

図 1. ガス相法のヨウ化メチル合成法

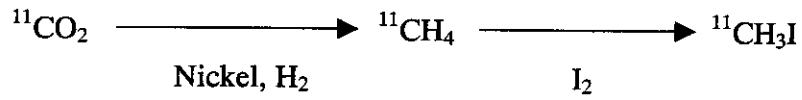


図 2. [ $^{11}\text{C}$ ]メチルトリフレート合成法の確立と自動化

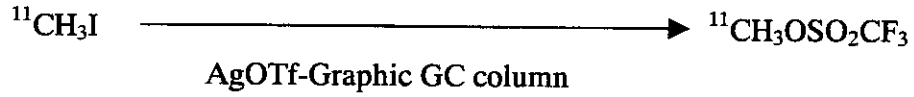
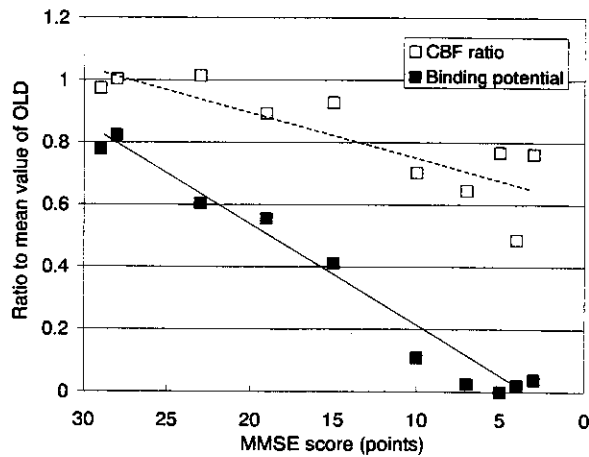


図 3. アルツハイマー病とヒスタミン H1 受容体

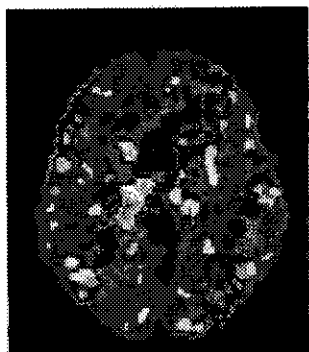


Parametric images of binding potential (Bmax/KD) in young normal (YOUNG), old normal subjects (OLD) and Alzheimer patients (AD).

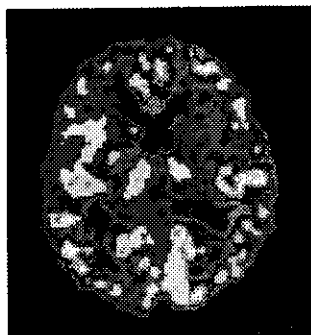


Relationship of H1 receptor bindings and CBF (cerebral blood flow) to the severity of Alzheimer's disease.

図4. うつ病とヒスタミンH1受容体



59歳 男性 (うつ病)



54歳 男性 (正常者)

図5. 顔の表情認知機能を調べるタスク。コンピューターにて100%の笑顔と中性の顔を33%、67%混合させている (モルフィング)。



Neutral

33%

67%

100%

やアルツハイマー病の中枢機能の低下に関係している可能が考えられた。

#### 5) 眠気と認知機能障害のイメージング

視覚刺激弁別課題のようにattentionを必要とするタスク遂行時にはタスクに関連した脳部位が賦活されることがPET研究から明らかになっている。今回、抗ヒスタミン薬であるd-クロルフェニラミン6mg服用によるChoice reaction time (CRT)課題施行時の脳活動をプラセボと比較した。CRT施行時に右帯状回 (BA24)、右頭頂葉 (BA40)、左小脳が賦活される。BA40は左右の弁別に関連する脳部位であり、クロルフェニラミン投与によるCRT課題の低下に関連して活動が低下した。またBA24は注意に関連する領域で、認知機能低下に伴って課題遂行に注意を必要とするためにBA24の活動は増加した。認知機能低下に伴ってタスクに依存した脳活動の変化が証明された。

#### 6) 情動を測定するタスクの開発 (図5)

ヒトは多くの表情のなかで笑顔に早く反応することが知られている (笑顔の優位性)。被験者に少量のアルコール (30ml) を負荷することにより笑顔の優位性が増大することが分かった。現在表情認知課題とH<sub>2</sub><sup>15</sup>O静注法PETにより、感情のイメージングを行い、アレキシサイミアと正常反応者において表情認知の脳内メカニズムを研究している。

#### D. 結論

今年は2年目ということで心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の研究について様々な面から方法論的な開発を行った。ノックアウトマウス研究からヒトPET研究まで3年計画研究の2年目を行い、最終年度への大きな足がかりをつかむことができた。心身症・神経症にヒスタミン神経系が関係しているデータおよびヒスタミン神経系を介する新しい治療法の開発の可能性について方向性を見出せたと考えている。

#### E. 研究発表 (論文発表)

- 1). M. Tagawa, M. Kano, N. Okamura, M. Higuchi, M. Matsuda, Y. Mizuki, H. Arai, T. Fujii, S. Komemushi, M. Itoh, H. Sasaki, T. Watanabe, and K. Yanai. Differential cognitive effects of ebastine and d-chlorpheniramine in healthy subjects: Correlation between psychomotor performance and plasma concentration. Br. J. Clin. Pharmacol. In press
- 2). M. Tagawa, M. Kano, N. Okamura, M. Higuchi, M. Matsuda, Y. Mizuki, H. Arai, R. Iwata, T. Fujii, S. Komemushi, T. Ido, M. Itoh, H. Sasaki, T. Watanabe, and K. Yanai. Neuroimaging of histamine H<sub>1</sub>-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and d-chlorpheniramine, a classical antihistamine. Br. J. Clin. Pharmacol. In press
- 3). M. Endou, K. Yanai, E. Sakurai, S. Fukudo, M. Hongo and T. Watanabe. Food-deprived activity stress decreased the activity of the histaminergic neuron

- system in rats. *Brain Res.* 891: 32-41 (2001)
- 4). R. Iwata, C. Pascali, A. Bogni, Y. Miyake, K. Yanai, and T. Ido. A simple loop method for the automated preparation of [11C]raclopride from [11C]methyl triflate. *Applied Radiation Isotopes* 55: 23-28 (2001)
  - 5). M. Higuchi, K. Yanai, N. Okamura, K. Meguro, H. Arai, M. Itoh, R. Iwata, T. Ido, T. Watanabe, and H. Sasaki. Histamine H1 receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography (PET). *Neuroscience* 99: 721-729 (2000)
  - 6). K. Yanai, L. Z. Son, J. I. Mobarakeh, A. Kuramasu, Z. Y. Li, E. Sakurai, Y. Hashimoto, T. Watanabe and T. Watanabe. Histamine H1 receptor-mediated inhibition of potassium-evoked release of 5-hydroxytryptamine from mice forebrains. *Behav. Brain Res.* In press
  - 7). J. Yamakami, E. Sakurai, A. Kuramasu, E. Sakurai, K. Yanai, T. Watanabe and Y. Tanaka. L-Histidine decarboxylase protein and activity in rat brain microvascular endothelial cells. *Inflamm. Res.* 49: 231-235 (2000)
  - 8). M. Tofukuji, T. Nakane, S. Murata, K. Yanai, M. Ohmi, and K. Tabayashi. Altered distribution and density of myocardial  $\beta$ -adrenoceptors during acute rejection in rats. *Transplantation.* 69: 1572-1577 (2000)
  - 9). R. Iwata, G. Horvath, C. Pascali, A. Bogni, K. Yanai, Z. Kovacs, and T. Ido. Synthesis of 3-[1H-imidazol-4-yl]propyl 4-[18F]fluorobenzyl ether ([18F]fluoroproxyfan): A potential radioligand for imaging histamine H3 receptors. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 43: 873-882 (2000)
  - 10). M. Tagawa, M. Kano, N. Okamura, M. Itoh, E. Sakurai, T. Watanabe, and K. Yanai. Relationship between effects of alcohol on psychomotor performances and blood alcohol concentrations. *Jap. J. Pharmacol.* 83: 253-260 (2000)
  - 11). M. Izumizaki, M. Iwase, H. Kimura, K. Yanai, T. Watanabe, T. Watanabe and I. Homma. Lack of temperature-induced polypnea in histamine H1 receptor-deficient mice, *Neurosci. Lett.* 284(3): 139-142 (2000)
  - 12). J. I. Mobarakeh, S. Sakurada, S. Katsuyama, M. Kutsuwa, A. Kuramasu, Z. Y. Li, T. Watanabe, Y. Hashimoto, T. Watanabe and K. Yanai. Role of histamine H1 receptor in pain perception: A study of the receptor gene knockout mice. *Eur. J. Pharmacol.* 391: 81-89 (2000)
  - 13). N. Okamura, K. Yanai, M. Higuchi, J. Sakai, R. Iwata, T. Ido, H. Sasaki, T. Watanabe, M. Itoh. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine. *Br. J. Pharmacol.* 129: 115-123 (2000)
  - 14). R. Iwata, C. Pascali, A. Bongi, G. Horvath, Z. Kovacs, K. Yanai and T. Ido. A new, convenient method for the preparation of 4-[18F]fluorobenzylhalides. *Appl. Radiat. Isot.* 52: 87-92 (2000)
  - 15). 谷内一彦、田川正秋、望月秀紀。放射性リガンド開発と創薬。脳科学。特集「神経伝達機能イメージングの新たなる展開」23: 191-197, 2001
  - 16). 田川正秋、谷内一彦。PETによる抗ヒスタミン薬の鎮静作用発症メカニズムの解明。医学のあゆみ。特集：7回膜貫通型受容体と疾患・創薬研究。171-176, 2001
  - 17). 谷内一彦、岩田錬。PETを用いた神経活動の画像化の将来像：ヒスタミン神経系を例に。脳機能のモニタリ

ング：記憶とその障害の分子機構を  
探る 医学書院 印刷中

- 18). 谷内一彦。抗ヒスタミン薬の眠気と  
認知機能障害。AsahiMedical別冊2001  
年2月1日号
- 19). 谷内一彦、田川正秋。ポジトロン  
CTによる脳神経薬理解析研究。日本  
臨床「現代医学の焦点」58巻第10  
号：193-201
- 20). 谷内一彦、Jalal Izadi Mobarakeh、鹿  
野理子、望月秀紀、櫻田忍。遺伝子  
欠損マウスを用いての疼痛制御機構  
の研究。痛みの受容におけるヒスタ  
ミンの役割：H1受容体遺伝子ノック  
アウトマウスを用いた研究。P183-  
191「オピオイドの基礎と臨床」ミク  
ス出版2000年
- 21). 谷内一彦、田川正秋、岡村信行。ポ  
ジトロン・エミッション・トモグラ  
フィー（PET）による抗ヒスタミン  
薬の脳内移行と認知機能障害のイメ  
ージング。医学のあゆみ 別冊「ヒ  
スタミン研究の最近の進歩」pp.101-  
106 (2000)
- 22). 谷内一彦、田川正秋、岡村信行。  
PETによる眠気と認知機能障害発生  
メカニズム研究：抗ヒスタミン薬を  
例に。月刊薬事 42: 587-591 (2000)
- 23). 谷内一彦。痴呆症の治療と予防。セ  
ロトニン、ヒスタミン系薬剤。特集  
「アルツハイマー病と異常蛋白沈着  
による痴呆症をめぐる最近の話題」  
Pharma Medica 18:73-79 (2000)

F. 共同研究者：

鹿野理子<sup>1)</sup>、加藤元久<sup>1)</sup>、遠藤雅

俊<sup>2)</sup>、岩田錬<sup>2)</sup>、岡村信行<sup>1)</sup>、櫻田  
忍<sup>3)</sup>、Jalal Izadi Mobarakeh<sup>1)</sup>、柴智子  
<sup>1)</sup>、李争艶<sup>1)</sup>、望月秀紀<sup>1)</sup>、岩渕健  
太郎<sup>1)</sup>、渡邊建彦<sup>1)</sup>、櫻井映子<sup>1)</sup>、  
田川正秋<sup>1)</sup>、行場次朗<sup>4)</sup>、蒲池みゆき  
<sup>5)</sup>

1) 東北大学大学院医学系院薬理、老人  
科、精神科

2) 東北大学サイクロトロンRIセンター

3) 東北薬科大学機能形態

4) 東北大学大学院文学研究科

5) ATR人間情報通信研究所

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

手背電気刺激による局所脳血流変化と条件付け効果

分担研究者 伊藤正敏 東北大学サイクロトロンRIセンター核医学研究部・教授

研究要旨

急性ストレス負荷時の脳機能変化に関して動物実験ではいくつかの報告があるがヒトでの報告は少なく、特に局所脳血流変化についての報告は無い。今回、健康成人にTENS（Transcutaneous Electric Nerve Stimulation）を用いた痛み刺激を負荷し、その時およびその後の局所脳血流の時間変化をポジトロン断層法（PET）を用いて測定した。同時に、条件刺激としてブザー音を与えた時の条件付け効果を見た。PETで測定した脳血流(rCBF)画像を統計画像処理ソフトウェア（SPM99）を用いてTalairachの標準脳に形態的に合致させた後、画素毎の共分散構造分析により有意な変化部位を抽出した。結果として、TENS刺激により、視床、帯状回、網様体、前頭葉眼窩回の賦活が認められた。また、TENS終了後は視床の賦活が消失し、さらにTENS終了3分後および条件刺激のみの負荷で小脳半球が賦活された。このことは、条件付けに小脳半球が関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

急性ストレス負荷時には生体に様々な反応が引き起こされることが動物実験で示されている。すなわち、電撃ショックや強制水泳ストレス、拘束ストレス、SARTストレスなどにより、ヒスタミン神経系、内分泌動、カテコールアミン、等の変化である。これらの知見をもとに、ストレス負荷時のこれら生体内変化を消失ないしは緩和をもたらす方法—主として薬物—が見いだされつつある。しかし、生体反応を起こす程のストレスをヒトに負荷することは安全性の上でも倫理的面でも問題が多く、その報告は少ない。TENS

(Transcutaneous Electric Nerve Stimulation) は元来、リハビリや鎮痛効果を目的として経皮的に特定の末梢神経を電氣的に刺激する方法であり、医療行為として認められた方法である。このTENSによる刺激を強く与えれば痛み刺激となり、動物実験での電撃ショックに近いストレスをヒトに安全に負荷することが出来る。今回、このTENSストレス負荷時の脳血流量の変化をポジトロン断層法（PET）を用いて時間経過を追って描出した。また、TENS刺激とペアでブザー音を与えこれを条件刺激とし、脳血流量変化に対する条件付け効果を調べた。以上によって、

痛みによる急性ストレスが関与する脳部位の特定と条件付けに関与する脳部位の特定を目的として実験を遂行した。

## B. 研究方法

健常成人男子9人(23.7±3.1歳, 平均±SD)を対象とした。被検者には、検査と研究目的、方法に対して十分な説明を行い、書面による同意を得た。

研究計画は、東北大学の放射性核種を用いる臨床委員会によって審査され認可を得た。負荷刺激はTENSおよびそれに先行するブザー音の組み合わせを用いた。コントロールは(1)負荷刺激の無い場合と(2)ブザー音のみの負荷の2種類を行った。この2種のコントロールに引き続き、(3)(1秒間のブザー音)+(15Hz, 7mA, 7秒間のTENS)+(3秒間の休止)の組み合わせを7回繰り返す刺激負荷での撮像を3回行った。この3回は刺激負荷開始後のPET撮像を開始するまでの時間によって、A:0分、B:1分、C:3分の3種類の撮像タイミングに分け、被験者毎にランダムオーダーで施行した。この3回の撮像の後さらに以下の負荷刺激をランダムオーダーで3回行った。すなわち、ブザー音のみ、(1秒間のブザー音)+(15Hz, 7mA, 7秒間のTENS)+(3秒間の休止)の組み合わせを7回繰り返す刺激負荷、(1秒間のブザー音)+(15Hz, 4mA, 7秒間のTENS)+(3秒間の休止)の組み合わせを7回繰り返す刺激負荷の3種類である。

撮像プロトコール：rCBFは、H2150

静注法を用いて計測した。被験者は薄暮照明下にあるPET室で閉眼安静状態において測定を行った。PETは、島津社製SET2400を用いた。統計解析にはSPM99を用いて、Talairachらによって定義された標準空間に各被験者の画像を形態的に変換した。その後、共分散構造分析を用いて、患者群と対照群との間で有意な変化を示す部位の検出を行った。多重比較を補正を加えた後、危険率0.05%未満を統計的有意と仮定した。

血清ホルモンレベル測定：PET検査終了後に静脈採血を行い、血清ACTHをラジオイムノアッセーによって測定した(BML)。測定は安静時、初回TENS後、検査後半における音刺激後、検査後半における音+TENS刺激後の4回の採血を行った。

## C. 研究結果

TENS刺激中は視床、帯状回、網様体、前頭葉眼窩回、中心後回が賦活された。TENS1分後には帯状回、中心後回、小脳半球外側部が、3分後には小脳半球外側部のみが賦活された。

また、ブザーによる条件付けにより賦活されたと考えられる部位は帯状回、網様体、前頭葉眼窩回、小脳半球外側部に認められた。

## D. 考察

TENSによる痛み刺激によって、結果に示されたように、痛みの経路(視床)、情動系(帯状回)、覚醒系(網様体)、および感覚系(中心後回)が賦活された。TENS終了後、次第に痛み

賦活された。TENS終了後、次第に痛みによって直接賦活される視床や網様体の血流増加は消失し、最後には小脳半球外側部のみの活性のみが描出された。また、条件付けがなされたと予想される後半のセッションでブザー音のみを与えた時も、小脳半球外側部の血流増加が認められた。

小脳半球は随意運動の学習や、電気刺激による反射運動の条件付けに関与するという報告がある。特に後者に関しては、PETにより小脳半球外側部の血流増加が示されている。すなわち、運動系の条件付けに、小脳半球外側部が関与している。これは今回の実験結果と一致する。

今回の実験で、ブザー音とTENS刺激の組み合わせによる脳血流変化の条件付けにも小脳半球外側部の賦活が起こり、その関与は運動系以外にも及ぶということが示された。

#### E. 結論

脳血流増加部位はTENS刺激開始からの時間により変化し、小脳半球外側部が最後に賦活された。また、条件付けによっても小脳半球外側部の賦活が見られ、痛み刺激による反応の条件付けに小脳が関与していることが示された。

#### F. 研究協力者

遠藤雅俊, 山口慶一郎: サイクロトロンRIセンター

金澤 素: 医学系研究科人間行動学

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

- 1) Masatoshi Endou, Kazuhiko Yanai, Eiko Sakurai, Shin Fukudo, Michio Hongo, and Takehiko Watanabe, Food-deprived activity stress decreased the activity of the histaminergic neuron system in rats. *Brain Res.* 891: 32-41, 2001.
- 2) Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, Itoh M, Shin R-W, Trojanowski JQ, Sasaki H. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp. Neurol* 162: 247-256, 2000.
- 3) Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ, Brink I, Hoegerle S, Mix M, Kubota K, Yamaguchi K, Itoh M, Sasaki H, Moser E, Nitzsche EU. Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients. *Psychooncology.* 9: 157-163, 2000
- 3) Okamura N, Yanai K, Higuchi M, Sakai J, Iwata R, Ido T, Sasaki H, Watanabe T, Itoh M. Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine. *Brit J Pharmacol* 129: 115-123, 2000.
- 4) Qureshy, A. Kawashima, R. Imran, M B. Sugiura, M. Goto, R. Okada, K. Inoue, K. Itoh, M. Schormann, T. Zilles, K. Fukuda, H. Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 84: 1656-1666, 2000.
- 5) Singh, L N. Endo, M. Yamaguchi, K. Miyake, M. Watanuki, S. Jeiong, M G. Itoh, M. Imaging findings of the brain after performing Yoga: A PET study. *J. Int. Soc. Life Inform. Sci.* 18: 521-524, 2000.



- 6) 四月朔日聖一, 藤原竹彦, 石井慶造, 三宅正泰, 伊藤正敏, 北村圭司. 全身用ポジトロン断層撮影装置 (島津: SET-2400W) の二次元及び三次元データ収集画像の分解能とカウント・リカバリー係数の測定. 核医学 37: 35-41, 2000.
- 7) 伊藤正敏, 田代学, 石井慶造, 窪田和雄, 藤本敏彦. 三次元ポジトロンCTとその臨床応用. 放射線 26: 41-45, 2000.

#### G-2.学会発表

- 1) 遠藤雅俊, Singh Laxmi Narayan, 山口慶一郎, 力丸尚, 四月朔日聖一, 三宅正泰, 丸山直和, 立谷秀一, 伊藤正敏. 経頭蓋磁気刺激装置MAGSTIM200の性能評価とPET用磁気遮蔽筒の設計. 第2回ヒト脳機能マッピング研究会. 2000年3月18日.
- 2) Tetsuro Abe, Daniel Bereczki, Yasuo Takahashi, Laxmi Singh, Masatoshi Endo, Masatoshi Itoh, Medial Frontal Cortex Hypo-perfusion in Climacteric Patients. HBM 2000. 2000年6月13日.
- 3) Masatoshi Endou, Keiichiro Yamaguchi, Syoichi Watanuki, Masayasu Miyake, Laxmi N. Singh, Naokazu Maruyama, Syuichi Tachiya, James B Cole, Masatoshi Itoh, Performance of the MAGSTIM 200 and a design of magnetic shield for PET. HBM 2000. 2000年6月13日.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）  
分担研究報告書

神経性食思不振症におけるHPA axisとレプチンの関連性に関する研究

分担研究者 本郷道夫 東北大学医学部附属病院総合診療部・教授

研究協力者 内海 厚、丸山 史、田代敦志、田村太作  
東北大学医学部附属病院心療内科

研究要旨

HPA系とレプチンは共に、代謝調節系において重要な役割を担っている。これまで神経性食思不振症がHPA系の機能昂進を伴うことは知られていたが、この現象におけるレプチンの役割は未だ十分に検討されていない。そこで今回我々は、HPA機能異常をsensitiveに検出する方法として近年注目を集めているDEX-CRH試験をANに対して施行し、その反応パターンと基礎レプチン値との関係について検討を行った。その結果、1) ACTH反応性は健常者とほぼ同程度に温存されている（単純なCRH試験との違い）、2) cortisol反応性は治療前に昂進しているが、体重の回復に伴い、正常化の方向にシフトする、3) ACTH反応量/cortisol反応量の比が基礎レプチン値と正相関する、の3点が明らかになった。

A. 研究目的

神経性食思不振症（Anorexia Nervosa、以下、ANと略す）において、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質（Hypothalamo-Pituitary-Adrenal、以下、HPA）系の機能昂進が認められる。視床下部でのCRH過剰産生が原因と考えられているが、CRHはストレス反応のcommon mediatorであり、本症において、髄液中のCRH濃度が高く、また、ラットにCRHを脳内投与することによって、摂食量低下、性腺機能低下、自発運動の増加、覚醒水準の昂進、不安行動の増加、という、本症に類似した症状を惹起せしめることが可能であるため、神経内分泌学的病因論の観点からも興味を持たれるところである。

一方、脂肪組織で産生されるレプチンの発見以来、摂食行動調節やエネルギー消費調節の機能を統合的に解釈できるようになり、レプチンが代謝調節系において担っている役割に関する知見も蓄積されつつある。視床下部-下垂体ホルモン系は、標的臓器から分泌されるホルモンとフィードバック・ループを形成し、ホメオスターシスを調節していることから、この機構におけるレプチンの役割の重要性が注目されつつある。HPA axisとレプチンの相互作用に関する研究も進んできているが、ANにおける両者の関係については、ほとんど知られていない。精神神経内分泌学の領域では、1990年代に入って、HPA axisの機能異常をよりsensitiveに検

出する方法として、低容量の Dexamethazone (以下DEX) による前処置の後、CRHを負荷するDEX-CRH試験が開発され、精神神経疾患の病態生理、遺伝素因、治療反応性、予後予測性との関連で、注目を集めてきた。

そこで今回我々は、ANに対しDEX-CRH試験を施行し、その反応パターンと基礎レプチン値との関係について検討を行った。

## B. 方法

DSM-IVによりANと診断され、東北大学心療内科にて入院治療を行った10例(全例女子、 $20 \pm 3$ 歳)を対象とした。身体面での治療目標は外来でのフォローアップが可能となる標準体重の75%を目安に置いた。治療前の体重は標準体重の $63 \pm 3\%$ 、治療後は $75 \pm 1\%$ であった。20歳の健常女子10例(標準体重の $98 \pm 2\%$ )を対照群とし、性ホルモンの影響を考慮して、全例Follicular Phaseに検査を施行した。

DEX-CRH試験は次のようなプロトコルにて実施した。CRH試験の前日23:00にDexamethazone 0.5mgを経口投与し、検査当日は昼食を摂らせず、肘静脈に翼状針を留置し、14:00にCRH100  $\mu$ gをワンショット脈注。採血時間は-30、0、15、30、45、60、90、120分、の計8回。0分時(14:00)の検体をレプチン測定に供した。

## C. 結果

ACTH反応をFig1.に示す。ACTH反応

性は治療後に低下傾向を示すが、ANの治療前、治療後、健常者のいずれにおいても頂値が基礎値の2倍程度に保たれている。これをさらにArea under the curve (AUC) で評価した場合、ANの治療前後と健常者との間に、統計学的に有意な差を認めなかった。

cortisol反応をFig2.に示す。反応量は治療前が一番高く、次いで、治療後、健常者、の順になっている。AUCで見ると、治療後には治療前の約2/1程度まで低下し、健常者との間に反応量に有意差は無くなる。

基礎レプチン値とAUC-ACTH/AUC-cortisol比の関係をFig3.に示す。両変数の間には強い正の相関を認めた。なお、本症において、DEX抑制試験における非抑制の度合いが血中DEX濃度に依存する、との報告があることから、今回血中DEX濃度のモニターも行ったが、DEX-CRH試験に対するACTH、cortisolの反応性との間には、同様の傾向は認められなかった。

## D. 考察

今回の検討により、以下の3つの点が明らかになった。すなわち、ANにおけるDEX-CRH試験で1) ACTH反応性は健常者とほぼ同程度に温存されている(単純なCRH試験との違い)、2) cortisol反応性は治療前に昂進しているが、体重の回復に伴い、正常化の方向にシフトする、3) ACTH反応量/cortisol反応量の比が基礎レプチン値と正相関する。

Fig.1 Plasma ACTH responses to DEX-CRH in patients with Anorexia Nervosa and normal controls

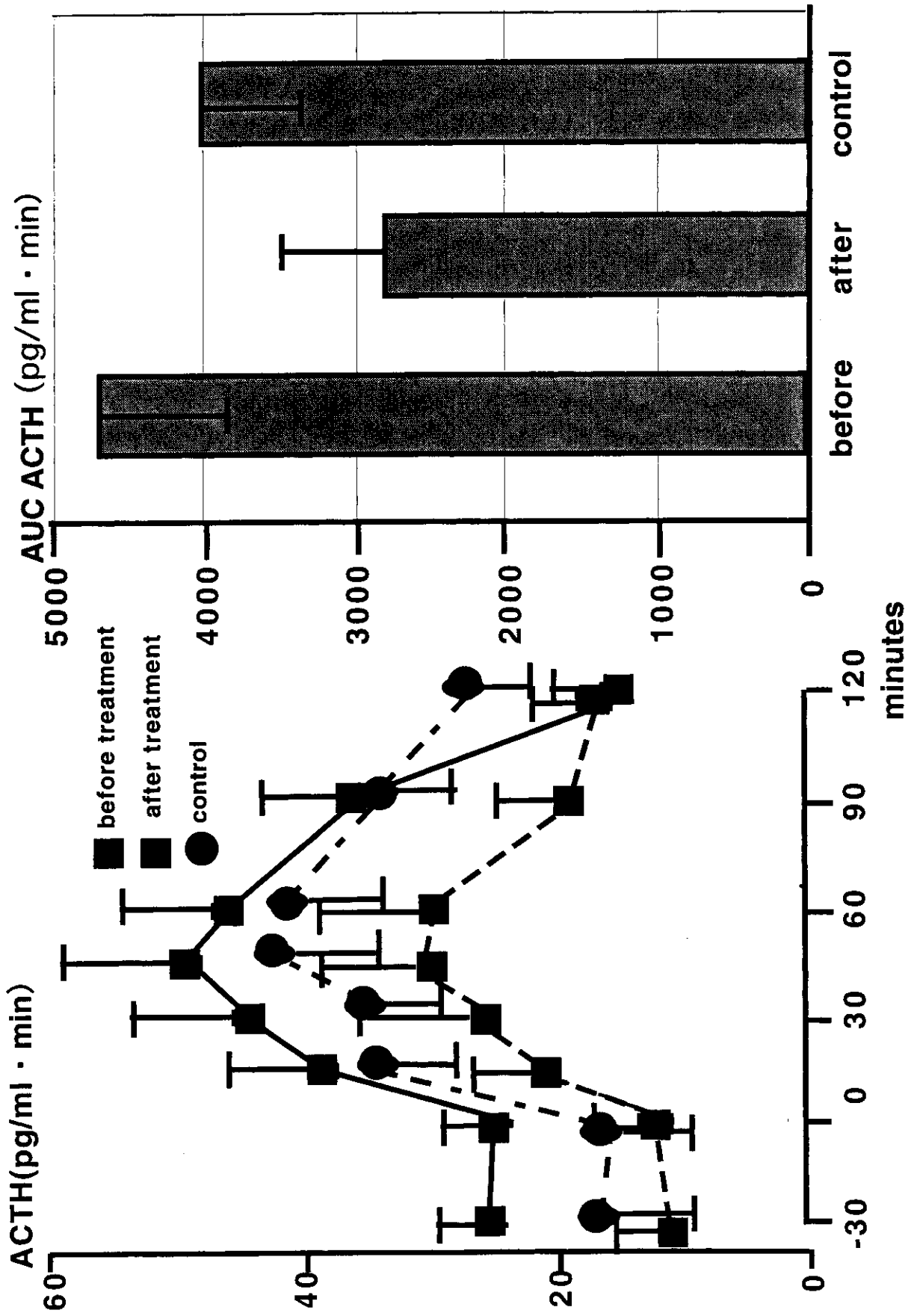


Fig.2 Plasma cortisol responses to DEX-CRH in patients with Anorexia Nervosa and normal controls

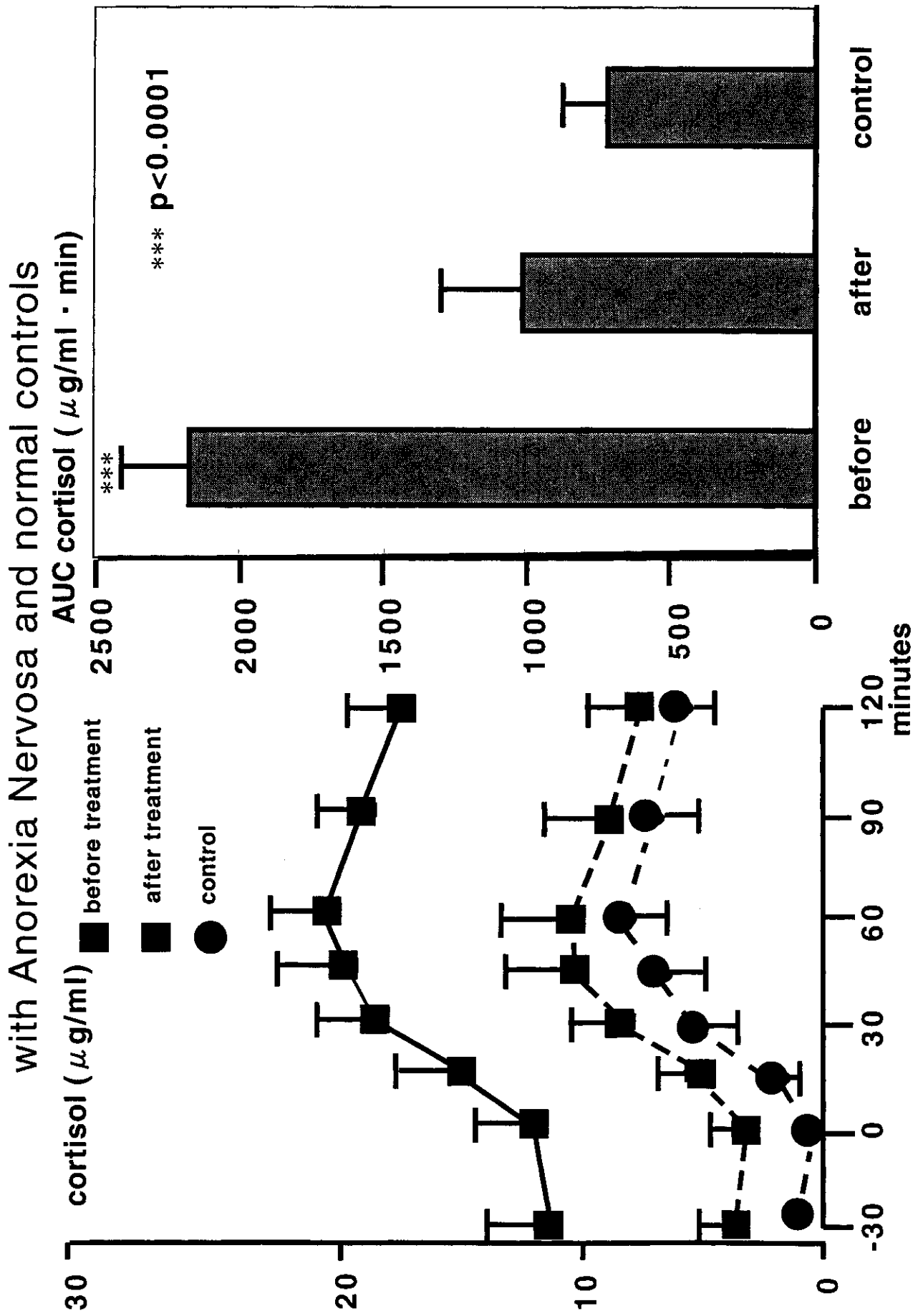
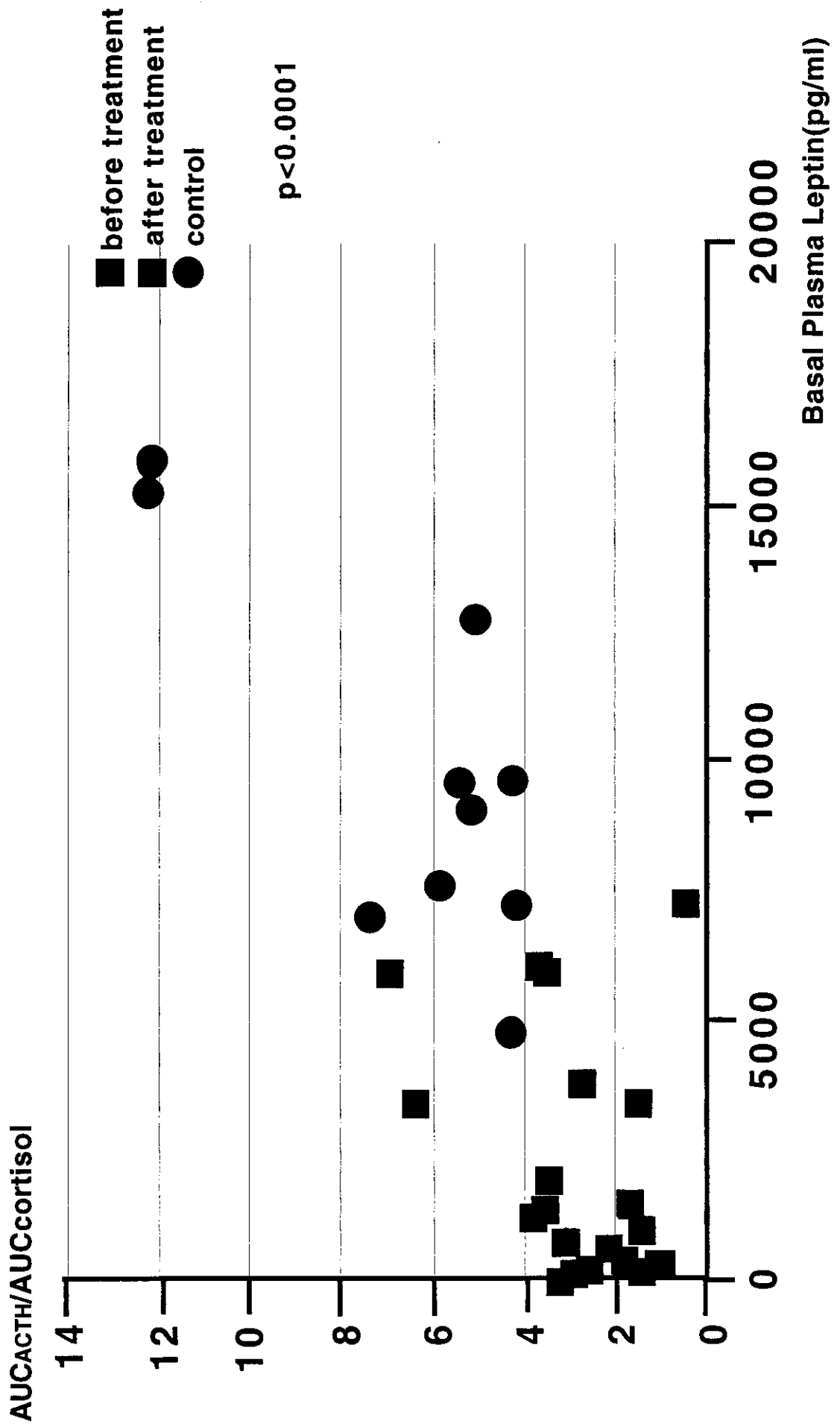


Fig.3 The relationship between AUC ACTH/AUC cortisol ratio ( as an index of adrenocortical sensitivity ) to DEX and CRH and Leptin in patients with Anorexia Nervosa and normal controls



ANのHPA系に関しては、これまで、基礎ACTH値が正常～高値、DEX抑制試験で非抑制、CRH試験にて低～無反応、基礎cortisol値が正常上限～高値、尿中遊離cortisol値が正常上限～高値、脳脊髄液中CRH濃度高値、等々、その機能昂進を示唆する報告が多い。一方、基礎レプチン値は体重、体脂肪に相関するので、ANでは低下している。レプチンの主たる中枢内ターゲットは視床下部である。レプチンが室傍核 (Paraventricular nucleus, PVN) のCRH mRNAを増加させること等から、レプチンがCRHに対して促進的に作用することが強調されがちであるが、*in vitro*ラット視床下部よりのCRH分泌に対するレプチン添加は、促進するという報告と抑制するという報告があり、一定の成績は得られていない。

今回の我々の検討においては、DEX前処置後に、CRH負荷により、ACTHは頂値にして基礎値の2倍程度には反応しており、鈍化、乃至、無反応とする、これまでの単純なCRH試験での成績とは異なる結果が得られた。この理由は明らかではないが、DEXがcorticosteroid-binding globulinと結合しないため、中枢に移行しにくく、その主たる作用点が下垂体であることが関係しているのかも知れない。すなわち、これまでの報告からANにおいてはcorticosteroid 受容体機能が低下しているものと仮定するならば、リガンド活性化型corticosteroid受容体の影響がCRHに比して相対的に弱いAVPの内因性トーンが高まってお

り、そのため外因性に投与されたCRHとの間でクロストーク現象が生じている可能性がある。飢餓状態や摂食制限による体脂肪の減少時にはCRH以外のCRFs (e.x. AVP) がHPAの活性化に関与しているものと推察される。事実、健常者においても、DEX前処置の翌日にCRHと共にAVPを併用投与すると、同様の現象が観察されることが知られている。治療前に昂進しているcortisol反応性が治療によってある程度体重が回復すると正常化していくこと、および、ACTH反応量/cortisol反応量の比が基礎レプチン値と正相関することから、レプチンの副腎皮質に対する抑制作用が想定されるが、これは、*in vitro*におけるヒト、ウシ、ラット副腎からの副腎皮質ホルモン分泌がレプチン投与により抑制されること、レプチン欠損型であるob/obマウスでは血中corticosteroneが上昇していることとも一致する。すなわち、やせの極期にあるANでは、レプチン・レベルが極めて低くなっているため、副腎皮質に対する脱抑制が起こっている可能性が考えられる。ただし、従来の報告によれば、ANではACTH試験に対するcortisol反応性は保たれているとされており、ここで負荷されているACTHが薬理量であることを勘案しても、今回の結果との乖離を十分に説明できないことから、今後の検討課題である。

ヒスタミン神経系が、レプチンとHPAシステムを仲介している可能性も考慮されなければならない。レプチン

の重要な作用部位である dorsomedial hypothalamic nucleus (DMH) がヒスタミン神経系の起始細胞が存在する tuberomammillary nucleus (TMN) に直接投射していることや、レプチン受容体が存在する ventral premammillary nucleus (PMV) と TMN の間に密な繊維連絡が存在すること、PVN から TMN への投射路が存在すること等の、解剖学的知見に留まらず、ヒスタミン神経系は飢餓状態やインスリン誘発性低血糖で活性化されることから、この神経系がエネルギー代謝動態と密接に関係していることが窺われる。レプチン投与につけ加えて CRH 拮抗物質を投与すると、レプチンの摂食抑制作用は減弱するが、まったく同様に、ヒスタミン合成酵素 histidine decarboxylase を  $\alpha$ -fluoromethyl-histidine (FMH) で阻害し神経ヒスタミンを枯渇させても、レプチン投与による摂食抑制作用が減弱する。ヒスタミン神経が PVN に入力しており、H<sub>1</sub> 受容体を介して摂食行動を抑制的に調節している事実は、こうした観点を支持するものである。今後はドキセピン PET を用いた研究により、脳内局所でのヒスタミン動態を検討することにより、病態生理の詳細をさらに明らかにしていく予定である。

#### E. 結論

AN において、末梢レプチン低下が、少なくとも、視床下部と副腎皮質のふたつのレベルで、HPA 系機能昂進に関与している可能性が示唆された。AN は代表的な心身症であり、その発症に

は、性格、遺伝および体質的素因、養育歴、ストレス耐性が深く関わっている。この障害の臨床像の特徴は、背景因子としての性格や環境因子はさまざまなものがあり、必ずしも一定の傾向を示さないにも関わらず、いったん病像が完成してしまうと、主要な臨床症状が共通したパターンに収束してくることである。この病態の固定に、レプチン・レベルの低下と、(少なくとも部分的には) それによってもたらされる HPA 系機能昂進が関与しているものと推測される。

本症は、その治療に数年から数十年を要することも稀でない難治性の障害であり、さらに疫学調査によれば、摂食障害の受診者はこの 20 年あまりの間に 10 倍以上、1993 年から 98 年のわずか 5 年間だけの間にも約 4 倍、人口比にして実に 5000 人に 1 人の割合となっており、近年急増の一途を辿っている。もはや医療経済の領域を越えて、社会経済学的にも深刻な影響を及ぼしかねない。その意味で、本症の病態生理の解明は急務と言えよう。

#### F. 関連業績

- 1) Okamura F, Tashiro A, Utsumi A et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* **49**: 1255-12602, 2000.
- 2) Chiba M, Suzuki S, Hirai M, et al. Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder.



*Metabolism* **49**: 1145-1149, 2000.

G. 学会発表

- 1) A. Utsumi, F. Maruyama, M. Hongo, et al. The relationship between HPA axis and leptin in patients with anorexia nervosa. 11th International Congress of Endocrinology. 30 October, 2000.



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Kanazawa M, Nomura T, Fukudo S, Hongo M. Abnormal visceral perception in patients with functional dyspepsia: Use of cerebral potentials evoked by electrical stimulation of the esophagus. *Neurogastroenterol Motil* **12**: 87-94, 2000.
- 2) Fukudo S, Kano M, Hamaguchi T, Kotake C, Nomura T, Hongo M, Watanabe T, Ito M, Yanai K. Functional module and neurotransmission of the human brain in visceral perception. *Neurogastroenterol Motil* **12**: 386, 2000.
- 3) Fukudo S, Kano M, Hamaguchi T, Kotake C, Nomura T, Hongo M, Watanabe T, Ito M, Yanai K. Visceral perception, emotion, and neurotransmission in the human brain: Use of positron emission tomography and cerebral evoked potential. *Internat J Behav Med* **7** (Suppl 1): 116-117, 2000.
- 4) Fukudo S, Kotake C, Kanazawa M, Sagami Y, Nomura T, Hongo M. Exaggerated viscerosensory evoked potentials in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **120**: A4032, 2001.
- 5) Fukudo S, Kano M, Hamaguchi T, Nomura T, Hongo M, Watanabe T, Ito M, Yanai K. Role of histamine in visceral perception and emotion: changes in cerebral blood flow detected with positron emission tomography. *Psychosom Med* **62**: 138, 2000.
- 6) Fukudo S, Kano M, Hamaguchi T, Nomura T, Hongo M, Watanabe T, Ito M, Yanai K. Role of histamine in visceral perception and emotion: changes in cerebral blood flow detected with positron emission tomography. *Gastroenterology* **118**: A630, 2000.
- 7) Munakata M, Ichii S, Nunokawa T, Saito Y, Ito N, Fukudo S, Yoshinaga K. Influence of night shift work on psychologic state and cardiovascular and neuroendocrine responses in healthy nurses. *Hypertens Res* **24**: 25-31, 2001.