作用など中枢の神経伝達を調整する薬物に利点がある⁴⁵⁾。これらに不応答であれば、認知行動療法、催眠療法、自律訓練法⁴⁶⁾、絶食療法⁴⁷⁾などの心身医学的治療法の有効性が示されている⁴⁵⁾。また、反復経頭蓋磁気刺激などの神経活動の修飾により内臓感覚を変容させる試み⁴⁸⁾がなされている。

おわりに

IBSは、その大半が心身症の病態を呈し、心身医学の長所が最も生きる症候群であるといつて過言ではない。IBSの研究と診療においては、分子生物学と脳科学を駆使し、ストレスと脳腸相関の法則を得るとともに、心身医学的治療法を日常診療に応用することが臨床医の重要な役割になるであろう。IBSに対する治療法は、薬物療法と心理療法の根拠が高水準になり、先進的なニューロモデュレーションも開発されつつある。ストレスと脳腸相関の法則を得る試みは、他疾患、他領域にも応用可能なモデルになることを予言する。

謝辞：本論文内容は第57回日本心身医学会総会ならびに学術講演会の会長講演の要約である。東北大学内外の恩師、先輩、同僚、後輩ならびに共同研究者、研究協力者に厚く御礼申し上げる。

著者の利益相反開示：

講演料（アステラス製薬、マイランEPD、キッセイ薬品）

研究費・助成金など（花王、ゼスプリ）

奨学（奨励）寄付など（アステラス製薬）

文献

- 1) Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM : Principles of Neural Science. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2013
- 2) Fukudo S : IBS : Autonomic dysregulation in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10 : 569-571, 2013
- 3) Fukudo S : A neurological approach to biopsychosocial medicine : Lessons from irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* 5 : 1, 2011
- 4) Drossman DA, Hasler WL : Rome IV- functional GI disorders : disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 150 : 1257-1261, 2016
- 5) Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, et al : Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 17 : 133-141, 1993
- 6) Fukudo S : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in gastrointestinal physiology. In : Johnson L (ed) : Physiology of the Gastrointestinal Tract, Fifth Edition. Elsevier, Oxford, UK, pp795-815, 2012
- 7) Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al : Bowel disorders. *Gastroenterology* 150 : 1393-1407, 2016
- 8) Fukudo S, Suzuki J : Colonic motility, autonomic function, and gastrointestinal hormones under psychological stress on irritable bowel syndrome. *Tohoku J Exp Med* 151 : 373-385, 1987
- 9) Fukudo S, Nomura T, Hongo M : Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 42 : 845-849, 1998
- 10) Fukudo S, Saito K, Sagami Y, et al : Can modulating corticotropin-releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? *Gut* 55 : 146-148, 2006
- 11) Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al : Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 53 : 958-964, 2004
- 12) Saito K, Kasai T, Nagura Y, et al : Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks brain-gut activation induced by colonic distention in rats. *Gastroenterology* 129 : 1533-1543, 2005
- 13) Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, et al : Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*

- 37 (Suppl 14) : 145-150, 2002
- 14) Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, et al : Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am J Gastroenterol* **103** : 2550-2561, 2008
 - 15) Whitehead WE, Delvaux M : Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* **42** : 223-241, 1997
 - 16) Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al : Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **98** : 1187-1192, 1990
 - 17) Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al : Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome : sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* **122** : 1771-1777, 2002
 - 18) Silverman DHS, Munakata JA, Ennes H, et al : Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* **112** : 64-72, 1997
 - 19) Nomura T, Fukudo S, Matsuoka H, et al : Abnormal electroencephalogram in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* **34** : 478-484, 1999
 - 20) Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al : Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* **118** : 842-848, 2000
 - 21) Drossman DA, Ringel Y, Vogt BA, et al : Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **124** : 754-761, 2003
 - 22) Hamaguchi T, Kano M, Rikimaru H, et al : Brain activity during distention of the descending colon in humans. *Neurogastroenterol Motil* **16** : 299-309, 2004
 - 23) Mayer EA, Naliboff BD, Craig AD : Neuroimaging of the brain-gut axis : from basic understanding to treatment of functional GI disorders. *Gastroenterology* **131** : 1925-1942, 2006
 - 24) Chaudary NA, Truelove SC : The irritable colon syndrome : A study of clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Quart J Med* **31** : 307-323, 1962
 - 25) Read NW (ed) : Irritable Bowel Syndrome : New Ideas and Insights into Pathophysiology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp3-15, 1991
 - 26) Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al : Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. *Lancet* **347** : 150-153, 1996
 - 27) Spiller R, Garsed K : Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **136** : 1979-1988, 2009
 - 28) Saito-Nakaya K, Hasegawa R, Nagura Y, et al : Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks colonic hypersensitivity induced by a combination of inflammation and repetitive colorectal distension. *Neurogastroenterol Motil* **20** : 1147-1156, 2008
 - 29) Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al : Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **122** : 1778-1783, 2002
 - 30) Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al : Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* **138** : 1502-1513, 2010
 - 31) Barbara G, Wang B, Stanghellini V, et al : Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **132** : 26-37, 2007
 - 32) Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al : Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut* **57** : 923-929, 2008
 - 33) Buhner S, Li Q, Vignali S, et al : Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **137** : 1425-1434, 2009
 - 34) Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al : Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* **22** : 512-519, 2010
 - 35) Fukudo S : Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol* **42** (Suppl 17) : 48-51, 2007
 - 36) Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al : Irritable bowel syndrome (IBS). *Nat Rev Dis Primers* **2** : 16014, 2016
 - 37) Fukudo S : A neurological approach to biopsychosocial medicine : Lessons from irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med* **5** : 1, 2011
 - 38) Sato Y, Saito N, Utsumi A, et al : Neural basis of low cognitive flexibility in anorexia nervosa : an fMRI study using the Wisconsin Card Sorting Test. *PLoS One* **8** : e61108, 2013
 - 39) Sasaki A, Sato N, Suzuki N, et al : Associations between single-nucleotide polymorphisms in corticotropin-releasing hormone-related genes and irritable bowel syndrome. *PLoS One* **11** : e0149322, 2016
 - 40) Komuro H, Sato N, Sasaki A, et al : Corticotro-

pin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One* **11** : e0147817, 2016

- 41) Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al : Ramo-setron reduces symptoms of irritable bowel syndrome with diarrhea and improves quality of life in women. *Gastroenterology* **150** : 358-366, e8, 2016
- 42) Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, et al : Effect of 5-HT₄ receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* **23** : 754-e332, 2011
- 43) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al : Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome : a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil* **23** : 544-e205, 2011
- 44) Fukudo S, Nakajima A, Fujiyama Y, et al : Determining an optimal dose of linaclotide in use in Japanese patients with irritable bowel syndrome with constipation : a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* **150** : S735, 2016
- 45) Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, et al : Evaluation of Kampo medicine in the clinical practice guideline for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* **50** : 817-818, 2015
- 46) Shinozaki M, Kanazawa M, Kano M, et al : Effect of autogenic training on general improvement in patients with irritable bowel syndrome : a randomized controlled trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* **35** : 189-198, 2010
- 47) Kanazawa M, Fukudo S : Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med* **13** : 214-220, 2006
- 48) Aizawa Y, Morishita J, Kano M, et al : Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rectal function and emotion in humans. *J Gastroenterol* **46** : 1071-1080, 2011

Exploring the Law of Stress and Brain-Gut Interactions

Shin Fukudo, MD, PhD^{*1*2*3}

^{*1}President of the 57th Annual Congress of Japanese Society of Psychosomatic Medicine

^{*2}Department of Psychosomatic Medicine, Tohoku University Hospital

^{*3}Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

(*Mailing Address* : Shin Fukudo, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575, Japan)

Stress is one of important issues to be solved by psychosomatic researchers in the 21st century. Irritable bowel syndrome (IBS) is a prototype of functional gastrointestinal disorders (FGIDs) which are one of typical stress-related disorders. IBS patients usually show dysfunction of the colon and/or small bowel which are/is evoked by the efferent signal from the brain. Corticotropin-releasing hormone (CRH) is released from the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus by stress loading and it switches exaggerated colonic motility by way of sacral parasympathetic out-flow. Released CRH also degranulates mast cells, increased permeability of the gut mucosa, and cause visceral hypersensitivity. Visceral hypersensitivity is important pathophysiology of IBS with dysregulation of brain-gut interactions. Dysregulation of regional brain at visceral stimulation is seen in the anterior cingulate cortex, mid cingulate cortex, insula, amygdala, hippocampus, hypothalamus, dorsolateral prefrontal cortex, medial prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, striatum, and periaqueductal gray matter in IBS patients. Gut microbiota is also involved in the pathophysiology of IBS and composition of gut microbiota is influenced by psychosocial stress. IBS is highly related to depression, anxiety, and alexithymia. These features are based on molecular and neural changes. In another words, functional (and psychosomatic) disorders would have structural and organic changes which can be detected by advanced technology. Therefore, fine and quantitative measurements are important to explore pathogenesis of stress-related disorders. Severe stress induces methylation of the promoter gene of the glucocorticoid receptors and impair negative feedback of CRH systems and pathological hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. IBS research provides typical phenomena of gene-environmental interaction and plausible candidate genes including CRH receptor genes for IBS has been detected. Advanced therapies including psychopharmacotherapy, psychotherapy, and neuromodulation are developing. To cope with IBS, it is important to find the law of stress and brain-gut interactions. Moreover, practical use of psychosomatic approach including cognitive behavior therapy is recommended for clinicians. Similar activities to find the law of stress and brain-gut interactions can be applicable to the other areas of medicine.

Key words : brain-gut interactions, irritable bowel syndrome (IBS), visceral perception, brain processing
