

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

オレキシン神経欠損マウスの開発

分担研究者 桜井 武 筑波大学基礎医学系 助教授

《KEYWORDS; オレキシン、摂食行動、cell targeting》

[研究要旨]

オレキシン-Aと-Bは、われわれのグループが1998年に発見した神経ペプチドであり、動物の脳室内にオレキシンAまたはBを投与すると、摂食量の増加が認められる。また、絶食によりオレキシンの発現が増加することが示されている。最近では、オレキシン遺伝子欠損マウスが作成され、摂食量が20%減少するとともに、ナルコレプシー様の睡眠障害を呈することが示され、オレキシンが、摂食行動と睡眠の制御に関与していることが示されている。本研究では、オレキシン神経の摂食行動における役割を解析するために、オレキシン神経を特異的に除去したマウスを作成した。

オレキシン含有神経は、摂食中枢として知られる視床下部外側野に局在し、脳内の広範な領域に投射している。近年、われわれは、ヒトオレキシンプロモーターの性質をトランスジェニックマウスを用いて解析した結果、転写開始点から5'上流3.2-kbの断片にはオレキシン神経にきわめて特異的に外来の遺伝子を発現させる能力があることをつきとめた。

この転写制御領域を用いて、Machado-Joseph病の原因遺伝子ataxin-3に含まれるポリグルタミン・リピートの部分を発現させるトランスジーンを構築し、トランスジェニックマウスを作成した。このマウスではオレキシン神経特異的にアポトーシスが誘導され、オレキシン神経を特異的に脱落したマウスを作成することが出来た。このマウスではナルコレプシー様の症状を呈するとともに、摂食量の著明な減少がみられた。今後、このマウスを用いて、摂食行動をはじめとする表現系の解析を行っていく。

[本文]

[研究目的]

オレキシン-Aと-Bは、33アミノ酸残基および、28アミノ酸残基の神経ペプチドであり、動物の脳室内にオレキシンAまたはBを投与すると、摂食量の著明な増加が認められる。さらに、最近では、オレキシン遺伝子欠損マウスが作成され、摂食量が20%減少するとともに、ナルコレプシー様の睡眠障害を呈することが示され、オレキシンが、摂食行動だけでなく、睡眠の制御にも関与していることが示されている。オレキシン神経は、摂食中枢として知られる視床下部外側野に存在し、脳内の広範な領域に投射している。

視床下部外側野が摂食中枢とされたのは、この部分を電氣的、あるいは科学的に破壊すると、動物の摂食

行動が障害されるという観察にもとづいている。現在この領域には数種の神経ペプチドが示されており、特定の神経細胞によって産生されている。とくにmelanin-concentrating hormone (MCH)とオレキシンは、それぞれ別々のポピュレーションの神経細胞によって産生されているが、どちらも外側野の同様な領域に点状に存在している。また、MCHとオレキシンは脳室内に投与すると動物の摂食量を増やす薬理的な作用が認められている。これら特定の神経細胞の機能を知る上で、有用な方法は、それぞれの神経細胞をin vivoで特異的に除去することである。われわれは、今回、トランスジーンを用いて、オレキシン神経を特異的に脱落するマウスを作成し、摂食行動を中心とした表現系の変化を検討した。

[研究方法]

われわれは、以前、Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP)あるいは、*lacZ*をレポーター遺伝子として、ヒトオレキシン遺伝子プロモーターの性質を検討したところ、ヒトオレキシン遺伝子の転写開始点の上流3.2-kbの断片をプロモーターとして用いると外来の遺伝子の特異的にオレキシン神経に発現させることが出来ることをつきとめている。そこでこのプロモーターを用いて、Machado-Joseph病 (MJD) の原因遺伝子、ataxin-3のcDNAに含まれるポリグルタミン・リピートをコードする部分を発現させるトランスジェンを構築し、トランスジェニックマウスを作成した(図1)。Ataxin-3は、N末端側の286残基を削除した構築を用いた。組織学的解析のためN末端にはHAのエピトープを、C末端にはMycのエピトープを付加した。

ポリグルタミン・リピートを神経細胞に発現させると、アポトーシスを誘導し、神経細胞死を引き起こすことがわかっている。MJDこのマウスを用いて、摂食行動についての表現系を調べた。

[結果]

トランスジェニックマウスのうち、3系統で、視床下部外側野のオレキシン・ニューロンの核内に特異的にポリグルタミン・リピートを含む(抗Myc抗体で染色される)核内封入体が観察された(図2)。また、これらのマウスでは、顕著にオレキシン・ニューロンの脱落が認められ、ライン3では、8週齢でほぼすべてのオレキシン・ニューロンが消失していた(図3)。ノーザン解析、RIAによっても、オレキシンの発現が検出限界以下に下がっていることが確かめられた(図4)。これらのマウスでは、夜間摂食量が30%ほど減少していた(図5)。また、夜間の活動を赤外線ビデオで撮影することにより、カタプレキシー様の発作が観察され、オレキシン神経は、摂食と睡眠の制御に重要な働きをしていることが示された。

[考察]

オレキシン神経が特異的に脱落するマウスの作成に成功した。このマウスは、夜間摂食量が減少しており、また、夜間、ナルコレプシーでみられるカタプレキシー様の脱力発作がみられた。以上のことより、オレキシン神経は摂食行動および、覚醒状態の制御に重要な役

割をしていると考えられた。

覚醒と摂食には密接な関係があるが、オレキシン神経はその両者を制御していることがあきらかになった。

[参考文献]

1. Sakurai T. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Reg. Peptides*. 1999;85:25-30
2. Yamanaka, A, Sakurai, T, Katsumoto, T, Yanagisawa, M, Goto, K. Chronic intracerebroventricular administration of orexin-A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res*. 1999; 849: 248-252.
3. Kunii K, Yamanaka A, Nambu T, Matsuzaki I, Goto K, Sakurai T. Orexins regulate drinking behaviour. *Brain Res*. 1999;842:256-261
4. Shibahara M, Sakurai T, Nambu T, Takenouchi T, Iwaasa H, Egashira S, Ihara M, Goto K. Structure, tissue distribution, pharmacological characterization of *Xenopus* orexins. *Peptides*. 1999; 20(10):1169-76.
5. Sakurai T, Moriguchi T, Furuya K, Kajiwara N, Nakamura T, Yanagisawa M, Goto K. Structure and function of human prepro-orexin gene. *J. Biol. Chem*. 1999; 274:17771-17776.
6. Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, Hosoya Y, Yanagisawa M, Goto K. Distribution of Orexin Neurons in the Adult Rat Brain. *Brain Res*. 1999; 827: 243-260.
7. Moriguchi T, Sakurai T, Nambu T, Yanagisawa M, Goto K. Neurons containing orexin in the lateral hypothalamic area of the adult rat brain are activated by insulin-induced hypoglycemia *Neurosci. Lett*. 1999; 264:101-104.
8. Elias CF, Saper CB, Maratos-Flier E, Tritos NA, Lee C, Kelly J, Tatro JB, Hoffmann GE, Ollmann MM, Barsh GS, Sakurai T, Yanagisawa M, Elmquist JK. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *J. Comp. Neurol*. 1998; 402: 442-459.

9. Date Y, Ueta Y, Yamashita H, Yamaguchi H, Matsukura S, Kangawa K, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakazato M. Orexins, novel orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96:748-753.
10. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chimelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JRS, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, McNulty DE, Terrett JA, Holmes SD, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92:573-585.

図の説明

図1：オレキシン神経に特異的に神経細胞死を誘導するために用いたトランスジーン構築。A：ヒトオレキシン遺伝子の構造。B：ヒトオレキシンプロモータに

よって、N末端をデリートしたataxin-3のcDNAを発現させるトランスジーン構築。イントロンとポリAシグナルには、マウスのprotamine-1の遺伝子のイントロンとエクソン2を用いた。Ataxin-3のN末端側にはHA tag、Myc tagを付加した。

図2：ORX/ataxin-3トランスジェニックマウスの視床下部外側野におけるオレキシン・ニューロンの核内にみられたポリグルタミン・リピートを含む(抗Myc抗体で染色される)核内封入体。オレキシンをFITC(緑)、MycのエピトープをCy-3(赤)で染色した。

A: 2週齢の野生型マウスの視床下部 B: Aの黄色い四角の部分を拡大したもの。C: ORX/ataxin-3マウスの視床下部 D: Cの黄色い四角の部分を拡大したもの。

図3：ORX/ataxin-3トランスジェニックマウス、ライン-1とライン-3に見られたオレキシン神経の脱落。

図4：ORX/ataxin-3トランスジェニックマウスの視床下部のノーザン解析。ラットブレプロオレキシンおよびMCHのcDNAプローブによる。

図5：ORX/ataxin-3トランスジェニックマウスの昼間および夜間摂食量。Transgene(-)マウスとの比較。週齢はともに9週

GENETIC ABLATION OF OREXIN NEURONS

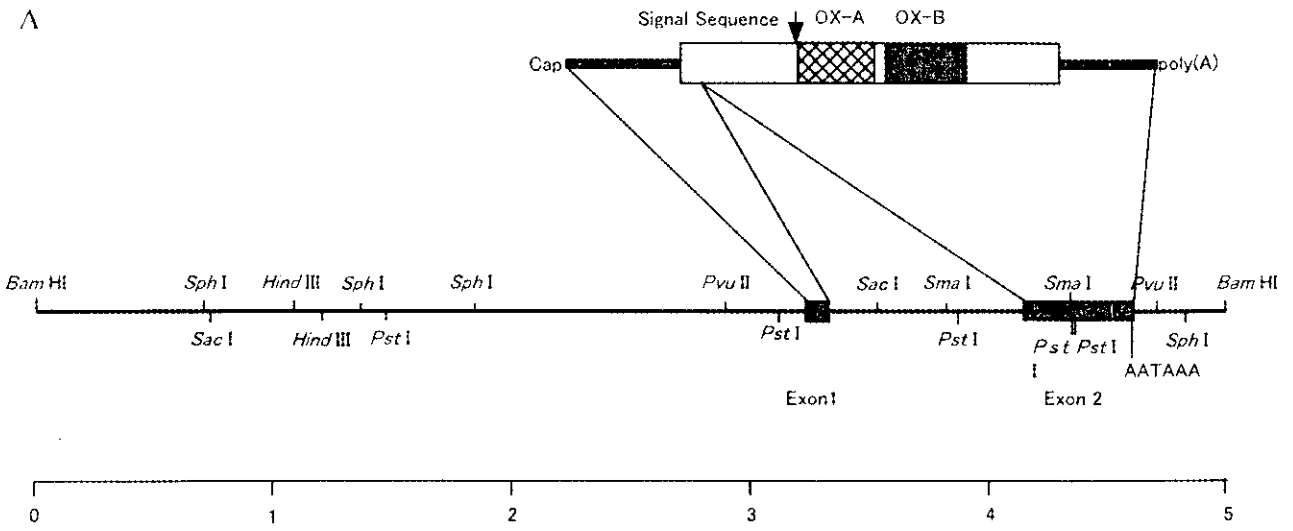
Takeshi Sakurai

Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

A useful approach to investigate physiological and behavioral roles of the specific neural network is to selectively remove specific neurons in transgenic mice by genetic ablation. We used a polyglutamine repeat stretch of ataxin-3 cDNA from a Machado-Joseph disease (MJD) patient as a toxic gene to selectively remove orexin neurons in the lateral hypothalamic area. N-terminal-truncated form of ataxin-3 from MJD patients has been shown to induce apoptosis in neurons when exogenously expressed. We constructed a transgene consisted of 3.2-kb upstream genomic sequence of the human prepro-orexin gene, the N-terminal truncated form of ataxin-3 cDNA from a MJD patient, and the murine protamine-1 gene fragment which includes part of exon 1, all of intron 1 and exon 2, including the polyadenylation signal. We obtained several transgenic lines, which express N-terminal-truncated ataxin-3 in orexin neurons. Orexin neurons almost completely died by 8 weeks in one of these lines. These mice exhibited very similar, but more severe behavioral abnormalities as compared to the orexin gene knock out mice, which exhibit a phenotype similar to human narcolepsy patients. These mice were severely hypophagic, suggesting that orexin neurons play important role in regulating feeding behavior.

图1

A



B

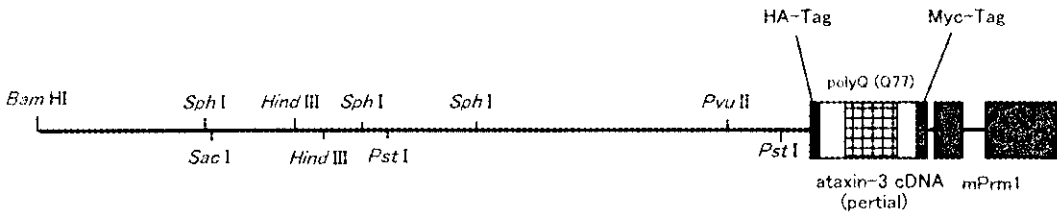


图2

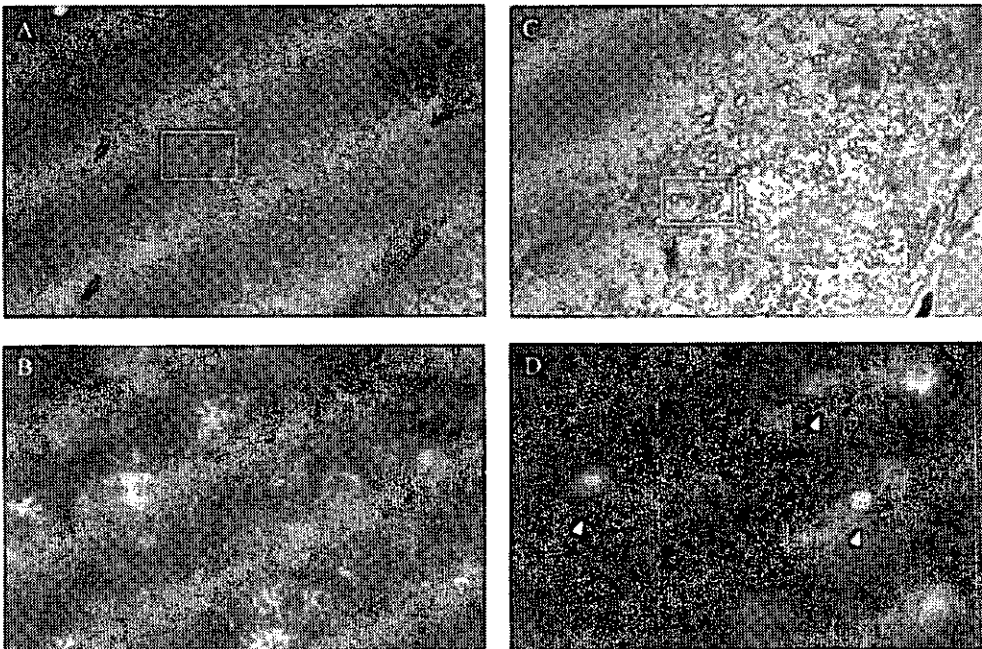


图3

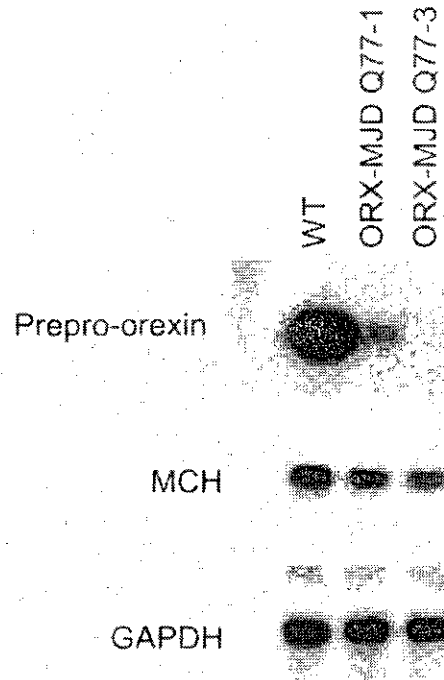
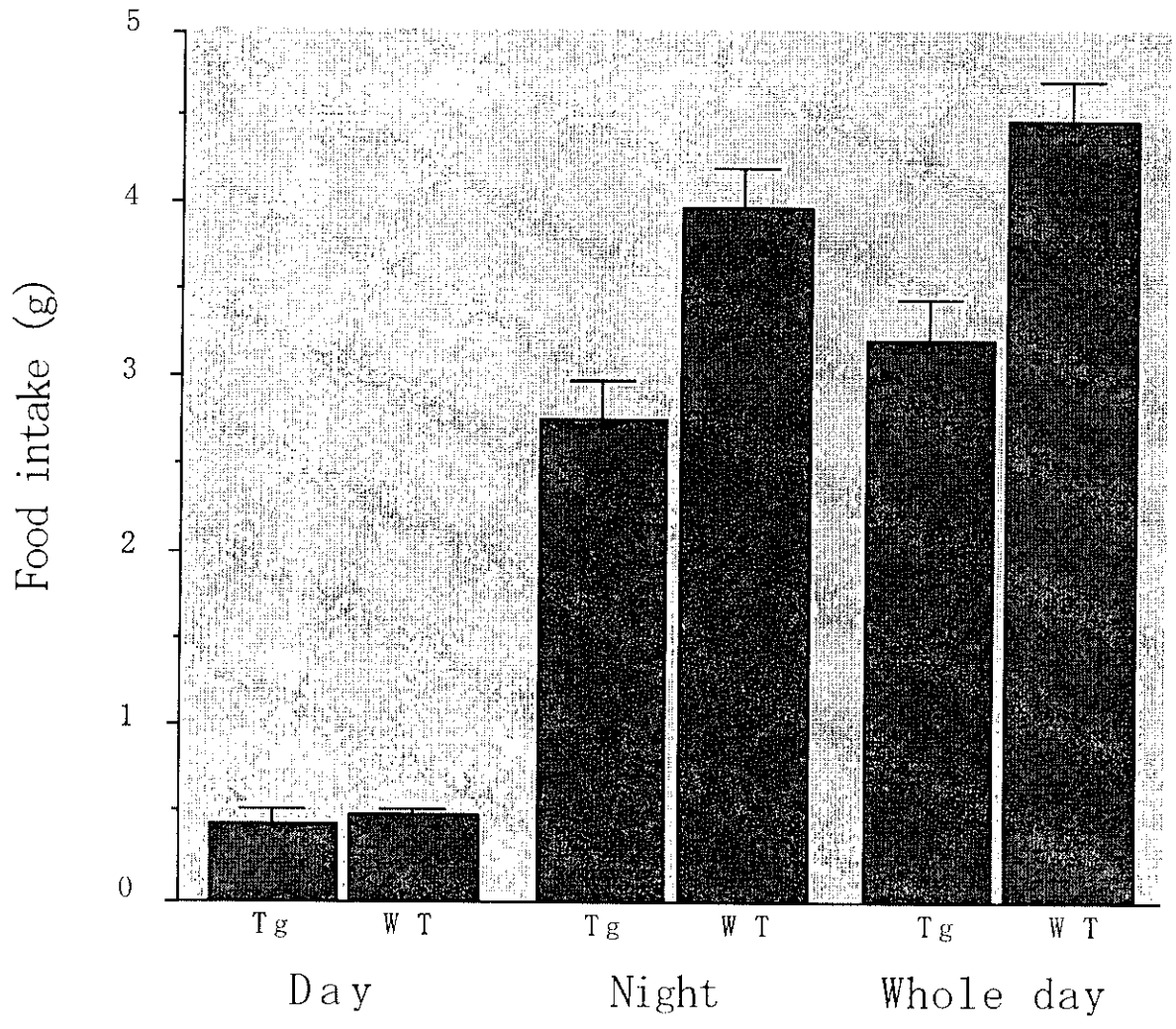


图4



厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

中枢性摂食異常症におけるエネルギー消費調節機構

分担研究者 細田 公則 京都大学大学院人間・環境学研究科 助手

《KEYWORD》 中枢性摂食異常症、神経性食欲不振症、エネルギー代謝調節、PPAR、脂肪酸

[研究要旨]

[目的] 中枢性摂食異常症の病態生理で重要なエネルギー代謝調節系は摂食調節系とエネルギー消費調節系より成る。骨格筋は全身のエネルギー消費調節の約4割を占め、重要な役割を果たしているが、脱共役蛋白質3（UCP3）は、骨格筋のエネルギー消費調節に関与する。中枢性摂食異常症の神経性食欲不振症では患者は飢餓状態であり、飢餓状態におけるエネルギー消費調節が注目される。飢餓状態におけるUCP3遺伝子発現増加は血中脂肪酸濃度の上昇を介していると考えられている。今回、脂肪酸による骨格筋におけるUCP3遺伝子発現増加の分子機構について検討した。

[方法] 骨格筋L6筋管細胞で、各種脂肪酸とPeroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)アゴニストによるUCP3遺伝子発現調節を検討した。

[結果と考察] L6細胞のUCP3mRNAはパルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -bromopalmitateで有意に増加した。PPARのすべてのサブタイプのアゴニストであるcarbaprostacyclinはUCP3mRNAを有意に増加させた。pioglitazone（PPAR γ アゴニスト）、Wy 14,643（PPAR α アゴニスト）はUCP3mRNA発現を変化させなかった。ノザン法ではPPARで δ サブタイプのmRNAのみがL6細胞で検出された。以上より、主にPPAR δ がL6細胞のUCP3遺伝子発現調節に関与することが明らかにされ、脂肪酸によるUCP3mRNA増加でのPPAR δ の関与が示唆された。

[結論] 飢餓状態における骨格筋のUCP3遺伝子発現増加におけるPPAR δ の関与が示唆された。現在、PPAR δ の生理的意義は不明とされているが、本研究により、エネルギー消費調節におけるPPAR δ の生理的意義が示唆された。

[本文]

[目的]

中枢性摂食異常症の病態生理で重要なエネルギー代謝調節系は摂食調節系とエネルギー消費調節系より成る^{1,2)}。骨格筋は全身のエネルギー消費調節の約4割を占め、重要な役割を果たしているが、脱共役蛋白質3（UCP3）は、骨格筋のエネルギー消費調節に関与する^{3,4)}。中枢性摂食異常症の神経性食欲不振症では患者は飢餓状態であり、飢餓状態におけるエネルギー消費調節が注目される。骨格筋のUCP3遺伝子発現は飢餓状態で増加することがヒトと齧歯類で報告されている。飢餓状態では血中脂肪酸濃度が上昇するが、ヒトと齧歯類で脂肪酸のin vivoへの投与により骨格筋

のUCP3遺伝子発現が増加すること、また、ヒトで血中脂肪酸濃度が骨格筋のUCP3遺伝子発現と正の相関を示すことから、飢餓状態におけるUCP3遺伝子発現増加は血中脂肪酸濃度の上昇を介していると考えられている。今回、培養骨格筋L6細胞を用いて、脂肪酸によるUCP3遺伝子発現増加の分子機構について検討した。

[方法]

骨格筋L6細胞の培養系で、筋芽細胞を筋管細胞へ、分化させ、各種脂肪酸とPeroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)アゴニストによるUCP3遺伝子発現調節を検討した。

[結果と考察]

L6細胞のUCP3mRNAはパルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、 α -bromopalmitateで有意に増加した。PPARのすべてのサブタイプのアゴニストであるcarbaprostacyclinはUCP3mRNAを有意に増加させた。pioglitazone (PPAR γ アゴニスト)、Wy 14,643 (PPAR α アゴニスト)はUCP3mRNA発現を変化させなかった。ノザン法ではPPARで δ サブタイプのmRNAのみがL6細胞で検出された。以上より、主にPPAR δ がL6細胞のUCP3mRNA増加に関与することが明らかにされ、脂肪酸によるUCP3mRNA増加でのPPAR δ の関与が示唆された。このことは、我々が既に報告しているPPAR γ アゴニストのチアゾリジンによる白色脂肪のUCP3遺伝子発現増加³⁾と合うものである。in vivoの骨格筋では、PPAR α とPPAR δ が発現しているが、絶食によるUCP3遺伝子発現の増加には脂肪酸が関与するとされているが、絶食による骨格筋のUCP3遺伝子発現増加は、PPAR α 遺伝子欠損マウスで野生型マウスと同様に認められ、脂肪酸によるUCP3遺伝子発現増加におけるPPAR δ の重要性が示唆される。

[結論]

飢餓状態における骨格筋のUCP3遺伝子発現増加におけるPPAR δ の関与が示唆された。現在、PPAR δ の生理的意義は不明とされているが、本研究により、骨格筋のエネルギー消費調節におけるPPAR δ の生理的意義が示唆された。

[参考文献]

1. Flier J, Lowell B. Obesity research springs a proton leak. *Nature Genet.* 1997 ;15 : 223-224.
2. Fleury C, Neverova M, Collins S et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genet.* 1997 ; 15 :269-272.
3. Gimeno R, Dembski M, Weng Xetal. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog: a potential molecular mediator of human thermogenesis.*Diabetes* 1997;46:900-906.
4. Matsuda J, Hosoda K, Itoh H et al.: Cloning of rat uncoupling protein-3 and uncoupling protein-2 cDNAs: Their gene expression in rats fed high-fat diet. *FEBS Lett.* 1997 ; 418: 200-204.
5. Matsuda J, Hosoda K, Itoh H et al. Increased adipose expression of uncoupling protein-3 gene by thiazolidinediones in Wistar fatty rats and in cultured adipocytes. *Diabetes* 1998 ; 47: 1809-1814.

図1 L6の筋芽細胞と筋管細胞、ラット骨格筋におけるUCP3遺伝子発現

図2 L6筋管細胞における各種脂肪酸によるUCP3遺伝子発現調節

図3 ラットの褐色脂肪と骨格筋、L6筋管細胞におけるPPARサブタイプの遺伝子発現

図4 L6筋管細胞における各種PPARアゴニストによるUCP3遺伝子発現調節

REGULATION OF ENERGY EXPENDITURE IN EATING DISORDERS

Kiminori Hosoda

Kyoto University Graduate School of Environmental and Human Studies

[Purpose] Regulation of energy metabolism consists of that of food intake and of energy expenditure, and is implicated in eating disorders. Skeletal muscle accounts for approximately 40% of energy expenditure in whole body. Uncoupling protein 3 (UCP3) participates in regulation of energy expendi

ture in the skeletal muscle. Patients with anorexia nervosa is under negative balance of energy metabolism. In the present study we investigated the regulation of energy expenditure under negative energy balance. The UCP3 gene expression has been reported to be increased by starvation in the skeletal muscle of rats and of humans. The increase of the UCP3 gene expression in the skeletal muscle by starvation is considered to be mediated via the elevation of circulating levels of fatty acids. In the present study we investigated molecular mechanisms of the increased UCP3 gene expression in the skeletal muscle by fatty acids.

[Method] We examined the regulation of the UCP3 gene expression in L6 myotubes by various fatty acids and agonists for peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs).

[Results and Discussions] UCP3 mRNA levels were significantly increased in L6 myotubes by palmitic acid, oleic acid, linoleic acid, and α -bromopalmitate. They were also significantly elevated by carbaprostacyclin, an agonist for all three subtypes of PPARs. They were not changed significantly neither by pioglitazone, a PPAR γ agonist, or by Wy 14,643, a PPAR α agonist. Northern blot analysis detected mRNA of only δ subtype of PPAR. These results demonstrate that PPAR δ is involved in the regulation of the UCP3 gene expression in L6 myotubes, and suggest that the increase of UCP3 mRNA levels are mediated via PPAR δ in these cells.

[Conclusion] These results suggest that the the increased UCP3 gene expression in negative energy balance is mediated by PPAR δ . The physiological significance of PPAR δ remains to be elucidated. The present study suggests that PPAR δ is involved in the regulation of energy expenditure in the skeletal muscle.

図1

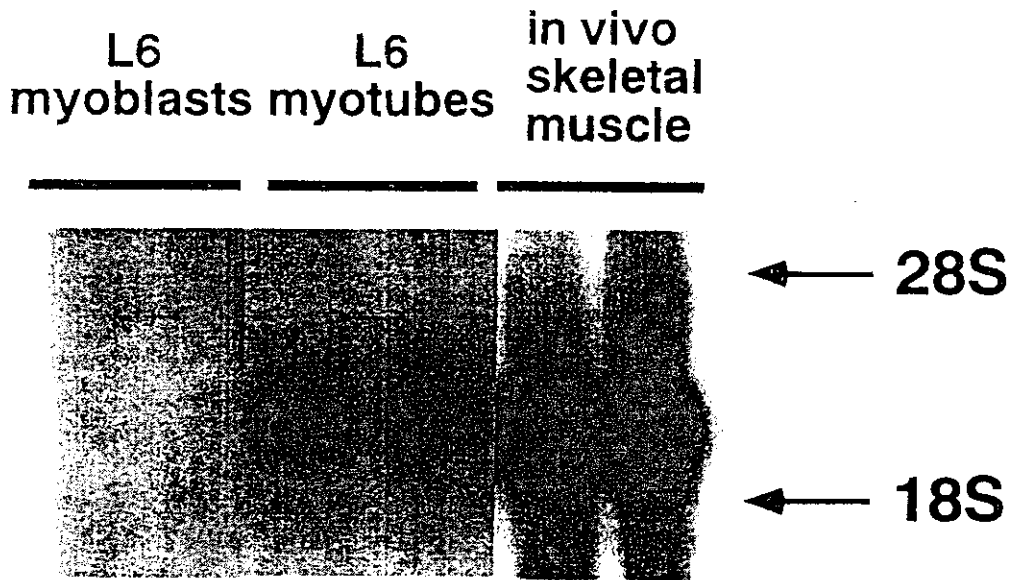
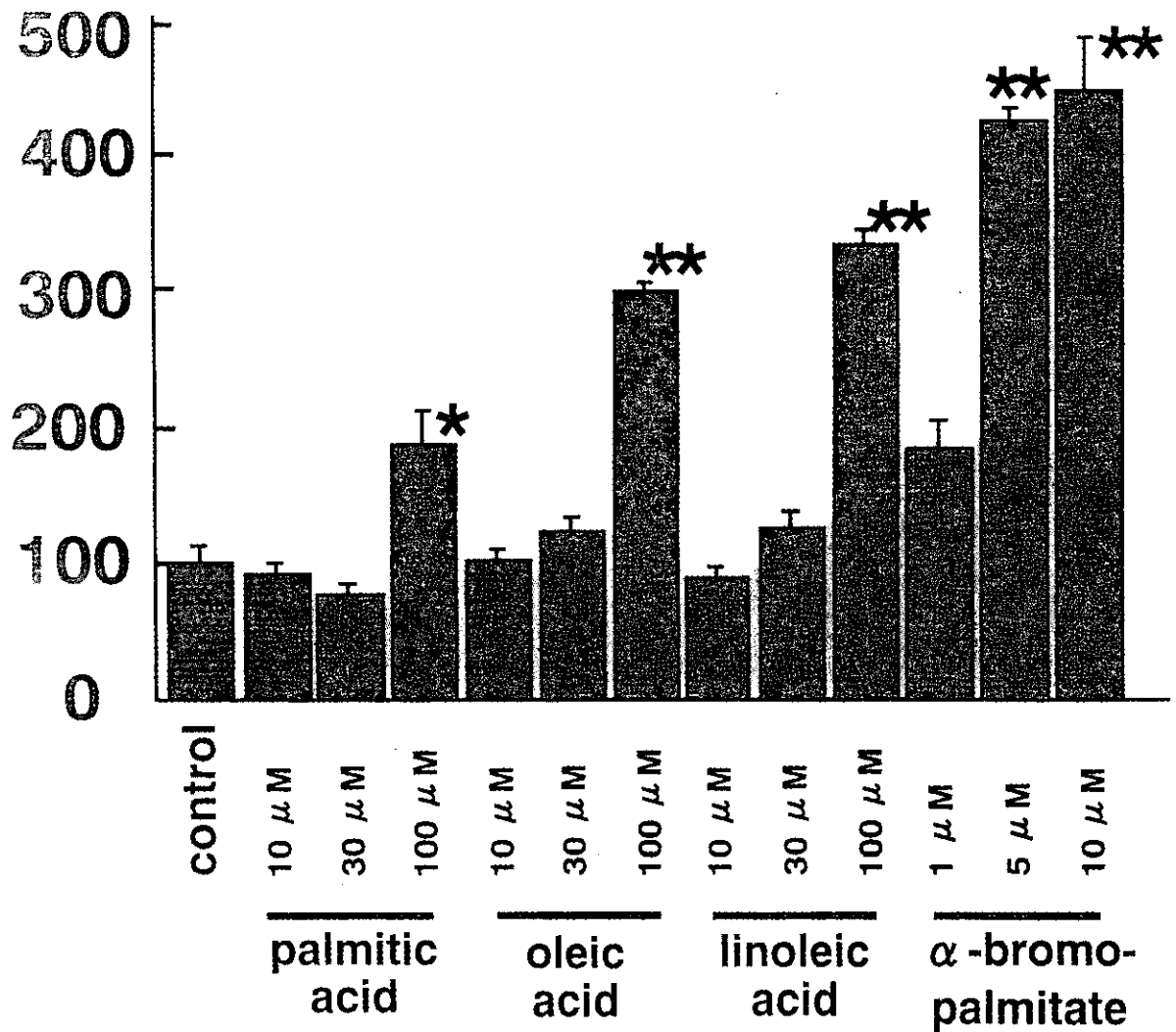


図2



【表1 結果概要】

	全体	AN-BP	AN-R
対象患者	: 12名	9	3
男女比 (男:女)	1:11	1:8	0:3
入院時平均年齢	: 25.0±6.5歳	27.6±3.8	17.3±6.8
平均発症年齢	: 18.1±4.3歳	18.7±2.8	16.3±6.8
平均罹病期間	: 7.0±4.5年	9.0±3.3	1.0±0.4
平均入院日数	: 180.4±109.6	160.7±55.3	239.7±184.9
最重症時の平均BMI	: 11.9±2.4	14.1±2.5	10.28±1.2

(AN-BP患者のうち2名は低蛋白血症で著明な浮腫を伴っていた)

*入院・外来患者数：140人

*上記の他に死者1名あり

*12名中鹿児島県内8名、県外4名

表2 生命的危機となった原因(延べ人数)

電解質異常：5名(Na: 106-150mEq/ l __, K: 1.6-2.4mEq/ l __)

横紋筋融解-筋力低下：3名(CK: 786-1021IU/ l __)

心停止、心室粗動、心室性期外収縮：3名

血小板減少：2名($3.4 \times 10^4/ \mu l$ __, $2.6 \times 10^4/ \mu l$ __)

重症の貧血：1名(Hb: 3.1g/d l __)

胃潰瘍穿孔：1名

肺アスペルギルス症：1名(薄壁空洞あり)

腎機能障害：1名(Cre: 5.3mg/ d l __)

低血糖による意識消失発作：1名(BS: 19mg/ d l __)

図3

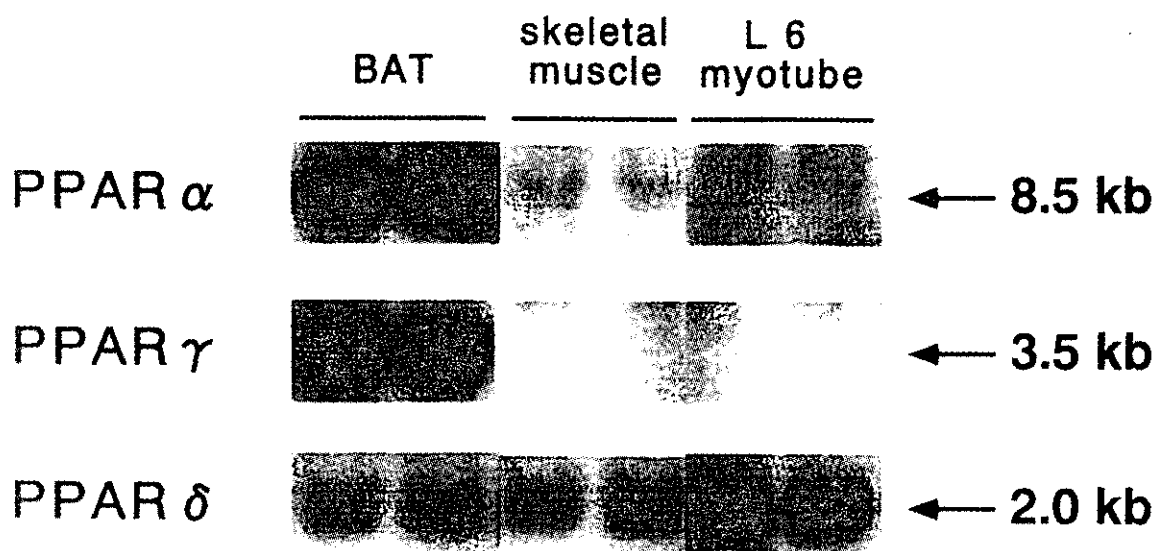
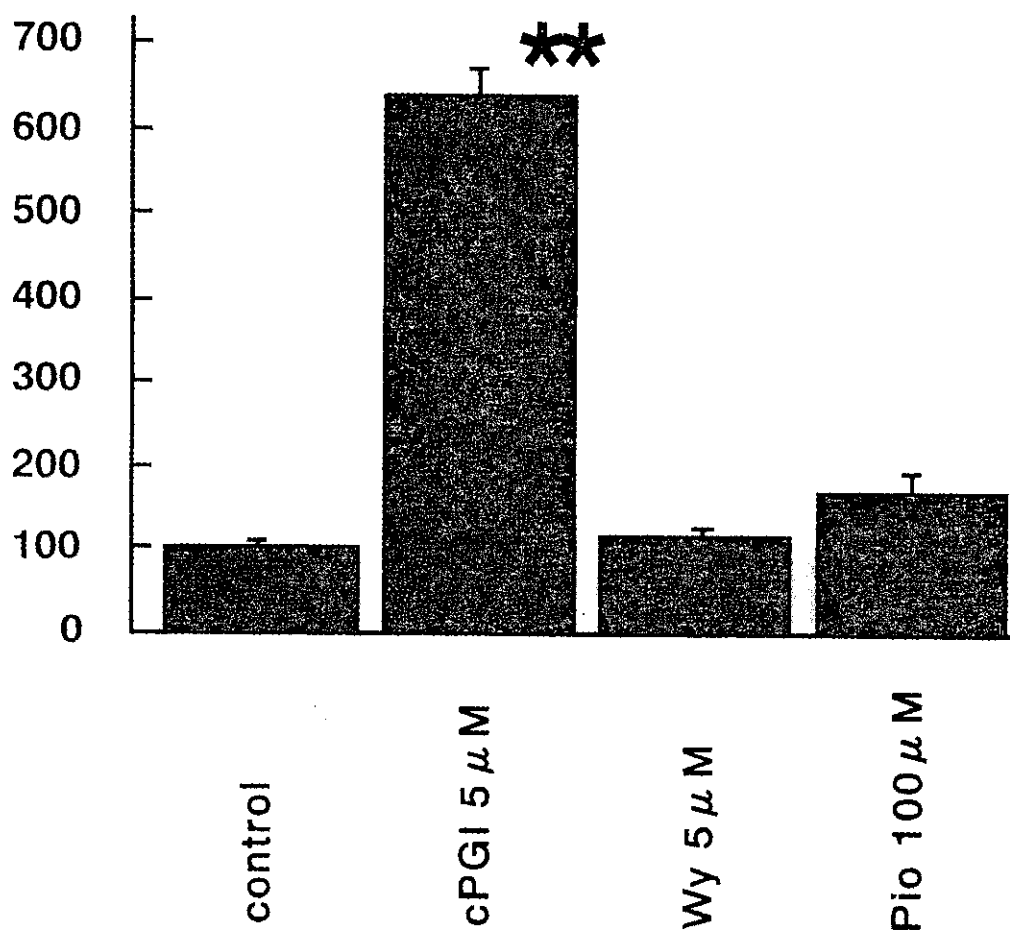


図4



厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業） 分担研究報告書

生命危機的状態での入院となった摂食障害患者の臨床的特徴

分担研究者 野添 新一 鹿児島大学医学部附属病院心身医療科 教授
鷺山健一郎 鹿児島大学医学部附属病院心身医療科

《KEYWORDS: 摂食障害、神経性食欲不振症、生命的危機》

[研究要旨]

[目的] 生命危機的状態となり入院した摂食障害患者の臨床的特徴と問題点を明らかにすること。

[方法] 対象は1998年11月～1999年10月までの一年間に当科および、その関連病院に危機的状態となり入院していた患者12名。カルテから特徴を調べた。

[結果] 対象患者は12名の内訳は神経性食欲不振症制限型、以下AN-Rが3名、神経性食欲不振症無茶食い嘔吐型、以下AN-BPが9名であった。男女比は1: 11、平均年齢は25.0歳、平均罹病年数は7年。(AN-BPでは 9.0 ± 3.3 年、AN-Rでは 1.0 ± 0.4 年と両者に大きな開きがみられた。) 最重症時の平均BMIは11.9。平均入院期間は180.4日。家族問題をもつ者が83.3%。

[総括] AN-Rでは発症後急速に体重が減少したために生命危機的状態に陥っていた。AN-BPでは罹病期間が9年と長く、過食・嘔吐の影響を強く受けていた。不適切な親子関係が83.3%にみられた。いずれも飢餓栄養失調状態と不適切な患者家族関係のため受療決断が妨げられていた。

[本文]

[目的]

近年、摂食異常症患者数の増加に伴い生命危機的状態での入院する患者が増加しつつある。これらの患者の臨床的特徴と治療上注意すべき点を明らかにすることを目標とした。

[方法]

対象は1998年11月から1999年10月までの1年間に当科および当科の関連病院に危機的状態となり入院となった患者、又は入院していた患者12名。これらの患者のカルテおよび、担当医師の意見をもとにretrospectiveに解析を行った。

[結果と考察]

結果の概要を表1に示す。対象患者12名の内訳は神経性食欲不振症制限型、以下AN-Rが3名、神経性食欲不振症無茶食い嘔吐型、以下AN-BPが9名であった。

男女比は1: 11であった。平均年齢は 25.0 ± 6.5 歳であった。平均罹病期間は 7 ± 4.5 年であったがAN-BPでは 9.0 ± 3.3 年、AN-Rでは 1.0 ± 0.4 年と両者に大きな開きがみられた。最重症時の平均BMIは 11.9 ± 2.4 であった。ただし、AN-BP患者のうち2名は低蛋白血症のため著明な浮腫を伴っていた。平均入院期間は 180.4 ± 109.6 日と長期にわたっていた。生命危機的状態となった原因(延べ人数)としては電解質異常が5名、横紋筋融解が3名、心停止・心室粗動・心室性期外収縮が3名、血小板減少が2名、重度の貧血が1名、胃潰瘍穿孔が1名、肺アスペルギルス症が1名、腎機能障害が1名、低血糖による意識消失発作が1名であった(表2参照)。また、人工呼吸器管理となった者は5名(41.7%)、ICU管理となった者は6名(50%)であった(図1参照)。重大な家族問題をもつ者が83.3%にみられた。養育法のアンバランス(過干渉、放任、甘やかし)が5名、夫婦不和が1名、片親が4名であった(図2参照)。

AN-Rでは発症後急速に体重が減少したために生命

危機的状態に陥っていた。AN-BPでは罹病期間が9年と長く、過食・嘔吐の影響を強く受けていた。母の愛情過多・密着または愛情不足、父の過度の支配性または放任などの目立つ不適切な親子関係が83.3%にみられた。いずれも飢餓栄養失調状態と不適切な患者家族関係のため受療決断が妨げられていた。

[結論]

AN-R、AN-BPとも治療に抵抗する例では病態を十分に観察しながら、生命危機状態にあっては即治療(行動)介入を優先すべきである。

[参考文献]

[雑誌]

1. 鷺山健一郎, 穂満直子, 胸元孝夫, ら. 我が国にお

ける摂食異常症患者の実態調査について —1997年の全国6県の調査から—, 心身医学 印刷中

2. 胸元孝夫, 増田彰則, 添嶋裕嗣, 成尾鉄朗, 野添新一, 古賀靖之. 早期治療介入が奏効した神経性食欲不振症の姉妹例 —Broken Family を背景に発症した症例の検討—. 行動療法研究 1999; 25(1): 37-49.
3. 溝口初枝, 増田彰則, 穂満直子, 村永鉄郎, 前田博子, 野添新一. 摂食障害患者に対するチーム医療と予後の関係. 心身医学 1999; 39: 343-348
4. Naruo T, Nakabeppu Y, Sagiya K, et al. Anorexia Nervosa Patients with Binge/Purge Behavior Have Characteristic Regional Cerebral Blood flow Patterns. *American Journal of Psychiatry* 2000 (in press)

ACLINICAL FEATURES OF EATING-DISORDERED PATIENT WHO ADMITTED DUE TO CRISIS

Shin-ichi Nozoe, Ken-ichiro Sagiya

Division of Psychosomatic Medicine, Kagoshima University Hospital

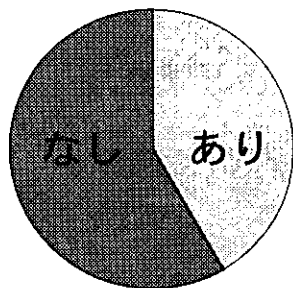
[Purpose] To investigate clinical features of the patients with eating-disorders who admitted because of life threatening conditions.

[Method] The 12 subjects were patients with eating-disorders who admitted life threatening conditions from November 1998 to October 1999.

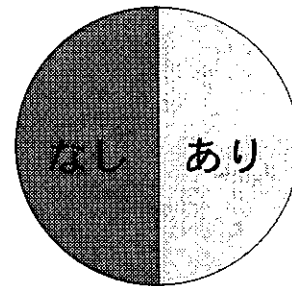
[Results] We classified 3 patients into restricting anorexia nervosa (AN-R), 9 patients into anorexia nervosa with habitual binge/purge eating (AN-BP). One patient was male, another were female. Mean age was 25.0 years old. Mean duration of illness was 7 years. We found a great difference between AN-BP (9 years) and AN-R (1 years) in this period. Mean BMI among all patients was 11.9 at the most serious stage. Mean duration of admission was 180.4 days. 83.3% patients had inappropriate familial problems.

[Conclusion] We consider that rapid decreases of body weight in the AN-R patients caused life threatening conditions. Contrary to this, long period (9 years) of habitual binge/purge eating might cause serious condition in the AN-BP patients. However, we consider that malnutrition and inappropriate familial relationships in both groups might disturb their consulting doctors at an early stage of illness.

図1 生命危機に対する治療について



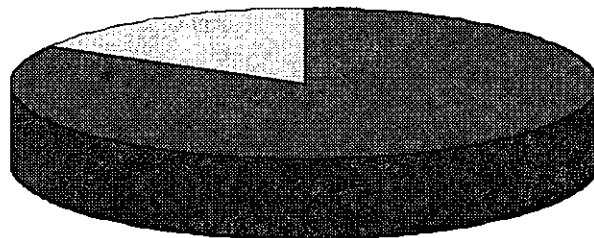
人工呼吸管理となった者：5名（41.7%）



ICU管理となった者：6名（50%）

図2 重大な家族及び夫婦問題の有無

なし
2人（16.7%）



あり
10人（83.3%）

養育法のアンバランス（過干渉、放任、甘やかし）：5名
夫婦不和（夫の浮気）：1名
片親：4名

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

摂食障害全国疫学第二次調査と市民対象の 頻度調査について

分担研究者 中井 義勝 京都大学医療技術短期大学部 教授

《KEYWORD; 神経性食欲不振症、神経性大食症、特定不能の摂食障害、疫学》

[研究要旨]

日本で摂食障害が増加している。患者数がなぜ増加しているのか、治療や予防をどのようにすればよいかを明らかにするために二次調査が必要である。二次調査用紙作成のため著者が1965年以降診察した摂食障害患者854例を分析した。分析の結果、神経性食欲不振症（AN）は増加しているが、神経性大食症(BN)と特定不能の摂食障害(EDNOS)の増加はさらに著しく、今後もその傾向は続くことが予測された。またうつ病性障害、不安障害、アルコール・薬物乱用、人格障害、強迫性障害などの摂食障害と関連した精神疾患comorbidityを有する患者の増加も明らかとなった。これらの点が明確に抽出でき、かつ原因を明らかに出来るよう工夫した第二次調査用紙を作成した。

また、京都府下の学生を対象とした摂食障害の実態調査の結果、京都府下における摂食障害の推定発症率はANで0.1%、BNで0.5%、EDNOSで4.6%であった。一方、同時期に病院を受診した患者はAN：BN：EDNOSが5：4：1であった。これらの結果から死の直前まで病院を受診しないとされるAN以上にBNやEDNOSは病院を受診しないことが明らかとなった。そのため、摂食障害を簡便にスクリーニングできる頻度調査表を作成した。

[本文]

[研究目的]

日本で摂食障害患者数が増加している。患者数がなぜ増加しているのか、治療や予防をどのようにすればよいかを明らかにするためには二次調査が必要である。そこで、二次調査用紙を作製するにあたって、著者が1965年以降、診察した摂食障害患者854例を分析した。この分析結果に基づいて全国疫学第二次調査用紙を作製した。

摂食障害は神経性食欲不振症（anorexia nervosa 以下AN）と神経性大食症（bulimia nervosa 以下BN）に大きく分けられる。ANは高度のやせにも関わらず、死の危険がせまるまで自ら進んで病院を受診しない。従って病院を受診しない患者数がどれくらいいるかは重要な課題である。京都府下の中学・高校・短

大・大学生を対象に自記式質問紙と養護教諭を介する面接により摂食障害の実態調査を行った。その結果BNはAN以上に病院を受診しないことが明らかとなった。また、ANやBNとはいえない摂食障害すなわち特定不能の摂食障害（eating disorder not otherwise specified 以下EDNOS）が多く存在することが明らかとなった。そのため市民対象の頻度調査用紙を作成した。

[研究方法]

【研究 I】

著者を受診した摂食障害新患者数を1965年以後、5年ごとに病型別に分析した。摂食障害の病型分類はDSM-IVの診断基準に基づいて行った。また最近5年間に受診した新患者の初発年齢と社会的地位を病型

別に検討した。

【研究Ⅱ】

摂食障害の実態調査は京都府下の中学生女子192人、高校生女子3914人、高校生男子1293人、女子短大生214人を対象とした。自記式質問紙と養護教諭を介する面接により摂食障害の実態調査を行った。神経性食欲不振症(AN)は体重率が85%以下で無月経かつ摂食態度調査表(Eating Attitude Test 以下EAT-26)が20点以上の者と定義した。神経性大食症(BN)は、大食症質問表(Bulimic Investigatory Test, Edinburgh 以下BITE)の症状評価尺度20点以上、重症度尺度5点以上、重症度尺度の設問項目で大食が週2回以上ある者と定義した。EATとBITEがそれぞれANとBNの実態調査に有用であることは既に報告した。

[結果と考察]

【研究Ⅰ】

著者を受診した摂食障害の新患者数は1980年までは年間10人以下だが、1980年には年間25人、1985年以後は年間50人以上である(図1)。この結果は、本研究班で過去に実施された全国レベルでの疫学調査と同様の結果である。

次に病型別に検討すると、1980年までは制限型のAN(AN-R)が中心であるが、1980年からむちゃ食い／排出型AN(AN-B)の増加に加えて、ANからBNへ移行した患者(BN-A)の患者数が増加している。さらに1985年以後はANを経過しないでBNを発症した患者(BN-N)の患者数が増加し、1995年以後はBN-Nの方がBN-Aより多くなっている(図1)。すなわち、神経性大食症(BN)の増加が最近の特徴の一つに挙げられる。

次に最近5年間に受診した摂食障害患者254例につき、その社会的地位を病型別に検討した(図2)。ANの50%は中学・高校生であった。一方BNの10%が中学・高校生で、残りは大学生および有職者または主婦であった。しかし初発年齢を見ると、ANとBNいずれも12歳から増加し、そのピークは16歳であった(図3)。この結果から、ANは発症後比較的早期に病院を受診している。しかしBNは発症後病院を受診するまでに相当時間を経過していることが明らかとなった。その原因を明らかにする必要がある。

摂食障害の成立には、多因子が関与する。準備因子のあるところに誘発因子が加わって摂食障害が成立す

る。準備因子としては社会文化的背景、家庭や学校等の環境要因、および個人の心理、身体要素が挙げられる。誘発因子としては思春期、ストレスとダイエットがある。一旦摂食障害が成立すると身体面、心理面、行動面に二次的な変化が起こり、これらが持続因子となって本症が継続するモデルが考えられる(図4)。

そこで著者の診た患者854例について、先のモデルに従って、その成立過程を考察した。1970年代の患者は良家の子女で、母親の過保護・過干渉の結果、セルフ・アイデンティティが確立できず、食べ物を摂らないで極度にやせるAN、いわゆるclassical typeが中心である。1975年以降日本の経済力が飛躍的に向上した。この頃に、このclassical typeのANは急に増加したが、その後このtypeのANは増加していない。

1980年以後増加しているのは一つにはうつ病性障害、人格障害、強迫性障害などの関連疾患comorbidityを有する摂食障害である。もう一つは、身体イメージ異常や食行動異常がANやBNとはいえず、健常人と境界不鮮明な摂食障害すなわち特定不能の摂食障害(EDNOS)の増加である。

以上をまとめると私の診た摂食障害854例を検討した結果、最近の摂食障害の特徴として、1. 神経性大食症が増加している、2. comorbidityを有する摂食障害が増加している、3. 非定型の摂食障害が増加していることの3点が挙げられる。従って二次調査用紙はこれらの点が明確に抽出出来るように工夫した(表1)。

1の神経性大食症の増加については、ANからBNへどれくらい移行するかを検討した。また、BNへ移行しないAN、ANから移行したBNとANを経ないBNの病態に差異があるか否かを検討した。2の摂食障害のcomorbidity関連疾患としてうつ病性障害、不安障害、アルコール・薬物乱用、人格障害、強迫性障害がある。これらの存在の有無および存在するとすれば病前に存在したのか、病後に表れたのかを問題点にあげた。また3の非定型摂食障害の増加につき摂食障害の危険因子、個人傷害、家族要因、環境要因、ダイエットを質問項目に取り上げた(表1)。

【研究Ⅱ】

京都府下の学生を対象とした実態調査による摂食障害の推定発症率はANが0.1%、BNが0.5%、EDNOSが1.0~4.6%であった。すなわちAN:BN:EDNOSは1:5:10~46である。この結果から最近では神経性大食症(BN)や特定不能の摂食障害(EDNOS)の増加が著

しいことがわかる。一方、著者の所を最近受診した摂食障害患者の病型別比率はAN:BN:EDNOSが5:4:1である(図1)。以上二つの結果から、BNやEDNOSはAN以上に病院を受診しないことが明らかとなった。研究Iの結果からBNがANに比し発症後、受診まで長期を要することが明らかである(図2と図3)。学生や市民を対象とした摂食障害の頻度調査が重要である。

ANの実態調査は体重減少と無月経を指標に一次調査が行える。しかしBNはその多くが正常体重であることから、一次調査は質問紙が中心となる。従来から外国で使用されているEAT、BITEの質問紙は質問項目数が多く、その割にはDSM-IVの診断基準を満足するように作製されていない。そこで、質問項目数15以内でDSM-IVのAN、BN、EDNOSの診断基準を満足できる質問紙を作製した(表2)。その有用性を検討した結果、ほぼ満足する結果を得た。

二次調査は特定疾患重点研究大野班1998年度B調査実施施設を中心に協力依頼をお願いする予定である。本調査は本研究班 久保木先生、野添先生、吉政先生および稲葉班川村先生、玉腰先生、藤田先生との合同調査で、藤田先生に統計処理をお願いする。

[結論]

1. 日本で摂食障害が増加している。神経性食欲不振症(AN)も増加しているが、神経性大食症(BN)および特定不能の摂食障害(EDNOS)の増加は、ANよりはるかに著しい。
2. うつ病性障害、不安障害、強迫性障害、人格障害、アルコール等の物質や薬物依存・乱用等摂食障害に関連した精神疾患comorbidityを有する摂食障害患者が増加している。
3. ANは死の危険がせまるまで病院を受診しないことは周知のことだが、BNやEDNOSはAN以上に病院を受診しない。またたとえ受診しても初発から受診までの期間がANに比し長い。
4. 以上の3点を明らかに出来るように工夫した、摂

食障害第二次調査用紙を作製した。また学生と市民を対象に15分以内で実施可能な頻度調査表を作製した。これらを用いて全国規模で疫学調査を行う。

[参考文献]

1. 中井義勝、摂食障害の疫学 心療内科 2000; 4:1-9.
2. 中井義勝、Eating Disorder Inventory (EDI) を用いた摂食障害患者の心理特性の検討 精神医学 1997; 39:47-50.
3. 中井義勝、濱垣誠司、高木隆郎、大食症質問表Bulimic Investigatory Test. Edinburgh (BITE) の有用性と神経性大食症の実態調査 精神医学 1998; 40:711-716.
4. Y. Nakai, S. Hamagaki, S. Kato, et al., Role of leptin in women with eating disorders. *Int J Eating Disorders* 1999; 26:29-35.
5. Y. Nakai, S. Hamagaki, R. Takagi, A. et al., Plasma concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF receptors in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1226-1228.
6. Y. Nakai, S. Hamagaki, S. Kato, et al., Leptin in women with eating disorders. *Metabolism* 1999; 48:217-220.
7. G. Okano, Z. Mu, Y. Nakai et al., Low prevalence of disordered eating patterns and menstrual irregularities in Chinese female athletes. *Jpn J Phys Fitness Sports Med* 1998; 47:271-278.
8. A. Taniguchi, Y. Nakai, M. Fukushima, et al., Intravenous glucose tolerance test-derived glucose effectiveness in bulimia nervosa. *Metabolism* 1997; 46:484-486.
9. G. Okano, Y. Sato, Y. Nakai, et al., Prevalence of Disordered eating patterns and menstrual status in Japanese female athletes. *Jpn J Phys Fitness Sports Med* 1996; 45:419-428.

ON THE CHECK-LISTS FOR THE SECONDARY SURVEY OF EATING DISORDERS AND THE SCREENING TESTS OF EATING BEHAVIOR AMONG FEMALE ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS.

Yoshikatsu Nakai

College of Medical Technology, Kyoto University

The prevalence of eating disorders and related problems in adolescents has increased dramatically in Japan. To clarify the reason for the increase of the patients with eating disorders, the detailed check-lists was newly developed. For this purpose I started to analyze 854 patients with eating disorders who have consulted my clinics since 1965. The present analysis revealed that the prevalence of the patients with bulimia nervosa (BN) has increased more dramatically than that of the patients with anorexia nervosa (AN). The prevalence of the patients with eating disorders not otherwise specified (EDNOS) has also increased dramatically. There is an increased frequency of associated disorders such as depressive disorder, anxiety disorder, personality disorder and substance abuse or dependence in eating disorders.

The epidemiology of eating disorders was studied among junior high school, high school and college in Kyoto prefecture. The prevalence of AN, BN and EDNOS was 0.1%, 0.5% and 4.5%, respectively. These results suggest that most of the patients with BN and those with EDNOS will not consult the hospital and that the epidemiological study for eating disorders among students, workers and housewives is essentially important.

表1 摂食障害全国疫学第二次調査表

摂食障害調査個人票 秘

記入要領をご参照の上、該当する欄に記入し〔 〕内は○で囲んでください。※のついている項目は特に記入漏れのないようお願いいたします。なお、この調査は本症の実態把握のためにのみ使用するものであり、調査の秘密は厳守します。

施設名 _____ 記入年月日 2000年 月 日
 記入者 _____

※患者イニシャル 名 () 姓 ()

○現住所 () [都道府県] () [市区町村]

○発病時住所 () [都道府県] () [市区町村]

※性別 [1. 女、 2. 男]

※生年月日 西暦 () 年 () 月 () 日

※現在の病型 (診断基準参照) [1. AN-R、 2. AN-BP、 3. BN-P、 4. BN-NP、 5. NOS、 6. BED]

※発症時の病型 (診断基準参照) [1. AN-R、 2. AN-BP、 3. BN-P、 4. BN-NP、 5. NOS、 6. BED]

※発症時期 西暦 () 年 () 月

※医療機関初診時期 西暦 () 年 () 月

○貴施設受診時期 西暦 () 年 () 月

※発病後病型の変化 [1. なし、 2. あり (具体的に:)]

※発病後病型の変化の時期 西暦 () 年 () 月

※婚姻歴 [1. なし、 2. 初婚、 3. 再婚、 4. 離婚、 5. その他 (具体的に:)]

※現在の職業 [1. 無職、 2. 学生、 3. 主婦、 4. 有職、 5. その他 (具体的に:)]

※現在の身長 () cm

※現在の体重 () kg

※元の体重 () kg

○発病前の最大体重とその時期 () kg 西暦 () 年 () 月

○発病後の最大体重とその時期 () kg 西暦 () 年 () 月

※発病後の最少体重とその時期 () kg 西暦 () 年 () 月

○理想体重 () kg

※初経 西暦 () 年 () 月

※現在の月経状況 [1. 未初経、 2. 規則的、 3. 不規則、 4. 無月経、 5. 月経再発、 6. その他]

○家族構成

[1. 祖父、 2. 祖母、 3. 父、 4. 母、 5. 兄 () 人、 6. 姉 () 人、 7. 双子 (一卵性、 二卵性)、
 8. 弟 () 人、 9. 妹 () 人、 10. 配偶者、 11. 子供 () 人、 12. その他 ()]

※家族歴 摂食障害 [1. なし、 2. あり (具体的に:)]

精神・神経疾患 [1. なし、 2. あり (具体的に:)]

- 過去の受診歴 [1. なし、2. あり () 回 (具体的に:)]
- 過去の入院歴 [1. なし、2. あり () 回 (具体的に:)]
- 過去の治療歴 [1. なし、2. あり (具体的に:)]
- 随伴疾患 [1. なし、2. あり (具体的に:)]

○発病前の家族の状態 (複数回答可) [1. 両親の不和、2. 両親離婚・別居、3. 親単身赴任、4. 親放任、5. 親過保護・過干渉、6. 密着家族、7. 親虐待・暴力、8. 親アルコール依存、9. 親精神疾患、10. その他 (具体的に:)]

○発病前の本人の状態 (複数回答可) [1. 閉鎖自閉の性格、2. 強迫傾向、3. 完全主義の性格、4. 内向的、5. 我意が強い、6. 過度に従順、7. 依存的、8. 同胞間葛藤、9. 不登校、10. 性的虐待、11. その他 (具体的に:)]

※発症要因 (複数回答可) [1. 友人とダイエット、2. 他人の言動でダイエット、3. 本テレビ等でダイエット、4. スポーツ・ダンス等で要減量、5. 受験、6. 対人関係、7. 異性関係、8. 海外滞在、9. 病気、10. 不登校、11. いじめ、12. 性的虐待、13. 独立生活 (下宿など) の開始、14. 結婚、15. その他 (具体的に:)]

※現在の食行動について (+: 週2回以上で3ヶ月以上、+: 左記以外)

節食	[++ + - ?]	チューイング	[++ + - ?]	食物への関心	[++ + - ?]
大食	[++ + - ?]	食事時間の偏り	[++ + - ?]	盗み食い	[++ + - ?]
嘔吐	[++ + - ?]	食事内容の偏り	[++ + - ?]	下剤乱用	[++ + - ?]
だらだら食い	[++ + - ?]	食べさせる	[++ + - ?]	利尿剤乱用	[++ + - ?]

○過去の食行動について (+: 週2回以上で3ヶ月以上、+: 左記以外)

節食	[++ + - ?]	チューイング	[++ + - ?]	食物への関心	[++ + - ?]
大食	[++ + - ?]	食事時間の偏り	[++ + - ?]	盗み食い	[++ + - ?]
嘔吐	[++ + - ?]	食事内容の偏り	[++ + - ?]	下剤乱用	[++ + - ?]
だらだら食い	[++ + - ?]	食べさせる	[++ + - ?]	利尿剤乱用	[++ + - ?]

※心理行動状況

肥満恐怖	[+ - ?]	対人関係不良	[+ - ?]	性的逸脱	[+ - ?]
やせ希求	[+ - ?]	過剰適応	[+ - ?]	アルコール依存	[+ - ?]
体型過剰意識	[+ - ?]	強迫傾向	[+ - ?]	盗癖	[+ - ?]
活動性の亢進	[+ - ?]	ヒソカ性格	[+ - ?]	性的逸脱	[+ - ?]
ひきこもり	[+ - ?]	抑うつ	[+ - ?]	薬物依存	[+ - ?]
母との共生	[+ - ?]	罪悪感	[+ - ?]	自殺念慮	[+ - ?]

○身体症状

血圧 (/) mmHg	脈拍 () /分	[整・不整]
低体温 [+ - ?]	乳房萎縮 [+ - ?]	唾液腺腫脹 [+ - ?]
便秘 [+ - ?]	恥毛脱落 [+ - ?]	歯牙浸食 [+ - ?]
浮腫 [+ - ?]	うぶ毛密生 [+ - ?]	吐きだこ [+ - ?]
毛髪脱落 [+ - ?]	柑皮症 [+ - ?]	

○関連疾患

うつ病性障害	[1. 摂食障害発症前よりあり、2. 発症後にあり、3. なし、4. その他 ()]
不安障害	[1. 摂食障害発症前よりあり、2. 発症後にあり、3. なし、4. その他 ()]
強迫性障害	[1. 摂食障害発症前よりあり、2. 発症後にあり、3. なし、4. その他 ()]
人格障害	[1. 摂食障害発症前よりあり、2. 発症後にあり、3. なし、4. その他 ()]
アルコール中毒	[1. 摂食障害発症前よりあり、2. 発症後にあり、3. なし、4. その他 ()]
薬物乱用	[1. 摂食障害発症前よりあり、2. 発症後にあり、3. なし、4. その他 ()]

※経過について [1. 発症時の状態が続いている、2. 一度完全に治癒したが同じ病型で再発した、3. 一度完全に治癒したが他の病型で再発した、4. 症状が一度軽快したが再び悪化した、5. 他の病型に移行した、6. その他 ()]