

学位授与番号：乙 3 1 8 0 号

氏 名：好川 謙一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 3 月 8 日

学位論文名：

Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling.

学位論文名（翻訳）：

（心理的ストレスはグルココルチコイド受容体シグナルを介して腸内細菌叢、腸管透過性の変化を惹起し、NSAIDs 起因性小腸傷害を増悪させる）

学位審査委員長：教授 矢永勝彦

学位審査委員：教授 水之江義充 教授 加藤智弘

論文要旨

論文提出者名	好川 謙一	指導教授名	猿田 雅之
--------	-------	-------	-------

主論文題名

Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling.

(心理的ストレスはグルココルチコイド受容体シグナルを介して腸内細菌叢、腸管透過性の変化を惹起し、NSAIDs 起因性小腸傷害を増悪させる。)

Kenichi Yoshikawa, Chie Kurihara, Hirotaka Furuhashi, Takeshi Takajo, Koji Maruta, Yuichi Yasutake, Hirokazu Sato, Kazuyuki Narimatsu, Yoshikiyo Okada, Masaaki Higashiyama, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Kengo Tomita, Shigeaki Nagao, Soichiro Miura, Hisao Tajiri, and Ryota Hokari

Journal of Gastroenterology, Epub Ahead of Print, 2016 DOI: 10.1007/s00535-016-1205-1

【背景】 非ステロイド性抗炎症薬 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) は世界中で頻用されている鎮痛薬であるが、その有害事象は少なくなく、近年下部消化管、特に小腸における粘膜傷害 (NSAIDs 起因性小腸傷害) が高頻度に起こることが知られるようになった。2016年3月に厚生労働省がロキソプロフェンの重大な副作用として「小腸・大腸の狭窄・閉塞」を追加するなど、その偶発症対策が喫緊の課題である。プロトンポンプ阻害薬が増悪因子となりえる報告があり、胃潰瘍とは機序を異にすると考えられている。これまで粘膜透過性亢進、腸内細菌の関与、Tumor necrosis factor(TNF) \cdot α 産生亢進、そして P-selectin の発現が想定され、中でもグラム陰性桿菌の Lipopolysaccharide(LPS)によるマクロファージ上の Toll-like-receptor(TLR)4 の活性化の関与が強調されている。今回我々は腸内細菌-脳-腸相関(Microbiota-Gut-Brain Axis)に注目し、C57/BL6J マウスを用い、NSAIDs 起因性小腸傷害と心理的ストレスとの関連性について検討を行った。

【方法】 実験 1: 心理的ストレス Water Avoidance Stress 又は sham stress を 1 時間/日、連続 8 日間負荷し、その後インドメタシン 10mg/kg を皮下注射し 24 時間後観察した。実験 2: グルココルチコイド受容体アンタゴニスト(RU-486)を各ストレスセッション 30 分前に投与し、NSAIDs への反応を観察した。実験 3: 抗生剤で腸管滅菌を行ったマウスに対して、ストレス又は偽ストレスを負荷されたマウスの盲腸便を経口で移植し、NSAIDs への反応を観察した。それぞれ小腸傷害、小腸組織 TNF α の mRNA 発現、そして NSAIDs 投与直前の小腸粘膜透過性、腸内細菌叢解析を行った。

【結果】 心理的ストレスは小腸透過性を亢進させ NSAIDs 起因性小腸傷害を増悪させた。ストレスによって下部回腸の腸内細菌叢は変化し、総菌数および 4 門(Firmicutes 門, Bacteroidetes 門, Actinobacteria 門, γ Proteobacteria 門)の菌数の著明な増加・グラム陰性菌(Bacteroidetes 門, γ -Proteobacteria 門)の比率の増加が認められたが、RU-486 の前投与によりこれらは阻害された。ストレスマウスからの糞便移植により上記の腸内細菌叢の特徴は移植され、小腸透過性亢進・NSAIDs への脆弱性は他個体に伝播した。

【結論】 心理的ストレスは脳腸相関における視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) において glucocorticoid receptor を介して腸内細菌叢を変化させ、小腸透過性亢進やグラム陰性菌増加を伴って NSAIDs 起因性小腸傷害を増悪させることを解明した。本研究は今後増加が予想される NSAIDs 起因性小腸傷害の病態機序における腸内細菌-脳-腸相関の関与を結論付けるものであり、有効な治療法を見出す糸口となる可能性がある。(防衛医科大学校 動物実験倫理委員会 承認研究 No.14085)

学位審査の結果の要旨

好川謙一氏の学位請求論文は主論文一編 1 冊よりなり、主論文は
“Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by
inducing changes in intestinal microbiota and permeability via
glucocorticoid receptor signaling.” (心理的ストレスはグルココルチコイド受
容体シグナルを介して腸内細菌叢、腸管透過性の変化を惹起し、NSAIDs 起因性小
腸傷害を増悪させる)と題するもので、2017年1月の Journal of Gastroenterology
誌 (Impact factor 4.414) に掲載されています。指導教授は消化器肝臓内科の猿
田雅之教授です。

非ステロイド性抗炎症薬 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)
は鎮痛薬として頻用されていますが、近年その有害事象として下部消化管、特に
小腸における粘膜傷害 (NSAIDs 起因性小腸傷害) が高頻度であることが判明しま
した。プロトンポンプ阻害薬が増悪因子との報告があり、その発生機序は胃潰瘍
とは異なると考えられ、これまで粘膜透過性亢進、腸内細菌の関与、Tumor
necrosis factor (TNF)- α 産生亢進、P-selectin の発現などが提唱され、特にグ
ラム陰性桿菌の Lipopolysaccharide (LPS) によるマクロファージ上の
Toll-like-receptor (TLR) 4 の活性化の関与が強調されています。好川氏は NSAIDs
起因性小腸傷害と心理的ストレスとの関連性に着目し、腸内細菌-脳-腸相関

(Microbiota-Gut-Brain Axis)につき、マウスを用いて検討を行いました。

まず実験 1 で心理的ストレスとして Water Avoidance Stress の後にインドメタシン 10mg/kg を皮下注射し 24 時間後観察しています。実験 2 ではグルココルチコイド受容体アンタゴニスト (RU-486) を各ストレスの 30 分前に投与し、NSAIDs への反応を観察しました。実験 3 では抗菌薬で腸管滅菌したマウスに対し、ストレス負荷マウスの盲腸便を経口で便移植し、NSAIDs への反応を観察しています。評価項目はそれぞれ小腸傷害、小腸組織 TNF α の mRNA 発現、NSAIDs 投与直前の小腸粘膜透過性と腸内細菌叢解析です。

結果として、心理的ストレスは小腸透過性を亢進させ、NSAIDs 起因性小腸傷害を増悪させました。ストレスによって下部回腸の腸内細菌叢は変化し、総菌数および 4 門の菌数の著明な増加・グラム陰性菌の比率の増加が認められたが、RU-486 の前投与によりこれらは阻害されました。ストレスマウスからの糞便移植では、上記の腸内細菌叢の特徴は移植され、小腸透過性亢進・NSAIDs への脆弱性は他個体に伝播されました。

以上、好川氏は心理的ストレスが脳腸相関における視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) において glucocorticoid receptor を介して腸内細菌叢を変化させ、小腸透過性亢進やグラム陰性菌増加を伴って NSAIDs 起因性小腸傷害を増悪させ

ることを証明しました。本研究は今後増加が予想される NSAIDs 起因性小腸傷害の病態機序における腸内細菌-脳-腸相関の関与を証明するものであり、今後有効な治療法を見出す糸口となる可能性を有すると考えられます。

以上の趣旨の研究結果の主論文に対し、2017年2月22日に指導教授の猿田雅之教授ご臨席の下、水之江義充教授、加藤智弘教授と共に公開審査会を開催いたしました。

審査では好川氏のプレゼンテーションの後、各審査委員から多くの質問がなされました。具体的には、NSAIDs 起因性小腸傷害が大腸に発生しない理由、腸内細菌の評価部位、便移植のドナーからの便採取部位、ストレスのみによる小腸傷害の有無、投与ルートが経口摂取ではなく皮下注射である点の意味、腸内細菌叢の定量法、Treg など免疫応答等の関係、臨床的意義付けなどで、好川氏はこれらの質問に明快かつ適切に回答しました。

水之江、加藤両教授と慎重審議の結果、本委員会としては学位請求論文として十分な価値があるものと認定いたしました。