治療薬シリーズ(6) 過敏性腸症候群①

過敏性腸症候群治療薬の創薬研究

宮田 桂司, 伊東 洋行

要約：過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome : IBS) は脳腸相関が深く関与する疾患の代表である。致死的な疾患ではないが、患者の QOL に及ぼす影響は大きく、より有効な薬剤の開発が望まれている。その発症メカニズムは複雑であり、消化管機能異常の発現する部位や発現パターンに依存して下痢型、便秘型およびその交替型に分類され、特に便秘型 IBS の便通異常に関する病態モデルがないなど、創薬にとっては難しい疾患の一つでもある。一方、下痢型 IBS に関しては、臨床予測性の高い便通異常および痛覚過敏に関する病態モデルが複数存在している。現在、制限付きではあるが、米国でセロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬が下痢型 IBS 治療薬として上市され、我が国においても 5-HT₃ 受容体拮抗薬の上市は間近である。さらに、腸管神経叢における情報伝達機構が明らかになるにつれ、新たな神経伝達物質をターゲットとした創薬研究も行われており、今後の展開が注目される。

1. はじめに

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome : IBS) は器質的な病変の認められない機能的慢性疾患であり、心理的あるいは身体的ストレスが原因で発症する。主な症状は腹痛や便通異常を伴う消化管運動異常や知覚過敏で、多くの場合、不安やうつなどの心理的異常を伴う。便通異常は、消化管運動機能亢進の発現部位や発現パターンの違いに依存して、下痢になったり、便秘になったりすることから、下痢型 IBS、便秘型 IBS および下痢と便秘が交互に起きる交替型 IBS に分類される。口側から肛門側に協調的な強い収縮が起きると下痢が発現し、肛門側から口側への逆行性収縮、協調性に欠ける強い収縮、あるいは局所的な収縮・攣縮などが起きると便秘が発現すると考えられる。便秘型

IBS の場合、いわゆる「便秘」と混同されることが多いが、一般の便秘は基本的に消化管運動機能の低下に基づき、腹痛を伴わない弛緩性便秘であるのに対し、便秘型 IBS は下痢型 IBS と同様、あくまでも消化管運動機能の亢進に基づく痙攣性便秘であり、腹痛を伴う。このように、IBS は致死的な疾患ではないが、罹患率は全人口の 1/10 という疫学調査報告もあり、患者の QOL に及ぼす影響はかなり大きく、慢性腎不全の透析期患者、糖尿病患者、うつ病患者などと同じくらい QOL は損なわれているとの報告もある (1, 2) ことから、より有効な薬剤の開発が望まれている。

IBS 治療薬として、国内では抗コリン薬の臭化メベンゾラート、吸水性高分子ポリマーのポリカルボフィルおよびオピオイド刺激薬のマレイン酸トリメブチンが現在上市されている。一方、海外ではセロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬のアロセトロン (下痢型 IBS) および 5-HT₄ 受容体刺激薬のテガセロッド (便秘型 IBS) のみが上市されている。アロセトロンは虚血性大腸炎や重度の便秘という副作用により 2000 年には一時市場から撤退したが、2002 年にはその販売が再開された。ただし、重症例かつ女性患者のみという制限付きである。その他、緩下剤や止しゃ剤などが便通異常の対症療法として用いられている。これら既存薬の満足度は決して高くなく、市場からの要求は強い、すなわち unmet needs が大きいことから、より有効な薬剤の開発は急務である。

本稿では、IBS 治療薬の研究に必須である病態モデルの現状について解説するとともに、セロトニンを中心とした IBS 治療薬における創薬動向を紹介する。

2. 病態モデル

消化管は生体への各種ストレス負荷によって影響を

受ける代表的臓器で、悪心・嘔吐、胃痛、胃酸過多、消化性潰瘍、下痢、便秘など、様々な症状が知られている。この脳腸相関はヒトのみならず、動物でも同様に広く認められる。脳腸相関の代表的病態モデルはラット水浸拘束ストレス潰瘍である。この消化性潰瘍のモデルは、今から40年近く前には既に報告されており(3)、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の臨床効果に対し、高い予測性を示した。

1) 便通異常モデル

便通異常とストレスの関係も比較的良く認知されている。一般的にラットに全身性拘束、四肢の部分拘束、寒冷刺激、音響刺激、恐怖体験、不安などのストレスを付与すると、便通異常に加えて、胃排出能、消化管輸送能、消化管分泌などの異常も起きる。ストレスの種類はいろいろであるが、ラップ等による部分拘束ストレスでは発現する変化が一定でなく(4,5)、寒冷刺激ストレスでは主に上部消化管の胃粘膜損傷が惹起され(6)、音響ストレスでは消化管輸送能は影響を受けない(7) ことなどが報告されている。これらに対して、ケージ等による全身性拘束ストレスでは、水浸や低温ストレスを負荷すると胃粘膜損傷が発生するが、拘束ストレスのみの場合には胃粘膜損傷は認められず、消化管輸送能亢進、分泌亢進、便排出亢進が惹起される。さらに拘束前に一晩の絶食処置を施すと、便排出亢進に代わって下痢が惹起される(8)。このラット拘束ストレス誘発便排出亢進および下痢モデルは臨床効果予測性も高く、アロセトロンを含むセロトニン $5-HT_3$ 受容体拮抗薬は同モデルにおいて便排出亢進および下痢を抑制することが確かめられている(8,9)。

上述したストレス負荷時に認められる便通異常は、いずれも下痢型のモデルである。ラットなどげっ歯類の便は水分含量が少ないこともあり、ヒトの便に比べ、もともと便秘傾向であることも影響していると考えられる。便秘型 IBS モデルとしては適切なものではなく、消化管の運動を亢進させることにより便秘を発現するモルヒネ誘発モデルなどが知られている程度である。IBS の病態モデルとして弛緩性便秘（アトロピン誘発モデルなど）や単純性下痢モデル（ヒマシ油、 PGE_2 誘発など）を用いている報告もあるが、IBS の病態モデルではなく、明らかなミスである。

2) 腹痛モデル

腹痛を伴わない便通異常は、IBS とは診断されない。腹痛の成因としては、大腸を中心とした運動機能異常に加えて痛覚異常（痛覚過敏）も重要であると考えられている。IBS 患者の大腸痛覚閾値は健康人よりも低いことが知られている。従って、IBS 治療薬としては、

消化管運動機能を改善するだけでなく、消化管の痛覚閾値を高める作用を持つことが重要であり、IBS の病態モデルとしては、便通異常モデルと腹痛モデルの両者が必須である。

腹痛モデルとして汎用されているのは、結腸内にバルーンを挿入し、バルーン内に水または空気を注入することによって結腸平滑筋を伸展させる方法である。消化管を連続的に伸展させると、ある時点で腹筋収縮（筋電図活動から判定）、全身血圧下降、痛みに関与する c-fos 遺伝子の中枢あるいは脊髄内での増加などが起きる。この時のバルーン内圧が大腸痛覚閾値と表現されることが多く、一定の伸展刺激を与えた時の上記反応の強弱により痛みの強度を表すことが可能である。アロセトロンは結腸伸展刺激時の血圧下降反射および c-fos 発現を抑制する。筆者らの経験でも、セロトニン $5-HT_3$ 受容体拮抗薬は、拘束ストレス負荷時の大腸痛覚閾値の低下、すなわち、痛覚過敏を改善することを確認している（私信）。従って、本腹痛モデルも、ある程度臨床予測性が高いと考えられる。なお、現在、IBS 治療薬として国内でのみ上市されている臭化メベンゾラートおよびマレイン酸トリメブチンに関しては、腹痛に対する作用は報告されていない。

3. 創薬ターゲット

1) セロトニン受容体作用薬

セロトニンはインドールアルキルアミンであり、広く天然に存在する。生体においては、大半のセロトニンは消化管に存在し、その他、血小板、松果体、肥満細胞、脳などに存在している。セロトニンはヒスタミンと共に生理活性物質、あるいは神経伝達物質として重要な役割を担っており、消化管平滑筋収縮、血小板凝集などに加え、精神、神経機能にも広く関与している。セロトニンの作用は、標的細胞にある特異的受容体との結合により発現する。その特異的受容体であるセロトニン受容体は、受容体遺伝子のクローニングや、受容体を介する情報伝達系の解析により、 $5-HT_1$ から $5-HT_7$ まで、大きく7つのサブタイプに分類されている。

(1) $5-HT_3$ 受容体拮抗薬

$5-HT_3$ 受容体は、ニコチン、 $GABA_A$ 、グリシン受容体などと同様に、イオンチャネル内蔵型受容体である。受容体タンパク質がイオンチャネルを形成し、セロトニンの結合により Na^+ や K^+ などの一価の陽イオンが膜を通過する。その結果、神経細胞が脱分極し、神経伝達物質であるアセチルコリンが遊離され、各種作用が発現する。

5-HT₃ 受容体は神経上に局在し, 中枢および末梢神経系に広く分布している. 中枢神経系では迷走神経背側核, 孤束核, 最後野, 中心膠様質などに多く存在し, 末梢神経系では自律神経, 知覚神経, 腸管神経叢 (主に介在神経) に存在している.

モルモット摘出回腸や結腸において, セロトニンは 5-HT₃ 受容体を刺激し, アセチルコリンを遊離させることにより収縮反応を惹起する. 覚醒ラットにセロトニンあるいは選択的な 5-HT₃ 受容体刺激薬である 2-メチルセロトニンを投与すると, 用量依存的な便排出が起こる. この便排出は, 5-HT₃ 受容体拮抗薬, 抗コリン薬であるアトロピン, 神経伝導遮断薬であるテトロドトキシンによって抑制されるが, 5-HT₁ および 5-HT₂ 受容体拮抗薬であるメチセルジドの影響を受けない. 従って, セロトニンは 5-HT₃ 受容体を介してアセチルコリンを遊離させることにより便排出を惹起すると考えられる. さらに, マウスを用いた下痢モデルとして, セロトニン誘発下痢が知られている. このセロトニンの作用にも, 5-HT₃ 受容体が関与しており, 5-HT₃ 受容体拮抗薬は下痢を抑制する. 一方, ヒマシ油や PGE₂ 誘発下痢発現には, 5-HT₃ 受容体は関与せず, 従って, 5-HT₃ 受容体拮抗薬は無効である.

視床下部ホルモンである CRH (corticotropin releasing hormone) および TRH (thyrotropin releasing hormone) は, 各種ストレス時の消化管機能変化を中枢性に調節する生理活性物質である. すなわち, 脳腸相関を司っているホルモンである. CRH あるいは TRH を脳内または静脈内に投与すると, ストレス負荷時に認められる消化管運動異常と同様の反応が誘発される. 例えば, ラットの便排出は CRH および TRH 投与により亢進し, この亢進は 5-HT₃ 受容体拮抗薬の投与により抑制される.

以上のことより考えられるストレス誘発排便異常の発生機序と 5-HT₃ 受容体拮抗薬の関与を図 1 に示す. すなわち, ストレス負荷により視床下部から分泌された内因性の CRH あるいは TRH が, 消化管粘膜において, セロトニン含有介在神経や腸クロム親和性 (enterochromaffin: EC) 細胞からの内因性セロトニン遊離を促進する. このセロトニンは, 腸管神経叢において副交感神経の神経節上に存在する 5-HT₃ 受容体に結合し, その結果, 神経終末からのアセチルコリン遊離が亢進して排便回数の増加や下痢発現などの排便異常が惹起されると考えられている. 痛覚過敏の発生機序と 5-HT₃ 受容体拮抗薬の関与 (図 2) に関しては, 排便異常と同様にストレスにより遊離する内因性セロトニンが内在性あるいは外来性一次求心性神経上に存

図1 ストレスにより誘発される排便異常のメカニズム
(文献8より, 一部改変して転載)

図2 ストレスにより誘発される痛覚過敏のメカニズム

在する 5-HT₃ 受容体に結合し, 痛みの情報が中枢に伝達される経路と, 消化管運動機能亢進に伴う管腔内伸展および圧情報が内在性あるいは外来性一次求心性神経を介して中枢に伝達される経路とが関与していると考えられる.

現在, アロセトロンが米国で上市されており, ラモセトロン, シランセトロンなど数種の 5-HT₃ 受容体拮抗薬が国内外で開発中である.

(2) その他の5-HT受容体作用薬

5-HT₃ 受容体拮抗薬以外に, IBS を適応症とした研

究開発が行われているのは、5-HT₄ 受容体刺激薬、同拮抗薬、5-HT₃ 受容体刺激薬などである。

5-HT₄ 受容体は腸管神経叢（主に一次求心性神経）、平滑筋細胞、EC 細胞などに存在し、アセチルコリン、サブスタンス P、VIP、CGRP などの神経伝達物質を遊離させることにより、消化管の蠕動反射を促進する。しかし、その作用は複雑で、消化管平滑筋を収縮させるだけでなく、弛緩にも関与する。5-HT₄ 受容体は脳内にも存在し、ドパミン遊離を調節することにより、記憶や認知に関与するという報告もある。

5-HT₄ 受容体刺激薬として、テガセロッドが米国で承認されている。これは消化管運動機能を促進することに基づくと考えられ、便秘型 IBS にのみ有効である。その他、数種の 5-HT₄ 受容体刺激薬が開発中であるが、必ずしも上手くいっていないようである。逆に、5-HT₄ 受容体拮抗薬は理論的に消化管運動機能を抑制することが期待され、下痢型 IBS への適応が考えられるが、実際に開発中の化合物は見当たらない。また、5-HT₄ 受容体刺激薬と同様に、消化管運動機能を促進する 5-HT₃ 受容体刺激薬も便秘型 IBS への適用が考えられるが、知覚過敏に対する影響が不透明である。

2) ポスト・セロトニン

消化管の運動や知覚は腸管神経系によって複雑に調節されている。IBS は腸管神経系の機能亢進により発症することから、その治療薬としては、亢進した腸管神経系の機能を改善するというコンセプトが望まれる。腸管神経系は内在性の神経回路（神経叢）を形成し、中枢支配から独立して消化管機能を調節することができる。この神経叢は縦走平滑筋層と輪状平滑筋層の間に位置する腸管神経叢（筋層間神経叢、アウエルバッ

ハ神経叢）と、輪状平滑筋層と粘膜上皮の間に位置する粘膜下神経叢（マイスナー神経叢）に大別される。最近になって、両神経叢内の構成神経の詳細がかなり判明し(10)、各々の神経に含まれる神経伝達物質やその機能が明らかになりつつある。主な神経伝達物質は、アセチルコリン、セロトニン、タキキニン、ボンベシン、GABA、エンケファリン、ソマトスタチン、CCK、CGRP、VIP、GRP、GLP、NPY、NOS、PACAP など実に多種多様である。従って、IBS 治療薬の創薬ターゲットも多種多様である。これらの神経伝達物質をターゲットとして、現時点で創薬研究あるいは開発研究が行われているのは、文献あるいは特許情報から、GLP-1 受容体拮抗薬、 κ オピオイド刺激薬、タキキニン受容体拮抗薬などである。

4. おわりに

IBS を適応症とした 5-HT₃ 受容体拮抗薬の研究開発が進み、本邦での上市も間近になってきている。さらに、腸管神経叢における情報伝達をターゲットとした新薬の研究開発も行われており、今後の展開が注目される。

文 献

- 1) Talley NJ, et al. Lancet. 2001;358:2061-2068.
- 2) Gralnek IM, et al. Gastroenterol. 2000;119:654-660.
- 3) Takagi K, et al. Jpn J Pharmacol. 1968;18:9-18.
- 4) Williams CL, et al. Am J Physiol. 1987;253:G582-G586.
- 5) Williams CL, et al. Gastroenterol. 1988; 94:611-621.
- 6) Basso N, et al. Dig Dis Sci. 1988;33:819-823.
- 7) Gue M, et al. Am J Physiol. 1987;253:G124-G128.
- 8) Miyata K, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261:297-303.
- 9) Hirata T, et al. Gastroenterol. 2005;128:A466.
- 10) Furness JB, et al. Textbook of Gastroenterology. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.12-33.