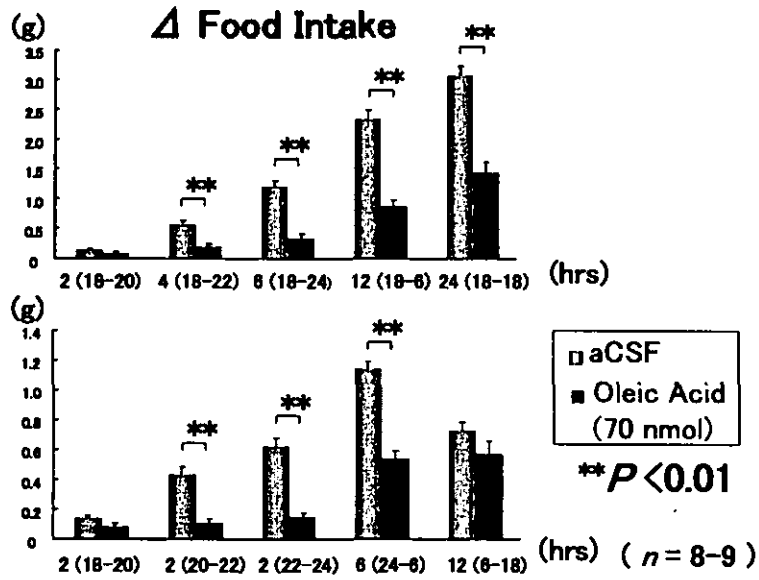
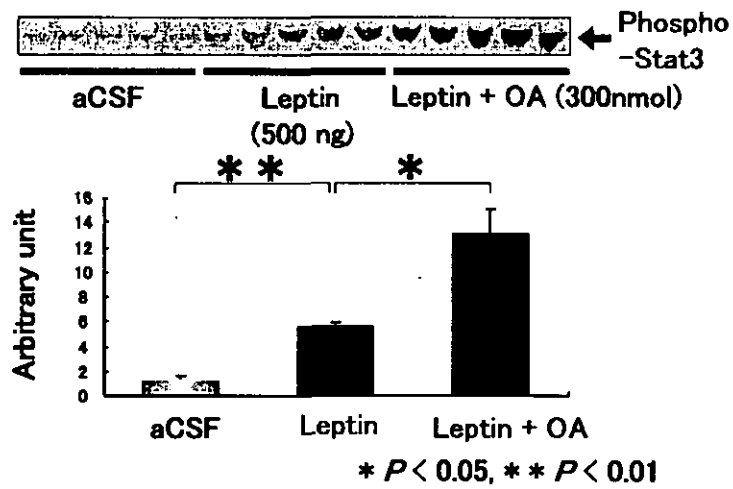


(図2) オレイン酸ICV投与による摂食抑制効果



(図3) レプチン、オレイン酸共投与による視床下部 Stat 3 活性化の亢進



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ノックアウト・マウスを使った摂食調節ペプチドの機能解析

分担研究者 児島 将康 久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門 教授

研究要旨 摂食抑制ペプチドであるニューロメジンUのノックアウト・マウス(NMU-KO)を作成して、その内分泌代謝・エネルギー消費を調べた。NMU-KO は過食、運動量低下、代謝活動低下、不規則な摂食行動などがみられ、そのために肥満、高脂血症、脂肪肝となり、高血糖や高インスリン血症など前糖尿病状態になる。このような NMU-KO の表現型は成人の生活習慣病の症状によく似ており、この NMU-KO が生活習慣病や肥満症のよい動物モデルになると考えられた。一方でNMU-KO はレプチンによく反応する。NMU-KO は投与したレプチンによって摂食抑制と体重減少がみられ、この結果から NMU の摂食抑制メカニズムはレプチンとは別の、新しい経路を介したものであることが確認された。

研究目的

ニューロメジンU (NMU)はオーファン受容体 FM3 の内因性リガンドであり、摂食抑制作用およびストレス反応を調節する神経ペプチドである。NMU の生理機能を探るために、NMU ノックアウト・マウス (NMU-KO) を作製し、その表現型を解析した。

研究方法

- ① NMU の組み換え ES 細胞から NMU-KO を作成した。
- ② NMU-KO の摂食量を測定し、体重変化を観察した。
- ③ Dual X-ray absorptiometry にて NMU-KO の体脂肪の割合を測定した。
- ④ NMU-KO の病理学的な検討を行った。
- ⑤ NMU-KO の摂食量と運動量の日内変動を計測した。
- ⑥ NMU-KO 視床下部の摂食調節ペプチドの発現変化を調べた。
- ⑦ NMU-KO においてレプチンの効果があるかどうか検討した。

研究結果

- ① NMU-KO 致死性でなく、正常に成長し、不妊でもなかった。ヘテロ欠損マウス同士の交配によるホモ欠損マウスの出生割合は、予想された割合と一致した。
- ② NMU-KO の摂食量はコントロールの野生型マウスに比べて増加しており、生後一ヶ月くらいで体重も増加傾向となった。
- ③ NMU-KO では体脂肪の割合が野生型マウスに比べて著しく増加していた。野生型マウスでは体脂肪の割合

は約20%くらいだが、NMU-KO では50%以上に達していた。脂肪組織の増大は腹部を中心として認められた。

- ④ 出生後 NMU-KO の外観は正常で、内臓や脳神経系にも解剖学的・病理学的な異常はなかった。しかし生後の過食・体重増加にともなって、脂肪組織の増大と脂肪肝がみられるようになった。
- ⑤ NMU-KO で摂食量の日内変動を調べると、暗期と明期の両方で野生型よりも増加していた。特に明期には野生型マウスの摂食量は著しく低い(約25%)、NMU-KO ではその割合は高かった(約50%)。また自発運動量、酸素消費量も野生型マウスに比べて低下していた。
- ⑥ 視床下部の摂食調節ペプチドの発現量を in situ ハイブリダイゼーションで定量すると、摂食抑制ペプチドである POMC と CRH の発現量は NMU-KO で低下していた。一方、摂食亢進ペプチドである NPY と AGRP の発現量は変化なかった。
- ⑦ NMU-KO は高レプチン血症を示すが、投与したレプチンにはよく反応して、摂食量抑制と体重の減少がみられた。

考察

NMU-KO を作成し、その内分泌代謝・エネルギー消費を調べた。NMU-KO は過食、運動量低下、代謝活動低下、不規則な摂食行動などがみられ、そのために肥満、高脂血症、脂肪肝となり、高血糖や高インスリン血症など前糖尿病状態になる。このような NMU-KO の表現型は成人の

生活習慣病の症状によく似ており、この NMU-KO が生活習慣病や肥満症のよい動物モデルになると考えられた。このように NMU は摂食抑制ペプチドであることがノックアウト・マウスの解析からも確かめられたが、一方で NMU-KO はレプチンによく反応する。NMU-KO は投与したレプチンによって摂食抑制と体重減少がみられ、この結果から NMU の摂食抑制メカニズムはレプチンとは別の、新しい経路を介したものであることが確認された。

結論

NMU は内因性の摂食抑制ペプチドであり、その欠損は過食や肥満をもたらす。NMU-KO は生活習慣病のモデル動物として有用である。

研究発表

論文発表

- Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 2003; 144(3):754-9.
- Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K, Kangawa K. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (Lond)* 2003;105(4):431-5.
- Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Effects of ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohypophysial cells in cattle. *Endocr J* 2003; 50(3):289-95.
- Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Mikami U, Kojima M. Effects of Ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohypophysial cells in pigs. *Domest Anim Endocrinol* 2003;24(3):209-18.
- Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003;278(1):64-70.
- Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawauchi H, Kangawa K. Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout. *Endocrinology* 2003;144(12):5215-26.
- Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley LG, Hirano T, Grau EG, Kangawa K. Identification of tilapia ghrelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2003;135(3):421-9.
- Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Riley LG, Hirano T, Grau EG, Kangawa K. Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel and its biological activity. *J Endocrinol* 2003;176(3):415-23.
- Nakahara K, Hayashida T, Nakazato M, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303(3):751-5.
- Okimura Y, Ukai K, Hosoda H, Murata M, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Kojima M, Kangawa K, Chihara K. The role of circulating ghrelin in growth hormone (GH) secretion in freely moving male rats. *Life Sci* 2003;72(22):2517-24.
- Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003;9(2):774-8.
- Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y. Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304(2):308-12.
- Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF, Yoshida T, Kojima M, Kangawa K, Toyoda N. Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2335-40.

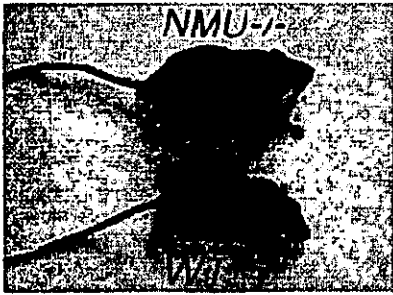


図1 NMU KO マウスと野生型マウスの比較

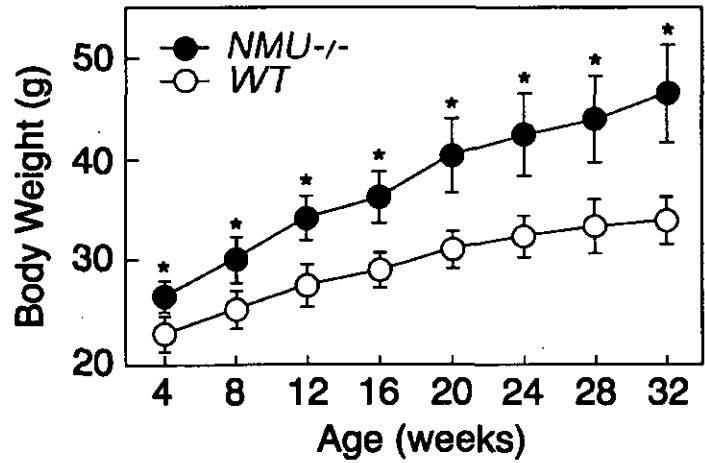


図2 NMU KO マウスと野生型マウス体重変化

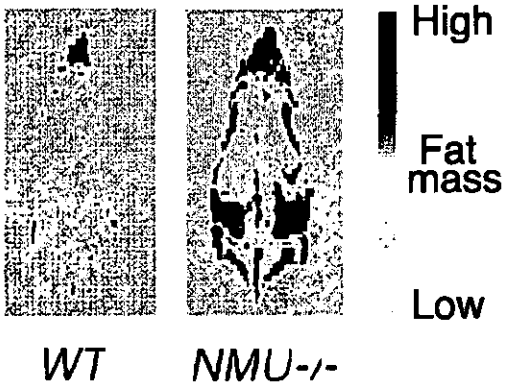


図3 DXAでみたNMU KO マウスと野生型マウスの体脂肪比較

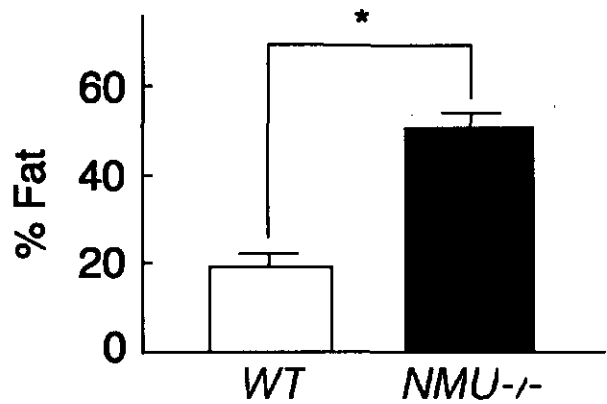


図4 NMU KO マウスと野生型マウスの体脂肪の割合

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

視床下部神経ヒスタミンとオレキシンの機能連関

分担研究者	吉松 博信	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	第一内科	教授
	千葉 政一	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	第一内科	
	正木 孝幸	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	第一内科	
	安田 透	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	第一内科	
	後藤 孔郎	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	第一内科	
	穴井 学	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	第一内科	

研究要旨 視床下部神経ヒスタミンは摂食抑制作用、中枢性脂肪分解作用、睡眠-覚醒調節作用、体温調節作用など多彩な生理機能に関与している。また飢餓状態やインスリン誘発性低血糖などエネルギー欠乏状態で活性化され、脳局所のグリコーゲン分解作用や末梢脂肪組織の脂肪分解作用を介して、エネルギー基質の動員に寄与している。神経性食欲不振症の患者では、食欲不振や体重減少とともに、不眠など覚醒レベルの増加が認められるが、これらの症状はいずれも神経ヒスタミン機能に対応している。事実、神経性食欲不振症患者の脳脊髄液中では、ヒスタミン含有量の増加が観察される。これらより、神経性食欲不振症の病態生理には、飢餓などエネルギー欠乏によって生じる神経ヒスタミンの活性化が関与していることが示唆される。しかし、エネルギー欠乏状態が、どのような機序で神経ヒスタミンを活性化するのかについては不明である。本研究ではこの神経ヒスタミン活性化機構を明らかにする目的で、低血糖によって活性化されることが知られている視床下部外側野のオレキシン神経系と神経ヒスタミンの機能連関について解析した。その結果、視床下部神経ヒスタミンは、オレキシン2型受容体(OX2-R)を介して、主にオレキシンBによって活性化されることが判明した。また、オレキシンの褐色脂肪組織交感神経活動調節機能には、オレキシンAによる活動抑制作用とオレキシンBによる活動促進作用の両方向性の調節機構が存在し、視床下部神経ヒスタミンはオレキシンBによる活動促進作用の介在物質として機能していることが明らかになった。最後に、オレキシン神経変性マウスでは神経ヒスタミンの代謝回転の基礎値が低下していること、24時間絶食負荷による神経ヒスタミンの代謝回転増加反応が有意に減弱されることが明らかになった。以上より、視床下部において、神経ヒスタミンはオレキシン神経系による制御を受けており、特に、飢餓状態などエネルギー欠乏下ではオレキシン-神経ヒスタミン系の神経ネットワークが駆動され、摂食抑制、体重減少、エネルギー代謝異常、体温調節異常、覚醒レベルの増加など、多彩な神経性食欲不振症の病態に関与している可能性が示唆された。

研究目的

視床下部神経ヒスタミンは摂食抑制作用、中枢性脂肪分解作用、睡眠-覚醒調節作用、体温調節作用など多彩な生理機能に関与している。また飢餓状態やインスリン誘発性低血糖などエネルギー欠乏状態で活性化され、脳局所のグリコーゲン分解作用や末梢脂肪組織の脂肪分解作用を介して、エネルギー基質の動員に寄与している。神経性食欲不振症の患者では、食欲不振や体重減少とともに、不眠など覚醒レベルの増加が認められるが、これらの症状はいずれも神経ヒスタミン機能に対応している。事実、神経性食欲不振症患者の脳脊髄液中では、ヒスタミン含

有量の増加が観察される。これらより、神経性食欲不振症の病態生理には、飢餓などエネルギー欠乏によって生じる神経ヒスタミンの活性化が関与していることが示唆される。しかし、飢餓に伴う血糖値の低下や遊離脂肪酸増加等の液性情報の変化と、神経ヒスタミンの活性化を結びつける情報伝達機構の詳細については、現在、ほとんど知られていない。

一方、視床下部外側野(LHA)に神経細胞体を有するオレキシン神経系は、睡眠-覚醒調節作用を有すること、食行動を促進性に制御することが報告されている。オレキシン神経系はグルコース感受性ニューロンの特性を有して

おり、培養液中のグルコース濃度を低下させることにより活性化される。飢餓状態においてもオレキシン /c-fos に共染される神経細胞の存在が認められ、飢餓に伴う低血糖等が情報として LHA オレキシン神経系を活性化することが報告されている。以上より、飢餓状態における生体の恒常性維持調節機構に、オレキシン神経系が神経ヒスタミンと同様に深く関わっていることが示唆される。事実、神経ヒスタミンの細胞体が存在する結節乳頭核にはオレキシン神経系の豊富な神経投射があることが確認されており、両者の神経解剖学的な関係については明らかである。しかし、エネルギー欠乏状態下で、オレキシンと神経ヒスタミンがどのような機能連絡を有しているのか、それにはどのような生理学的あるいは病態生理学的意義があるのかについては不明である。

以上の観点から本研究では以下の実験を行った。1. 視床下部ヒスタミン神経細胞におけるオレキシン受容体発現の免疫組織化学的解析、2. オレキシン投与による神経ヒスタミン代謝回転変化、3. 体温調節/エネルギー消費調節に関与する褐色脂肪組織交感神経活動に対するオレキシンの作用とヒスタミンの関与、4. 睡眠発作および晩発性の肥満を呈するモデルである orexin/ataxin-3 mice を用いた神経ヒスタミン代謝回転の解析、以上により両者の機能連関を明らかにすることを目的とした。

研究方法

(実験動物)

動物は Wistar rat (male, 10wks, 300g)、c57bl6 mice および同系統の orexin/ataxin-3 mice (male, 12wks, 20-25g) を用いた。照明条件を朝7時から19時とする12時間明暗周期および室温 21 ± 1 度、湿度 $55 \pm 5\%$ の恒温恒湿防音環境下で実験を行った。飼料はクレア飼料を用い自由飲水で飼育した。手術としてラット第三脳室内へ慢性に 23G のステンレス製カニューラを留置した。実験は術後 7 日後術前の体重の回復を待って行った。

(実験方法)

体重、条件を揃えたラットおよびマウスを用いた。試薬は、ケミコン社製品の histidine decarboxylase (HDC) 抗体、オレキシン受容体 1 (OX1-R) 抗体およびオレキシン受容体 2 (OX2-R) 抗体を、それぞれ用いた。また、神経ヒスタミンの代謝回転を解析するために、MAO-B 阻害剤として pargylin hydrochloride (0.067mol/l) を、神経ヒスタミンを枯渇化させるために、ヒスタミン合成酵素阻害薬である α -fluoromethyl histidine (FMH) (0.099mol/l) を用いた。オレキシンは、オレキシン A (0.1nmol/ μ l)、オレキシン B

(0.1nmol/ μ l) をそれぞれ用いた。

1. オレキシンの視床下部神経ヒスタミン代謝回転への影響を検討するために、pargylin (0.33mmol/kg) を腹腔内投与し、その 10 分後にオレキシン A (0.1nmol/ μ l, 10 μ l) またはオレキシン B (0.1nmol/ μ l, 10 μ l) を、それぞれラット第三脳室に投与した (n=5 for each)。試薬投与 60 分後にラット視床下部を取り出し、ヒスタミン(HA)およびヒスタミン代謝産物である tele-methyl histamine (tMH) 含有量を HPLC 法により測定した。
2. ヒスタミン神経細胞体におけるオレキシン受容体発現を検討するために、ヘパリン含有 PBS および 4%ホルマリンにて還流固定した後、ラット脳を取り出し、ヒスタミン合成酵素である histidine decarboxylase (HDC) の抗体およびオレキシン 1 型受容体 (OX1-R) 抗体またはオレキシン 2 型受容体 (OX2-R) 抗体を用いて、2 重染色を行った。
3. オレキシンによる褐色脂肪組織交感神経活動調節作用を検討するために、褐色脂肪組織に分枝する交感神経を単離し、双極銀線電極を用いて神経活動を記録した。PBS または FMH (224 μ mol/kg) を腹腔内投与し、その 2 時間後にオレキシン A (0.1nmol/ μ l, 10 μ l) またはオレキシン B (0.1nmol/ μ l, 10 μ l) を、それぞれラット第三脳室に投与し (n=5 for each)、交感神経活動変化を解析した。
4. 飢餓時のオレキシンと神経ヒスタミンの機能連関を検討するために、orexin/ataxin-3 mice および同系の c57bl6 mice を用いて、それぞれ自由給餌群、24 時間の絶食負荷群に分け視床下部 HA および tMH 含有量を HPLC 法により解析した (n=5 for each)。

結果の有意差検定は分散分析を用い、群間の有意差検定には Fisher の PLSD による多重比較法を用いた。またすべての実験は National Insutitute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals を元に作成した Oita Medical University Guideline に沿って行われた。

研究結果

1. オレキシンによる視床下部神経ヒスタミン代謝回転への修飾作用

ラット視床下部において、第三脳室への PBS 投与群に比べてオレキシン A 投与群ではヒスタミンの代謝産物である tMH 含有量が増加する傾向があったが有意ではなかった。これに対し、オレキシン B 投与群では tMH 含有量の有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。

2. 神経ヒスタミン細胞体におけるオレキシン受容体の発現

ラット脳において、HDC 抗体および OX1-R 抗体または OX2-R 抗体を用いた 2 重染色を行った結果、ラット後部視床下部の結節乳頭核において、HDC 抗体および OX2-R 抗体に共染される神経細胞が確認された。しかし、HDC 抗体および OX1-R 抗体に共染される神経細胞は認められなかった。

3. 褐色脂肪組織交感神経活動に対するオレキシンの調節作用とヒスタミンの関与

ラット第三脳室への PBS 投与群に比べてオレキシン A 投与群では、褐色脂肪組織交感神経活動が、有意に減少した($p < 0.05$) (図 1)。この交感神経活動の抑制は、FMH を用いて視床下部神経ヒスタミンを急性枯渇化しても、変化しなかった(図 2)。オレキシン B 投与群では、PBS 群に比べ、褐色脂肪組織交感神経活動が有意に増加した($p < 0.05$) (図 3)。この交感神経の活動増加反応は FMH 前処置による神経ヒスタミンの枯渇化によって有意に減弱した($p < 0.05$) (図 4)。

4. 飢餓状態におけるオレキシン神経系と神経ヒスタミン代謝回転の機能連関

1) 自由給餌下において、対照群(c57bl6 mice)に比べ、オレキシン神経変性マウス(orexin/ataxin-3 mice) では、視床下部 HA 含有量が減少傾向を示し、視床下部 tMH 含有量は有意に減少していた($p < 0.05$) (図 5)。

2) 24 時間の絶食負荷を行うと、自由給餌下に比べて対照群(c57bl6 mice)では視床下部 tMH 含有量が著明に増加した($p < 0.01$) が、オレキシン神経変性マウス(orexin/ataxin-3 mice) では、この視床下部 tMH 含有量の増加反応が有意に減弱していた($p < 0.01$) (図 6)。

考察

本研究により、視床下部神経ヒスタミンは、OX2-R を介して、主にオレキシン B によって活性化されることが判明した。OX1-R は OX2-R に比べ、オレキシン A により高い親和性を有している。一方、OX2-R はオレキシン A、B ともに同様の親和性を有すると考えられている。OX2-R を有するヒスタミン神経系がオレキシン B によって駆動されたのは、この受容体の親和性が関与していると考えられるが、A と B の選択がどのように行われるのかについてはまだ不明である。

今回、オレキシンの褐色脂肪組織交感神経活動調節機能には、オレキシン A による抑制作用とオレキシン B による促進作用の両方向性の調節機構が存在することが明らかになった。特に、オレキシン B による交感神経活動促進作用は、FMH 前処置による神経ヒスタミンの枯渇化によって減弱することから、神経ヒスタミンを介して発揮されることが示唆される。実験 1、2 で示したようにオレキシン B は OX2-R を介して神経ヒスタミンを駆動することから、この交感神経活動調節作用も OX2-R を介した反応である可能性が高い。LHA に存在するオレキシン神経が交感神経系に対し、両方向性の調節機構を有していることの機能的意義はまだ不明である。またオレキシン A と B の作用、あるいはヒスタミンの関与をどう選択しているかについても、謎である。さらに摂食促進物質であるオレキシンが摂食抑制系の神経ヒスタミンを活性化させることも矛盾しているようにみえる。しかし、神経ヒスタミンには摂食調節以外にも睡眠覚醒調節や体温調節など他の視床下部機能も有しており、オレキシン-神経ヒスタミンの連動はそれら多彩な視床下部機能に関係している可能性もある。

オレキシンの褐色脂肪組織を介するエネルギー消費や熱産生調節についても、今回の交感神経制御様式をみるかぎり、複雑であることが予想される。この点に関して摂食促進物質であるオレキシンの欠損動物が肥満することが報告されている。オレキシン欠乏による活動性の低下が原因の一つと考えられる。また、今回明らかになったオレキシン-神経ヒスタミンによる褐色脂肪組織交感神経活動促進作用がオレキシン欠損により減弱され、エネルギー消費系が低下することも関与している可能性がある。

最後に、オレキシン神経変性マウスでは神経ヒスタミン代謝回転の基礎値が低下していること、さらに、24 時間の絶食負荷による神経ヒスタミンの活性化が有意に減弱されることが明らかになった。ヒスタミン代謝回転の基礎値の低下は、オレキシン B による神経ヒスタミン活性化情報が欠落したことによると考えられる。一方、飢餓状態での神経ヒスタミン代謝回転増加作用が、オレキシン神経入力欠如によって減弱することは、このエネルギー欠乏情報がオレキシンによって神経ヒスタミンへと伝達されることを意味している。我々は、これまでの実験により、飢餓状態、インスリン誘発性低血糖、2-deoxy-glucose 脳室内投与による糖欠乏状態などによって神経ヒスタミンが活性化されることを明らかにしてきた。しかしヒスタミン神経細胞自体にグルコースなどに応答する感受性が存在するかどうかについては不明であった。今回、エネルギー欠乏下での神経ヒスタミンの活性化に、LHA からのオレキシン神経入力が必要であることが初めて明らかになったわけである。

以上より、飢餓などエネルギー欠乏に関する情報は、視床下部において、一部オレキシン神経系を介してヒスタミン神経系に伝達され、これらの神経系が共役して飢餓状態における生理機能に関与することを明らかにした。神経性食欲不振症患者では、エネルギー欠乏情報がオレキシン神経系を活性化し、それがヒスタミン神経系に伝達されることにより、より強い食行動抑制機構が駆動されることが予想される。また神経ヒスタミンが有する中枢性の脂肪分解作用、エネルギー消費作用、覚醒レベル増加作用なども病態を増悪させる方向に働くことが考えられる。このオレキシン神経系とヒスタミン神経系の過剰な連鎖形成がどの程度神経性食欲不振症の病態進展に関わっているのか、その治療的応用の可能性はどうかなど、今後の研究課題は多い。

結論

今回の研究の結果より以下の点が明らかになった。エネルギー欠乏状態下での低血糖等の液性情報によって活性化されたオレキシン神経系から放出されたオレキシン B が、OX2-R を介して視床下部神経ヒスタミンを活性化する。この活性化された視床下部神経ヒスタミンは褐色脂肪組織に分枝する交感神経活動を亢進させて、熱産生やエネルギー消費に影響を与える。

健康危険情報

今回の研究で特に人体の健康に有害な事象は発生しなかった。

研究発表

論文発表

- Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Tsubone T, Kakuma T, Shimomura I, Funahashi T, Matuzawa Y, Yoshimatsu H: Peripheral, but not central, administration of Adiponectin reduces visceral adiposity and upregulates the expression of uncoupling protein in agouti yellow (A^y/a) obese mice. *Diabetes*. 52 : 2266-2273, 2003
- Masaki T, Chiba S, Yoshimichi G, Yasuda T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H: Neuronal histamine regulates food intake, adiposity and uncoupling protein expression in agouti yellow (A^y/a) obese mice. *Endocrinology*. 144: 2741-2748, 2003
- Masaki T, Chiba S, Yoshimichi G, Yasuda T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H: Corticotropin-releasing hormone-mediated pathway of leptin to regulate feeding, adiposity, and uncoupling protein expression in mice. *Endocrinology*. 144: 3547-3554, 2003
- Oka K, Sakurae A, Fujise T, Yoshimatsu H, Sakata T: Food texture differences affect energy metabolism in rats. *J Deent Res*. 82: 491-494, 2003
- Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H: Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. *Neuroscience Lett*. 349:75-78, 2003
- Anan F, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Saikawa T, Yoshimatsu H: Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. *Hypertens Res*. 26:669-676, 2003
- Sigematsu S, Isida S, Hara M, Takahashi N, Yoshimatsu H, Sakata T, Ronald J.K: Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, prevents superoxide-dependent inflammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor, or oxidants. *Free Red Bio Med*. 34:ppp810-817, 2003
- Itateyama E, Chiba S, Sakata T, Yoshimatsu H: Hypothalamic neuronal histamine in genetically obese animals: its implication of leptin action in the brain. *Exp Biol Med (Maywood)*. 228:1132-1137, 2003
- Takahashi N, Ooie T, Saikawa T, Iwao T, Yoshimatsu H, Sakata T: Long-term treatment with glibenclamide increases susceptibility of streptozotocin-induced diabetic rat heart to reperfusion-induced ventricular tachycardia. *Exp Biol Med (Maywood)*. 228:1234-1238, 2003
- Hamaguchi K, Utsunomiya N, Takaki R, Yoshimatsu H, Sakata T: Cellular interaction between mouse pancreatic alpha-cell and beta-cell lines: possible contact-dependent inhibition of insulin secretion. *Exp Biol Med (Maywood)*. 228:1227-1233, 2003.
- Sakata T, Yoshimatsu H, Masaki T, Tsuda K: Anti-obesity actions of mastication driven by histamine neurons in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 228:1106-1110, 2003
- Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, Ono H, Honda K, Mori T, Seike M, Yoshimatsu H, Sakata T: Selenium deficiency in a patient with Crohn's disease receiving long-term total parenteral nutrition. *Intern Med*. 42:154-157, 2003

学会発表

1. 千葉 政一 肥満症における体重の日内変動と循環動態、糖・脂質代謝および肝機能の数値的解析第100回日本内科学会講演会 4.1-3, 2003. 福岡
2. 正木 孝幸 ヒスタミン H1 レセプター欠損マウスにおける肥満発症とエネルギー代謝異常の解析第24回日本肥満学会 11.13-14, 2003. 千葉
3. 戸辺 一之 β 3アドレナリン受容体作動薬は IRS-2 欠損マウスのレプチン抵抗性を改善する第24回日本肥満学会 11.13-14, 2003. 千葉
4. 坂本 健太郎 IRS-2 欠損マウスは中枢投与されたレプチンに対しても抵抗性を呈する第24回日本肥満学会 11.13-14, 2003. 千葉
5. 嶋田 充志 ソマトスタチンによるグレリン分泌調節に関する研究第24回日本肥満学会 11.13-14, 2003. 千葉
6. 千葉 政一 肥満症患者における体重日内変動の規則性と Hb-A1C との連関第24回日本肥満学会 11.13-14, 2003. 千葉
7. 局 哲夫 低用量グレリンの慢性末梢投与は、摂食への影響なしにマウスの体重、脂肪組織を増加させる第24回日本肥満学会 11.13-14, 2003. 千葉
8. 正木 孝幸 雌雄 IRS2 欠損 mice のエネルギー代謝調節第46回日本糖尿病学会 5.22-24, 2003. 富山
9. 千葉 政一 半必須アミノ酸 L-histidine は視床下部神経ヒスタミンを介した抗肥満糖尿病効果を有する 第46回日本糖尿病学会 5.22-24, 2003. 富山
10. 安田 透 摂食調節物質の中枢内投与による褐色脂肪組織交感神経活動制御様式の検討第46回日本糖尿病学会 5.22-24, 2003. 富山
11. 局 哲夫 グレリンの慢性末梢性投与が、マウスの体重、脂肪組織、UCP 発現に及ぼす影響の検討第46回日本糖尿病学会 5.22-24, 2003. 富山
12. 田中 克宏 ステロイド投与による血糖上昇の背景因子の評価と超速効型インスリンの有用性の検討第46回日本糖尿病学会 5.22-24, 2003. 富山
13. 吉松 博信 肥満症発症における視床下部神経ヒスタミン機能第76回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー5.9-10, 2003. 横浜
13. 吉松 博信 肥満症における行動療法の意義 第24回日本肥満学会教育講演 11.13-14, 2003. 千葉
14. 加隈 哲也 ヒスタミン H1 受容体欠損マウスにおける肥満発症メカニズムとその機能解析 第24回日本肥満学会シンポジウム 11.13-14, 2003. 千葉
15. 坂田 利家 行動療法第24回日本肥満学会コンセンサスカンファレンス 11.13-14, 2003. 千葉
16. 野口 仁志 ヒスチジン経口的慢性投与による抗肥満糖尿病効果 第24回日本肥満学会ミニシンポジウム 11.13-14, 2003. 千葉

謝辞

筑波大学薬理学科の桜井武先生、原淳子先生に、orexin/ataxin-3 mice の供与を受けましたことを、感謝いたします。

图 1

The effect of i3vt infusion of orexin-A on BAT sympathetic nerve activity

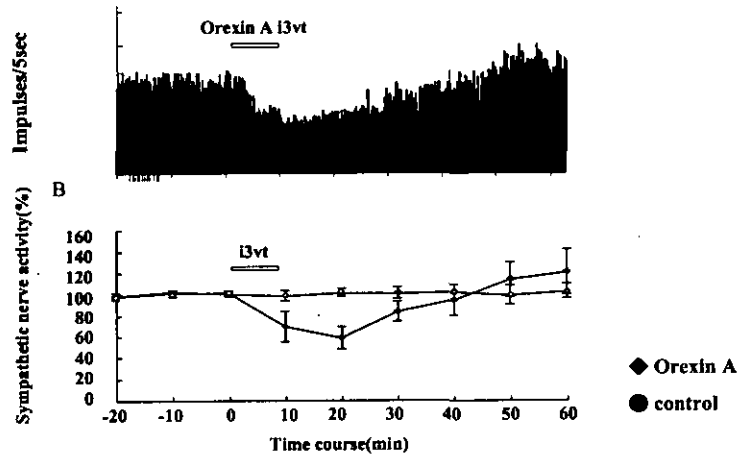


图 2

The effect of i3vt infusion of orexin-A on BAT sympathetic nerve activity pretreated with FMH

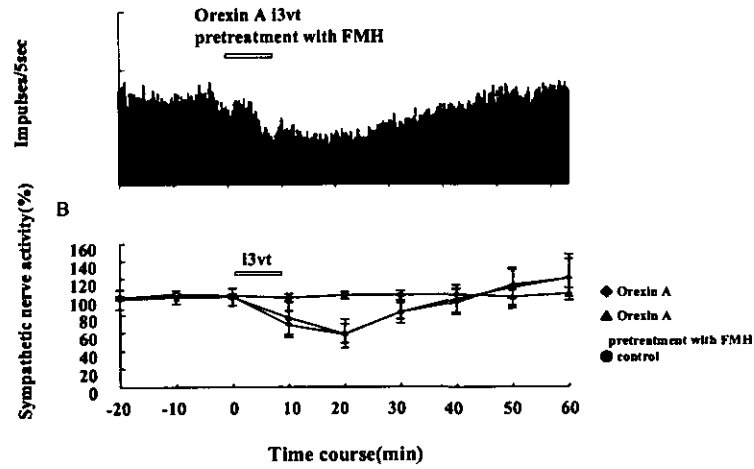


图 3

The effect of i3vt infusion of orexin-B on BAT sympathetic nerve activity

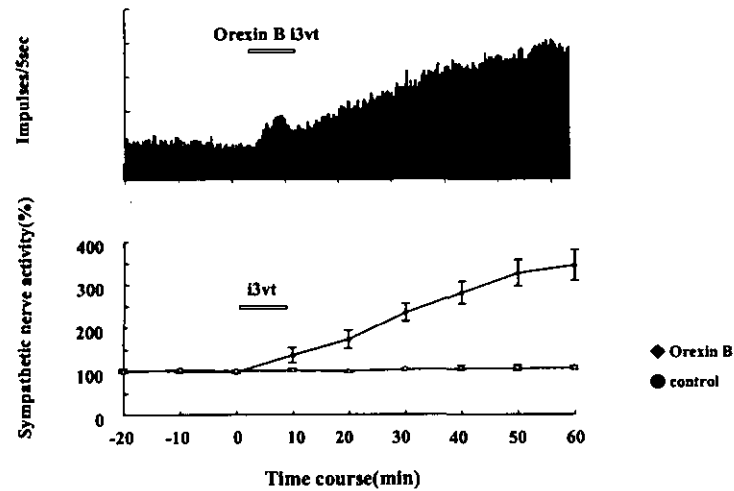


図4 The effect of i3vt infusion of orexin-B on BAT sympathetic nerve activity pretreated with FMH

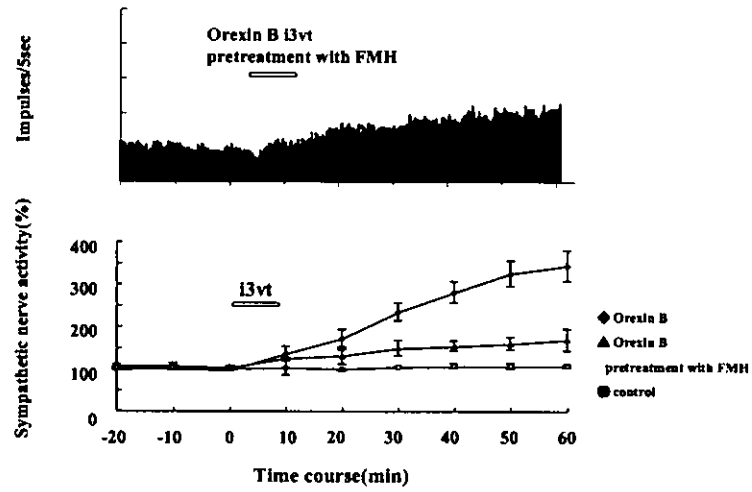


図5 Orexin/ataxin-3 miceの視床下部HA制御

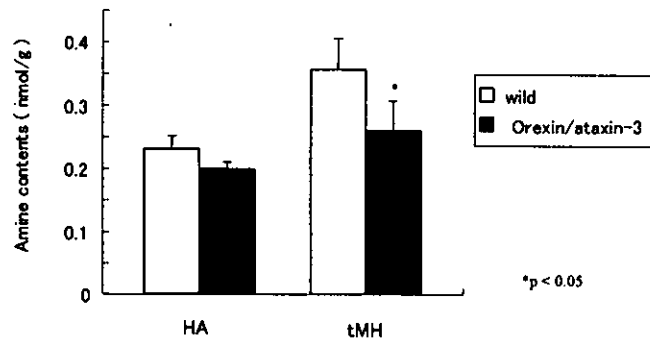
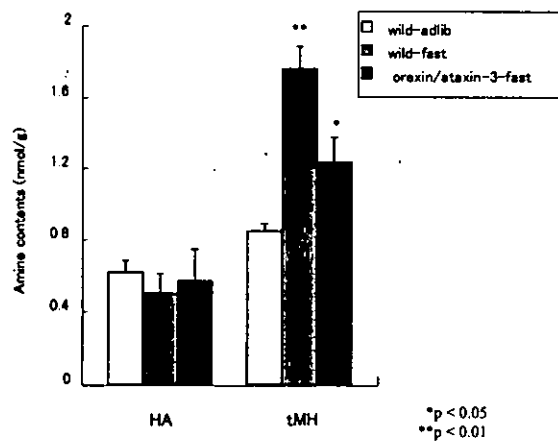


図6 orexin-deficient miceにおける視床下部ヒスタミン代謝調節
Food deprivation for 24h



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

摂食障害患者における late potential の検討

分担研究者 久保木 富房 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学 教授
龍本 禎之 東京大学医学部附属病院 心療内科

研究要旨 摂食障害患者にみられる突然死の原因として不整脈が考えられていることから、加算平均心電図検査を用いて late potential を評価することによって、心臓の電氣的不安定性を検討した。DSM-IV により診断された外来患者 48 名を対象に、加算平均心電図を測定し、f-QRS, RMS40, LAS40 の3つの指標を計測した。上記のうち2つ以上が異常値を示すものを late potential 陽性と判定した。結果、神経性大食症患者 (n=27) では健常者と比較して、LAS40 が有意に増加しており、late potential 陽性の割合 (56%) が有意に多かった。これらから、これまでは危険群と考えられていなかった神経性大食症患者も不整脈の substrate を有している可能性が考えられた。

研究目的

摂食障害患者、特に神経性食欲不振症患者においては、10 年間の経過観察において死亡する者の割合は 1-6%といわれており、その死因の 20-30%を突然死が占めるとも言われている。過去に突然死を来した摂食障害患者において、心電図上の異常や剖検での心筋の異常が報告されていることから、突然死の原因として不整脈が考えられている。以上から、摂食障害患者は催不整脈性を有する可能性が想定される。催不整脈性の有無を検討するためには心臓の電氣的不安定性を評価することが必要である。電氣的不安定性は 1) modulating factor, 2) trigger, 3) substrate の3つの側面から評価可能であるが、本研究では体表面心電図検査を用いて substrate の検討を行い、摂食障害患者の催不整脈性を評価することを目的とした。具体的には、加算平均心電図を測定することにより late potential を評価し、同年代の健常女性との比較検討を行った。

研究方法

東京大学医学部附属病院心療内科外来を受診した女性のうち、アメリカ精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) により摂食障害患者と診断されたものを対象とした。対象者は 48 名であった。比較対照群として、20 名の健常女子大生を用いた。加算平均心電図を測定し、filtered QRS の長さ (f-QRS), 終末 40ms の root mean square (RMS40), QRS 終末で 40 μ V 以下の部分の長さ (LAS40) を計測した。f-QRS > 120ms,

RMS40 < 20 μ V, LAS40 > 38ms の3つの基準のうち2つを満たすものを late potential 陽性と判定した。

倫理面の配慮

全ての患者に口頭と書面にて研究内容、検査内容について説明を行い、特に研究に参加しなくても診療上の不利益をうけないことを強調した。そのうえで、書面で同意書を習得できた患者を対象として検査を行った。

研究結果

神経性大食症患者 (n=27) では健常者と比較して、LAS40 が有意に増加しており、late potential 陽性の割合 (56%) が有意に多かった (表)。神経性大食症患者のなかでも神経性食欲不振症歴のあるもの (n=16) で late potential 陽性が有意に多くみられた (表)。

考察

これまでに、他の substrate の指標である QT interval, QT dispersion は AN 患者で延長していることが報告されている。また、以前に我々は AN 患者のみならず BN 患者でも QT interval, QT dispersion が延長していることを報告している。さらには今回の研究で、神経性大食症患者において late potential 陽性者の割合が多かったことから、これまで危険群として考えられていなかった BN 患者を含めた摂食障害患者において substrate が存在している可能性が考えられた。BN 患者のなかでも、特に AN 歴のもつ BN 患者において late potential 陽性者の割合が多かったことは、AN から BN へ転換することにより心筋レベルで

の伝導異常が生じている可能性を疑わせる。具体的には、BN への転換に伴って AN 時点に存在している心筋萎縮から回復する際に、不均一な心筋肥大や心筋間質への脂肪沈着、心筋間質の繊維化などが起こり、組織レベルで伝導異常を生じさせているのかもしれない。

結論

AN 歴のある BN 患者において late potential 陽性者が多く見られた。これより、これまで危険群として考えられていなかった BN 患者を含めた摂食障害患者において substrate が存在している可能性が考えられた。治療過程において、AN における低体重から回復したとしても、経過観察を慎重に行う必要性が考えられる。

参考文献

1. Isner JM, Roberts WC, Heymsfield SB, Yager J: Anorexia nervosa and sudden death. *Ann Intern Med* 1985;102(1):49-52
2. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:235-142
3. Takimoto Y, Yoshiuch K, Kumano H, Yamanaka G, Sasaki T, Suematsu H, Nagakawa Y, Kuboki T: QT interval and QT dispersion in eating disorders.

Psychother Psychosom. in press

4. Ross MA, Zucoloto S. Ultrastructural changes in nutritional cardiomyopathy of protein-calorie malnourished rats. *Br J Exp Pathol* 1982;63:242-53
5. Masui A, Tsuji H, Tamura K, Tarumi N, Sugiura T, Iwasaka T, Inada M. Effect of body characteristics on the variables of signal-averaged electrocardiograms in healthy subjects. *Chest* 1994;105:1357-9

健康危険情報

特に無し

研究発表

論文発表

Takimoto Y, Inui A, Kumano H, Kuboki T
Orexigenic/anorexigenic signals in bulimia nervosa. *Curr Mol Med*. 2003 Jun;3(4):349-60.

学会発表

第1回循環器心身医学会(2003年11月15日) 瀧本禎之 久保木富房「摂食障害患者における催不整脈性」

知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

特になし

表. 摂食障害各群における加算平均心電図パラメーター

Variable	AN (n=21)	BN (n=27)	BN with ANh (n=16)	BN without ANh (n=11)	Control (n=20)
Age (beats/min)	23.7±6.3	25.2±4.1	25.0±4.4	25.2±3.7	22.2±2.2
BMI (beats/min)	13.8±2.0*	20.2±3.3	19.6±3.2*	21.0±3.4	20.4±2.0
Duration (months)	62.8±60.2	68.4±46.3	66.7±44.5	70.9±51.0	
f-QRS (ms)	86.0±11.3	94.2±6.9	94.6±7.7	93.6±5.9	93.5±7.0
f-QRS>120 (n)	0/21	0/27	0/16	0/11	0/20
RMS40 (ms2)	36.2±17.6	23.0±14.5*	19.8±14.0	28.7±13.8	38.5±20.0
RMS40<20 (n)	3/21	15/27 [†]	12/16 [†]	3/11	1/20
LAS40 (ms)	28.5±9.0*	37.8±6.9	40.3±5.7*	34.2±7.0	32.9±6.6
LAS40>38 (n)	3/21	15/27 [†]	12/16 [†]	3/11	1/20
LP(n)	3/21	15/27 [†]	12/16 [†]	3/11	1/20

*p<0.05 †p<0.05

神経性食欲不振症患者における低身長と骨粗鬆症の予防と治療

分担研究者 鈴木(堀田) 眞理 政策研究大学院大学 保健管理センター 教授

研究要旨 神経性食欲不振症の後遺症である低身長と骨粗鬆症の予防と治療について検討した。低身長の危険因子は、成長因子の血清 Insulin-like growth factor (IGF)-I の低下をきたす BMI<16 kg/m² の低体重期間であり、この期間を短縮することが予防になりうる。骨粗鬆症の危険因子は骨代謝異常をきたす BMI<16 kg/m² の低体重期間であり、骨形成因子の血清 IGF-I と骨吸収抑制因子の血清 Estradiol の低下が関与している。骨密度の回復も体重に規定され、BMI が 16.4±0.3 kg/m² 以上で更なる骨密度の低下を阻止できる。

研究目的

思春期は身長のスパート(10～14歳)、初潮(12歳)、骨塩量のピークの達成(14～15歳)など重要な内分泌的発達課題を有する。近年、神経性食欲不振症(Anorexia nervosa: AN)の発症年齢が低年齢化しているため¹⁾、低身長や初潮未発来、骨密度の低下が起こりうる。また、思春期後期に発症した患者でも、50%に骨密度の低下を認め、20%は骨粗鬆症と診断される²⁾。AN が治癒しても、低身長や骨粗鬆症が後遺症になり、患者の QOL に影響を及ぼすため³⁾、その病因と危険因子を検討し、予防と治療法を確立することを目的とした。

研究方法

対象はすべて DSM IV と本調査研究班の診断基準を満たす女性患者である。低身長については、14歳未満で発病して18歳までに治癒し、最終身長を確認できた患者22名を、最終身長が推定最終身長の-0.5SDより高かった正常群と、それ以下の低身長群に分けて病歴を検討した。骨粗鬆症の病態と危険因子の検討では、18～34.3歳の66名の患者(Body mass index (BMI): 9.6～22.8、15.4±2.7(Mean±SD) kg/m²)と24～30歳の10名の健康女性(BMI:19.1～22.0、20.4±0.5 kg/m²)を対象に、腰椎骨密度をDXA法で測定し、血清カルシウムなどの血液生化学検査を行い、骨代謝マーカー、血清 Insulin-like growth factor-I(IGF-I)、血清 Estradiol (E2)を測定した。骨形成マーカーは血清 intact osteocalcin (OC)を、骨吸収マーカーは血清および尿中のI型collagenのC端telopeptidesであるCrosslaps(CTX)を測定した。

研究結果

1)低身長

正常と低身長群の最終身長は、それぞれ 156.0±1.9 (Mean±SE)と 151.6±2.1cmであった(p<0.05)。2群間には、発病や初潮年齢、発病時の身長と体重、病前期間の最低体重、最終体重に有意差はなかった。しかし、正常と低身長群の BMI<16kg/m² の低体重期間は、それぞれ 9.8±1.6 と 24.9±3.2 ヶ月で、低身長群で有意に長かった(p<0.05)(表1)。

2)骨粗鬆症

骨密度と、病歴、生化学、内分泌検査データとの相関を詳細に検討した。骨密度と高い相関を示したのは、体重に関する項目で、BMI が 16 kg/m² 以下の低体重期間で、ついで、罹病期間中の最少体重や病前体重と比較的有意な相関を示した⁴⁾。罹病期間や無月経期間とは低い相関を示した。骨代謝マーカーの検討では、BMI が 16 kg/m² 以下では、骨形成マーカーである血清 OC は同年齢健康女性に比べて低下し、骨吸収マーカーの血清および尿中 CTX 排泄量は著明に増加していた(図1)。BMI が 16-18 kg/m² では同年齢健康女性の値と差を認めなくなり、BMI が 18 kg/m² 以上の回復期では骨代謝が代償性に亢進して、両マーカーは共に亢進した。血清 OC は、BMI や骨形成因子で栄養状態の有用なパラメーターである血清 IGF-I と有意な正の相関を示し、経静脈性高カロリー栄養法で血清 IGF-I 値を上昇させると、BMI が変化しない早期に血清 OC 値は増加した。高感度 RIA 法(最少検出値:1.36 pg/ml)を用いて血清エストラジオール(E2)を測定したところ、BMI が 11 kg/m² 以下の患者の血清 E2 は 1.57±0.15 pg/ml (Mean±SEM) で、BMIの増加に伴い漸

増し、BMIが15-16 kg/m²で8.83±2.12 pg/mlに達し、BMIや血清IGF-Iと有意な正の相関を示した。骨吸収マーカーとの関係では、血清E2値が1.36 pg/ml以下で著増していた尿中クロスラプス排泄量は、血清E2値が1.36~3pg/mlに増加しただけでも有意に改善した。

罹病期間中の骨密度の増加量はBMIと正の高い相関を認め、骨密度の変化が正に転じるのは、BMIが16.4±0.3 kg/m²であった。BMIがこれ以下では、骨密度はさらに低下した(図2)。

考察

最終身長が推定身長より低身長になった群では、BMI<16 kg/m²の低体重期間が正常身長群より有意に長かった。身長に最も関与するIGF-I値は炭水化物とたんぱく質の摂取によって規定される⁴⁾。また、本症ではBMIと血清IGF-I値には正の相関を認めるため⁵⁾、血清IGF-Iの低下をきたす低体重期間が長いほうが低身長の危険が増加すると考えられた。低身長の予防はBMI<16 kg/m²の低体重期間を短縮することであり、本検討の限りでは1年以内にする必要があった。

本症における骨代謝異常はBMIに関連した骨吸収の亢進と骨形成の低下であった。骨密度の最大の危険因子は、骨形成因子のIGF-Iや骨吸収抑制因子の血清E2の低下が関与するBMI<16 kg/m²の低体重期間であることから、本症の骨密度の低下の予防と治療は、体重を増加させることで、かつ骨密度の低下を予防できるcriticalなBMIが16.4±0.3 kg/m²であることが明らかになった。

AN患者において非論理的なやせ願望は疾患の本質であり、患者は病識が乏しく、体重を増加させることを容易に受容しないが、身体的合併症や後遺症を予防するために教育的アプローチを駆使して栄養療法を優先させる必要がある⁷⁾。また、低体重時の骨密度の低下を最小限にする治療を確立しなければならない。

結論

本症の後遺症である低身長の予防は、血清IGF-Iの低下をきたすBMI<16 kg/m²の低体重期間を短縮することである。骨粗鬆症の合併の危険因子は、骨代謝異常をきたすBMI<16 kg/m²の低体重期間で、骨密度の回復も体重に規定され、BMIが16 kg/m²なら、更なる骨密度の低下を阻止できた。

参考文献

1. 堀田眞理、大和田里奈、高野加寿恵:内分泌疾患総合医療センター内科における神経性食欲不振症患

者の実態-1999年1年間の初診患者の検討-東女医大誌 71:147-154, 2001

2. Hotta M, Shibasaki T, Sato K et al: The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa; evaluation by dual x-ray absorptiometry and bone metabolic markers. Eur J Endocrinol 139:276-283, 1998
3. Lucas AR, Melton LJ 3rd, Crowson CS et al: Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. Mayo Clin Proc 74:927-977, 1999
4. Smith WJ, Underwood LE, Clemmons DR: Effects of caloric or protein restriction in insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins in children and adults. J Clin Endocrinol Metab 80:443-449, 1995.
5. Hotta M, Fukuda I, Sato K et al: The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 85:200-206, 2000
6. 堀田眞理内科医にできる摂食障害の診断と治療三輪書店 2001

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

1. 堀田眞理 神経性食欲不振症 日本小児東洋医学会誌 19. 61-68 2003
2. 堀田眞理 ストレスと神経性食欲不振症 Clinical Neuroscience 21. 1053-1055. 2003
3. Mari Hotta et al. A young female patient with anorexia nervosa complicated by mycobacterium szulgai pulmonary infection. Int J Eat Disord. 35. 115-119. 2004
4. 堀田眞理 神経性食欲不振症 思春期学 22. 2004

学会発表

1. 第22回 日本小児東洋医学会学術集会 特別公演 神経性食欲不振症について 福岡 4月26日(2003) 抄録集 P6 日本小児東洋医学会誌 19 巻 61~68 (2003)
2. 第76回 日本内分泌学会学術総会 サテライトシンポ

ジウム 第4回 Women's Health Forum 内分泌医から
みた思春期の Women's Health 5月10日 横浜
(2003)

3. 第22回日本思春期学会総会 教育口演 神経性食
欲不振症 8月17日 京都(2003) 抄録集p40~41

思春期学 22巻1号掲載予定(2004年3月)

4. 第8回日本心療内科学会 シンポジウム 摂食異常
症における身の治療的役割 神経性食欲不振症に
おける身体的合併症と後遺症 1月9日 大分(2004)
プログラム・抄録集 p31

Table 1 the clinical profile of recovered anorexia nervosa patients with normal or short stature

Patient (n)	Normal stature(11)	Short stature(11)
Age of menarche (ys)	11.8±0.3	11.6±0.2
Age of onset (yr)	12.9±0.3	12.1±0.3
Height on onset (cm)	150.8±2.0	149.2±1.5
Weight on onset (kg)	40.8±1.4	42.8±2.1
The minimal weight (kg)	27.9±1.6	28.7±0.7
The final height (cm)	156.0±1.9	151.6±2.1*
The final weight (kg)	46.6±2.7	44.0±1.7
The duration of emaciation below BMI of 16kg/m ² (months)	9.8±1.6	24.9±3.2*
The final bone mineral density (g/cm ²)	0.857±0.025	0.732±0.040*

* p<0.05 vs. normal stature

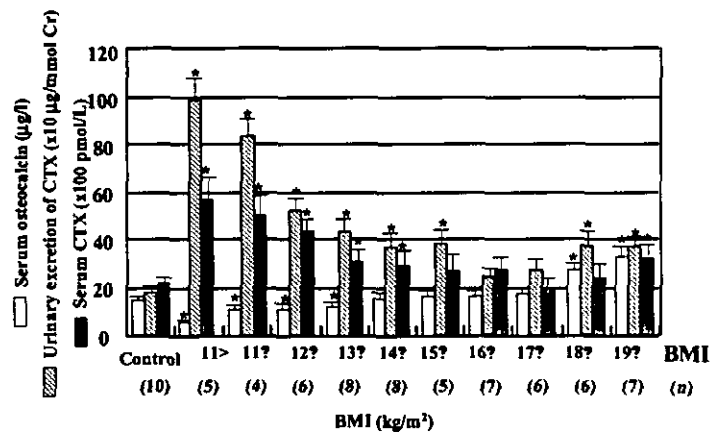


Figure 1 Bone metabolism in anorexia nervosa patients
* p<0.05 vs. controls.

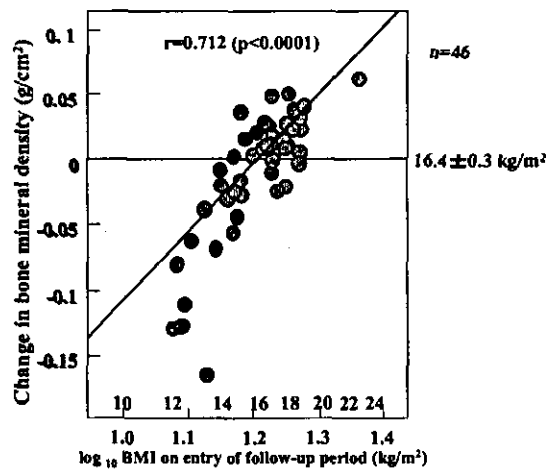


Figure 2 The relationship between BMI and changes in lumbar bone mineral density in anorexia nervosa patients

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

中学生、高校生を対象とした身体像と食行動および摂食障害の実態調査：
過去 20 年間の比較

分担研究者 中井 義勝 京都大学・医学部保健学科 教授

研究要旨 京都府下の中学生と高校生を対象に、1982 年、1992 年、2002 年の 3 回にわたって身体的背景、体重や体型に関する自己意識、食行動の実態を調査した。さらに、その結果から摂食障害の実態を推定した。

対象者をその体格指数(BMI)によって 18.5 kg/m²以下(やせすぎ)、18.5～25.0 kg/m²、25.0 kg/m²以上に分けて以下の解析を行った。また、DSM-IVの診断基準に従って、神経性食欲不振症(AN)、神経性大食症(BN)および特定不能の摂食障害(EDNOS)の頻度を推定した。

2002年に女子中学生でANは0.5%、BNは0.3%、EDNOSは17.1%、女子高校生でANは0.2%、BNは2.2%、EDNOSは9.1%、男子高校生でANは0%、BNは0.3%、EDNOSは3.2%と推定された。やせすぎの人のやせ願望は1982年は女子中学生、女子高校生、各々12.9%と13.4%であったが2002年には各々51.0%、52.9%に著増していた。食行動異常では2002年はむちゃ食いとやせ薬の使用が著増していた。

現在、女子中・高・大学生の1/3～1/2に食行動の異常が見られる。やせ志向とやせすぎの頻度が20年間で著増していた。女子中・高・大学生の200～600人に1人がAN、50～350人に1人がBNと推定される。摂食障害の推定頻度は2002年までの20年間で著増していた。

研究目的

神経性食欲不振症(以下 AN)や神経性大食症(以下 BN)は近年わが国においてもその発生率が増加している¹⁾。当研究班では大野班と合同で病院受診者を対象とした調査で、最近10年間にAN受診者は2～3倍、BN受診者は5倍に増加していることを明らかにした¹⁾。しかしこの増加は、単に病院を受診する摂食障害患者数が増加したためか、摂食障害の発症率が増加したことによるのか明らかでない。

そのため、摂食障害のスクリーニングを目的とした簡便な質問紙を開発し、京都府下の女子大学生を対象に1982年、1992年と2002年の3回にわたって身体的背景、体重や体型に関する自己意識、食行動の実態を調査した。またその結果から摂食障害の実態を推定した。その結果、女子大学生における摂食障害の推定頻度は2002年までの20年間に著増していた²⁾。今回は、中学生、高校生を対象に過去20年間における摂食障害の実態調査を行った。

研究方法

1.対象

1982年、1992年、2002年それぞれ874名、3599名、2430名の女子高校生、215名、1277名、1793名の男子高校生を対象とした。また1982年、2002年それぞれ1534名、929名の女子中学生、1189名、346名の男子中学生、1572名、823名の女子大学生を対象とした。対象者をその体格指数(BMI)が18.5 kg/m²以下(やせすぎ)、18.5～25.0 kg/m²、25.0 kg/m²以上の3群に分けた。いずれも研究の概要を説明し、インフォームド・コンセントを得た。

2.方法

調査用紙の概略を表1に示した。用紙は体格指数、身体像、食行動、月経、対人関係の5大項目から構成されている。また摂食障害の調査用紙として国際的に用いられているEAT-26あるいはSCOFFを同時に実施した。

摂食障害の診断基準はDSM-IVに準拠した³⁾。すなわちANをANの制限型(ANR)とむちゃ食い/排出型(ANBP)に、BNをBNの排出型(BNP)と非排出型(BNNP)に病型分類した。また特定不能の摂食障害(EDNOS)を非定型ANR(pANR)、非定型ANBP(pANBP)、非定型BNP(pBNP)、非定型BNNP(pBNNP)、むちゃ食い障害(BED)、習慣性嘔吐(HV)に病型分類した。

統計処理は一元配置分散分析後、有意差のある場合にはさらに Scheffe の F-test を行った。P<0.05 を有意とした。統計処理は SPSS10.J(1999 年)を用いた。

研究結果

1.2002 年の調査結果

1) 摂食障害の推定頻度

DSM-IV の診断基準に準拠した AN の推定頻度を AN の制限型(ANR)とむちゃ食い/排出型(ANBP)に分けて表 2 に示した。女子中学生で ANR 0.5%、ANBP 0%、男子中学生で ANR 0.3%、ANBP 0%、女子高校生で ANR 0%、ANBP 0.1%、男子高校生で ANR 0%、ANBP 0%、女子大学生で ANR 0.2%、ANBP 0.2%であった。

BN の推定頻度を BN の排出型(BNP)と非排出型(BNNP)に分けて表 2 に示した。女子中学生で BNP 0%、BNNP 0.3%、男子中学生で BNP 0%、BNNP 0%、女子高校生で BNP 0.7%、BNNP 1.5%、男子高校生で BNP 0.0%、BNNP 0.3%、女子大学生で BNP 0.4%、BNNP 1.8%であった。

EDNOS の推定頻度を表 2 に、その病型分類別の推定頻度を表 3 に示した。中学生では pANR が多く、大学生では pBNNP が多かった。一方、高校生では EDNOS の病型に偏りはなかった。

2) 食行動について

女子中学生、女子高校生、女子大学生の食行動異常の異常頻度を表 4 に示した。いずれも、だらだら食いが 1/3~1/2 に見られた。女子高校生と女子大学生ではむちゃ食いが 1/3 に見られた。

2.1982 年、1992 年、2002 年の比較

1) 女子高校生摂食障害の年度別頻度

1982 年、1992 年、2002 年における女子高校生の摂食障害の推定頻度を表 5 に示した。1992 年から 2002 年の 10 年間に AN が約 2 倍、BN が約 5 倍、EDNOS が約 2 倍増加していた。

2) 体重、体型に関する自己意識について

やせすぎ(BMI が 18.5 kg/m²以下)の人でやせ願望を有する人の割合を表 6 に示した。女子中学生、女子高校生、女子大学生それぞれ 1982 年には 12.9%、13.4%、9.3%であったのが、2002 年には 51.0%、52.9%、41.0%と約 4 倍に増加していた。

次にやせすぎの人が希望する理想体重を表 7 に示した。女子中学生、女子高校生、女子大学生の 1982 年の理想体重はそれぞれ 43.1 kg、45.2 kg、45.8 kg であったのが、2002 年には 39.7 kg、42.8 kg、43.4 kg といずれも減少していた。

3) 食行動について

女子高校生と女子大学生の 1992 年と 2002 年の食行動異常者の頻度を表 8 に示した。さらに、食行動異常を週 2 回以上有する重症者の頻度を表 8 の()内に示した。女子高校生、女子大学生ともに 1992 年に比し、2002 年は不食の頻度は減少していたが、むちゃ食い、やせるためにやせ薬を使用している者の頻度は増加していた。

考察

1) 摂食障害の推定頻度について

DSM-IV の診断基準に従って、推定した摂食障害の頻度は、現在、女子中学生の約 200 人に 1 人が AN、約 300 人に 1 人が BN であった。また女子高校生の約 500 人に 1 人が AN、約 50 人に 1 人が BN であった。

一方、男子中学生の約 300 人に 1 人が AN、男子高校生の約 300 人に 1 人が BN との結果を得た。男子中学生は今回調査人数が少なかったため、調査人数を多くしてさらに検討する必要がある。

前回報告した女子大学生と同様に女子高校生も 1992 年からの 10 年間に AN が約 2 倍、BN が約 5 倍増加していた。

2) 体重、体型に関する自己意識について

前回報告した女子大学生と同様に女子中学生、女子高校生においても、やせすぎ(BMI 18.5 kg/m²以下)にも関わらず、やせ願望を有する人の割合が、1982 年に比し、2002 年では約 4 倍に増加していた。やせすぎの人が希望する理想体重も女子大学生と同様に、女子中学生、女子高校生においても 2002 年は 1982 年に比し減少していた。

3) 食行動について

現在、女子中学生、女子高校生、女子大学生の 1/3~1/2 が何らかの食行動異常を有している。

女子高校生と女子大学生について 1992 年と比較すると 2002 年では不食の頻度は減少していたが、むちゃ食いの頻度が増加していた。注目すべきはやせるためにやせ薬を使用している頻度が増加していた。

結論

京都府下の中学生と高校生を対象に、1982 年、1992 年、2002 年の 3 回にわたって身体的背景、体重や体型に関する自己意識、食行動の実態を調査した。さらに、その結果から摂食障害の実態を推定した。

現在、女子中・高・大学生の 1/3~1/2 に食行動の異常が見られる。やせ志向とやせすぎの頻度が 20 年間で著増していた。女子中・高・大学生の 200~600 人に 1 人が AN、

50~350人に1人がBNと推定される。摂食障害の推定頻度は2002年までの20年間で著増していた。

参考文献

1. 中井義勝:摂食障害の疫学 心療内科 4:1-9, 2000
2. 中井義勝、佐藤益子、田村和子、杉浦まり子、林純子、大学と短大の女子学生を対象とした過去20年間における摂食障害の実態の推移 精神医学 45(12):1319-1322, 2003
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Washington, D.C., 1994

研究発表

論文発表

1. 谷口中、福島光夫、中井義勝他、インスリン抵抗性、脂質、内臓脂肪への影響 Diabetes Frontier 14 (1):42-46, 2003
2. 中井義勝、Eating Attitudes Test (EAT)の妥当性について 精神医学 45(2):161-165, 2003
3. 谷口中、中井義勝、日本人2型糖尿病のインスリン抵抗性に寄与する因子の研究:2型糖尿病のインスリン抵抗性を示唆する指標は? 糖尿病診療マスター 1(2):218-219, 2003
4. 中井義勝、佐藤益子、田村和子他、大学と短大の女子学生を対象とした過去20年間における摂食障害の実態の推移 精神医学 45(12):1319-1322, 2003
5. F. Nishimura, A. Taniguchi, Y. Nakai, et al., Porphyromonas gingivalis infection is associated with elevated C-reactive protein in nonobese Japanese type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 25:1888, 2002
6. A. Taniguchi, S. Nagasaka, Y. Nakai, et al., C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 51:1578-1581, 2002
7. A. Kuroe, M. Fukushima, Y. Nakai, et al., Impaired β -cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. Diabetes Research and Clinical Practice 59:71-77, 2003
8. A. Taniguchi, F. Nishimura, Y. Nakai, et al., Porphyromonas gingivalis infection is associated with carotid atherosclerosis in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 52:142-145, 2003
9. T. Okumura, A. Taniguchi, Y. Nakai, et al.,

Relationship of regional adiposity to serum leptin level in nonobese Japanese type 2 diabetic male patients. Diabetes Metab 29:15-18, 2003

10. H. Suzuki, T. Matsuura, Y. Nakai, et al., Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia. Diabetes Care 26:1211-1215, 2003
11. Y. Nakai, H. Hosoda, K. Nin, et al., Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 149:R1-R3, 2003
12. S. Nagasaka, A. Taniguchi, Y. Nakai, et al., Effect of glimepiride on serum adiponectin level in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 26:2215-2216, 2003
13. K. Tokuyama, H. Tanaka, Y. Nakai, et al., Effect of exercise on insulin independent glucose uptake, Exercise, Nutrition and Environmental Stress. Volume2: International Sports Science Network Forum Nagano, 2001. edited by H. Nose, Cooper Publishing Group, LLC, Traverse City, MI, USA, pp.197-222, 2003
14. A. Taniguchi, M. Fukushima, Y. Nakai, et al., Platelet count is independently associated with insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Metabolism 52:1246-1249, 2003
15. T. Yatagai, S. Nagasaka, Y. Nakai, et al., Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 52:1274-1278, 2003
16. S. Nagasaka, A. Taniguchi, Y. Nakai, et al., Glimepiride and serum adiponectin level in type 2 diabetic subjects; Response to Yoshioka, Yoshida and Yoshikawa. Diabetes Care 26:3361, 2003

学会発表

1. Y. Nakai, Plasma concentrations of ghrelin during glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa, International Society of Psychoneuroendocrinology 33rd Annual Meeting, Pisa, Italy, 2003.3.24-25
2. T. Yatagai, S. Nagasaka, Y. Nakai, et al., Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men

- with type 2 diabetes mellitus, 63rd Scientific Sessions, American Diabetes Association, New Orleans, U.S.A., 2003.6.13-17
3. Y. Nakai, H. Hosoda, K. Nin, et al., Plasma Concentrations of Active Form of Ghrelin during Glucose Tolerance Test in Patients with Anorexia Nervosa, 85th Annual Meeting of the American Endocrine Society, Philadelphia, U.S.A., 2003.6.19-22
 4. Y. Nakai, T. Okumura, A. Taniguchi, et al., Prevalence of periodontal bacterial infection in nonobese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria, 18th IDF Congress, Paris, France, 2003.8.24-29
 5. Y. Nakai, Epidemiology of eating disorders in Kyoto, Japan: Studies in 1982, 1992 and 2002, European Council of Eating Disorders Meeting, Budapest, 2003, Budapest, Hungary, 2003.9.10-12
 6. 中井義勝、女子大学生を対象とした摂食障害の過去20年間における実態調査, 第6回日本摂食障害研究会, 新潟, 2003.1.24
 7. 中井義勝、西勇一、細川雅也他、ヘモグロビンA1Cが高値を示した神経性食欲不振症の一例, 第35回日本心身医学会近畿地方会, 神戸, 2003.2.8
 8. 中井義勝、女子大学生を対象とした摂食障害の過去20年間における実態調査, 第44回日本心身医学会総会, 沖縄, 2003.5.8-9
 9. 栗山源慎、東條克能、中井義勝、正常ラット下垂体前葉におけるCART peptideの検討, 第76回日本内分泌学会学術総会, 横浜, 2003.5.9-11
 10. 福島光夫、谷口中、中井義勝他、尿中アルブミン排泄に与える軽微な慢性炎症の影響, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 11. 谷田貝利光、長坂昌一郎、中井義勝他、2型糖尿病患者における低アディポネクチン血症と内臓肥満、インスリン抵抗性との関連, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 12. 西勇一、福島光夫、中井義勝他、日本人IFGにおけるインスリン分泌能とインスリン抵抗性の検討, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24 小倉雅仁、谷口中、中井義勝他、インスリン抵抗性と血清レプチン, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 13. 藤田義人、福島光夫、中井義勝他、糖尿病患者における振動覚評価の有用性: C64 定量音叉計と振動感覚計(TM-31)による検討, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 14. 奥村裕英、塚本泰彦、中井義勝他、SU剤2次投与無効と思われる2型糖尿病に対する眠前インスリン療法の有用性, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 15. 任和子、谷口中、中井義勝他、糖尿病合併症と心理社会的ストレスの関連, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 16. 岩本義博、西村英紀、中井義勝他、P.gingivalis感染は2型糖尿病患者の初期頸動脈肥厚に關与する, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 17. 村上孝作、谷口中、中井義勝他、2型糖尿病における骨代謝とIL-6の検討, 第46回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2003.5.22-24
 18. 任和子、谷口中、中井義勝他、糖尿病合併症と社会心理的ストレスの関連, 第18回日本糖尿病合併症学会, 京都, 2003.10.10-12
 19. 岩本義博、西村英紀、中井義勝他、P.gingivalis感染は2型糖尿病患者の初期頸動脈肥厚に關与する, 第18回日本糖尿病合併症学会, 京都, 2003.10.10-12
 20. 吉岡郁子、有島友美、中井義勝他、2型糖尿病における歯周病菌の血清抗体価について, 第18回日本糖尿病合併症学会, 京都, 2003.10.10-12
 21. 有島友美、吉岡郁子、中井義勝他、糖尿病患者における口腔内カンジダ保有率について, 第18回日本糖尿病合併症学会, 京都, 2003.10.10-12
 22. 小倉雅仁、谷口中、中井義勝他、アンケートによる糖尿病神経障害の診断, 第18回日本糖尿病合併症学会, 京都, 2003.10.10-12
 23. 鈴木春彦、福島光夫、中井義勝他、耐糖能異常群の亜分類と微量アルブミン尿との関係, 第18回日本糖尿病合併症学会, 京都, 2003.10.10-12
 24. 鈴木聡史、福田一仁、中井義勝他、高尿酸血症を伴い両側尿管結石を合併した高度単純性肥満症の1例, 第172回日本内科学会近畿地方会, 和歌山, 2003.12.20