

令和 5 年 1 月 31 日

報道機関 各位

## 便秘症の新たなメカニズムを発見

### ■ ポイント

- ・多くの患者が罹っている便秘症のメカニズムに腸の感受性の異常が関連している。
- ・ひっぱり刺激を感じる TRPV4 というイオンチャネルが大腸にある。
- ・大腸をある種の腸内細菌の分泌物で刺激すると TRPV4 が増加し、他の腸内細菌から分泌される酪酸があると増加しない。
- ・実際、便秘患者の大腸では TRPV4 が増加していた。
- ・腸内細菌叢を調えることで便秘が治療、予防される可能性が示唆された。

### ■ 概要

富山大学学術研究部医学系（医学）内科学（三）講座 研究協力員の三原弘、安藤孝将講師、安田一朗教授、聖マリアンナ医科大学内科学（消化器内科） 渡邊嘉行研究員、伊東文生特任教授、バイオインフォマティクス学 山本博幸大学院教授、福岡歯科大学細胞分子生物学講座などの国際共同研究チームは、便秘症における腸内細菌と TRPV4 イオンチャネルが関与するメカニズムを初めて明らかにしました。

慢性便秘症は高頻度疾患であり、高齢化の進展、また、コロナ禍による運動不足の影響もあり社会的課題になっています。便秘症では、腸のひっぱり刺激に対する感受性と腸内細菌叢に異常があることは分かっていたましたが、そのメカニズムは不明でした。今回、腸内細菌及び、その分泌成分が大腸粘膜の炎症や感受性に関わる分子（TRPV4 イオンチャネル）に与える影響と、便秘患者の大腸粘膜での TRPV4 の量と、便秘の重症度との関連を検討したところ、ある種の大腸菌などの腸内細菌からの分泌成分が、炎症物質（TNF $\alpha$ ）と TRPV4 イオンチャネルの量を増加させ大腸の感受性を異常にさせている可能性が示唆されました。また、別の腸内細菌からの分泌成分である酪酸が、その作用を抑制することも判明しました。実際の便秘症患者の症状の重症度と結腸から採取した粘膜や腸内細菌からの検討により、TRPV4 の量と便秘の重症度に関連があるとの結果を得ました。

本報告は、英国科学雑誌「BMC Gastroenterology」に 2023 年 1 月 13 日に掲載されました。

### ■ 研究の背景

大腸が刺激されると排便が誘発されますが、便秘患者ではこの大腸の感受性に異常があること、腸内細菌に変化があることが知られていました。また、TRPV4 は、引っ張り刺激、低浸透圧、体温で活性化されるイオンチャネルで、炎症物質である TNF $\alpha$  によって増加することが知られていました。一方、腸に良い影響を与える酪酸には TNF $\alpha$  の増加を抑える効果も知られていました。しかし、大腸における詳細なメカニズムは不明でした。

我々は TRPV4 が結腸を含む消化管全体に存在し、生理的または異常な消化管運動と知覚に関連していること、また、ピロリ菌が胃に感染すると、TRPV4 の遺伝子に変化が生じて、TRPV4 の量が減少してしまい、ピロリ菌を除菌することで回復することを示してきました。大腸における TRPV4 の量を調整する腸内細菌、TNF  $\alpha$ 、酪酸のメカニズムを解明することが目的でした。また、便秘患者の大腸での TRPV4 の量、症状の重症度、そして、腸内細菌がどのように関連しているかも明らかにしました。

### ■研究の内容・成果

ヒト結腸上皮細胞株と腸内細菌を一種類ずつ一緒に培養したところ、ひっぱり刺激を感じる TRPV4 が、ある種のクレブシエラ菌、腸球菌、大腸菌と一緒に培養することで、増加することが観察されました（図 1）。また、その変化は菌そのものではなく、菌からの分泌成分であることも判明し、またある種の腸内細菌の分泌成分である酪酸と一緒に培養することで、TRPV4 の増加が抑制されました。以上の結果から、酪酸菌群の減少と、ある種のクレブシエラ菌、腸球菌、大腸菌の増加による、未知の分泌成分が大腸上皮の TRPV4 の増加を介して、結腸の感受性を障害させている可能性が示唆されました（図 2）。

便秘患者の各種症状と、結腸粘膜の TRPV4 の量、粘膜腸内細菌の分布の関連を検討したところ、便秘患者では TRPV4 の量が増加しており、TRPV4 の量及び、結腸粘膜での腸球菌の頻度が、いくらかの便秘症状と関連していました。

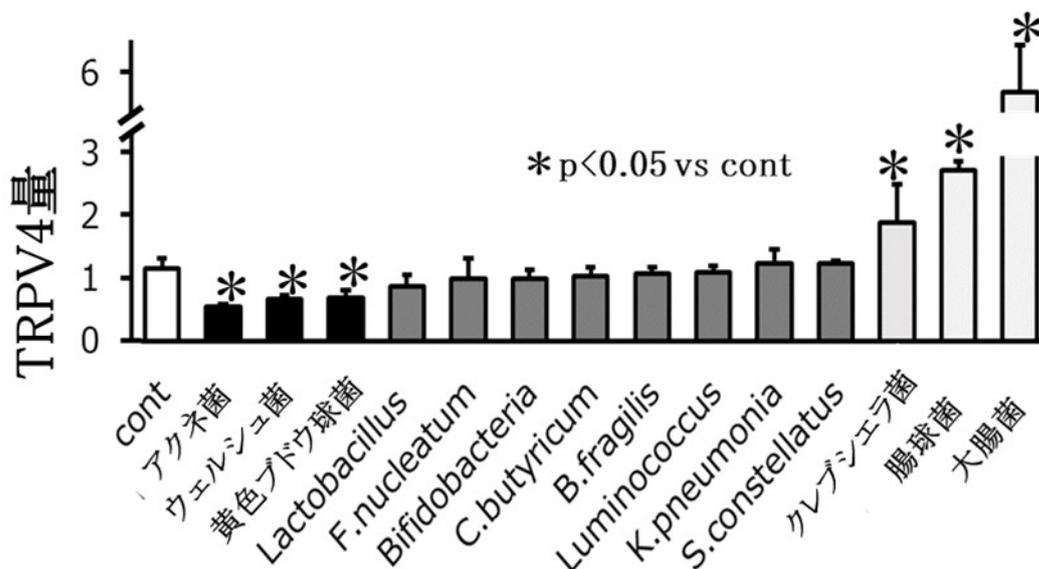


図1 腸内細菌との培養でヒト結腸上皮細胞株におけるTRPV4量の変化

## ■今後の展開

本研究から、便秘症におけるある種のクレブシエラ菌、腸球菌、大腸菌や  $TNF\alpha$ 、酪酸によって調整される TRPV4 の量の新たな調整メカニズムが示されました。大腸の引っ張り刺激の感受性の調節には、腸内細菌層とその分泌成分、そして、炎症物質  $TNF\alpha$  のバランスが重要です。従来、大腸の感受性が”低下”することが便秘の原因とされてきましたが、便秘患者では引っ張り刺激を感じる TRPV4 がむしろ“増加”することが、結果として大腸を鈍感にしている可能性を示唆する本知見は、複雑な便秘症発症の解明に貢献するもので、便秘症を根本から治癒したり、発症を予防したりする新しいコンセプトを持つ治療戦略の創出への応用が期待されます。

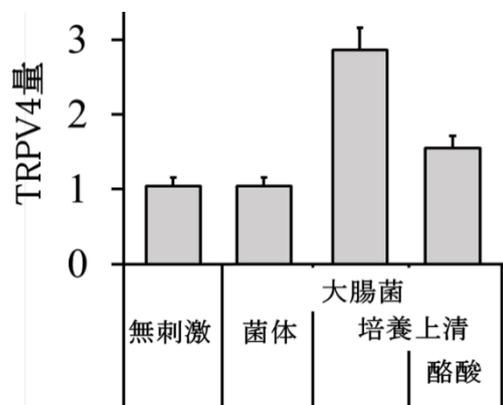


図2 大腸菌からの分泌成分によって増加するヒト結腸上皮細胞株でのTRPV4は、酪酸を追加することで増加しにくくなる

## 【用語解説】

### ・ TRPV4 イオンチャネル :

温度センサーとして注目を集めている TRP イオンチャネルという膜タンパク質のグループに属しており、TRPV4 は体温付近の温かい温度域 (30°C~) に加えて、浸透圧変化や力学的な変形によっても活性化する多刺激受容体として機能することが明らかとなり、環境センサーとしての役割が注目されている。

### ・ $TNF\alpha$ :

主に免疫細胞によって産生される炎症性サイトカインであるが、上皮細胞も産生することが知られている。その阻害薬は関節リウマチや炎症性腸疾患などの治療薬として使用されている。

## 【論文詳細】

### 論文名 :

Colonic TRPV4 overexpression is related to constipation severity

### 著者 :

Hiroshi Mihara, Kunitoshi Uchida, Yoshiyuki Watanabe, Sohachi Nanjo, Miho Sakumura, Iori Motoo, Takayuki Ando, Masami Minemura, Jibrán Sualeh Muhammad, Hiroyuki Yamamoto, Fumio Itoh, Ichiro Yasuda

### 掲載誌 :

BMC Gastroenterology volume 23, Article number: 13 (2023)

DOI :

<https://doi.org/10.1186/s12876-023-02647-0>

**【本発表資料のお問い合わせ先】**

富山大学学術研究部医学系（医学）内科学（三）講座

研究協力員 三原 弘

Email : m164-tym@umin.net