

図3 肥満発症前(12 W)よりレプチン抵抗性をヒスタミン H1 receptor 欠損マウスは有する

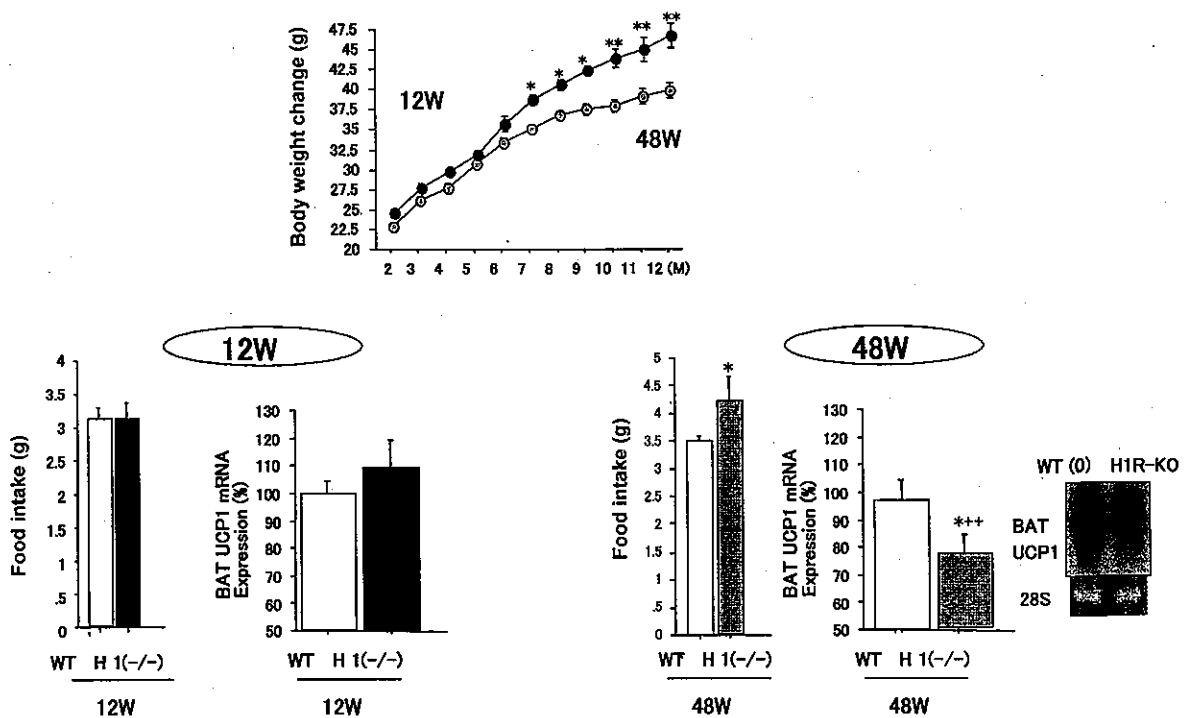


図4 ヒスタミン H1 receptor 欠損マウスは加齢性に摂食量の増加とエネルギー消費系の低下を認め、エネルギー代謝のバランスが乱れ、肥満を呈する

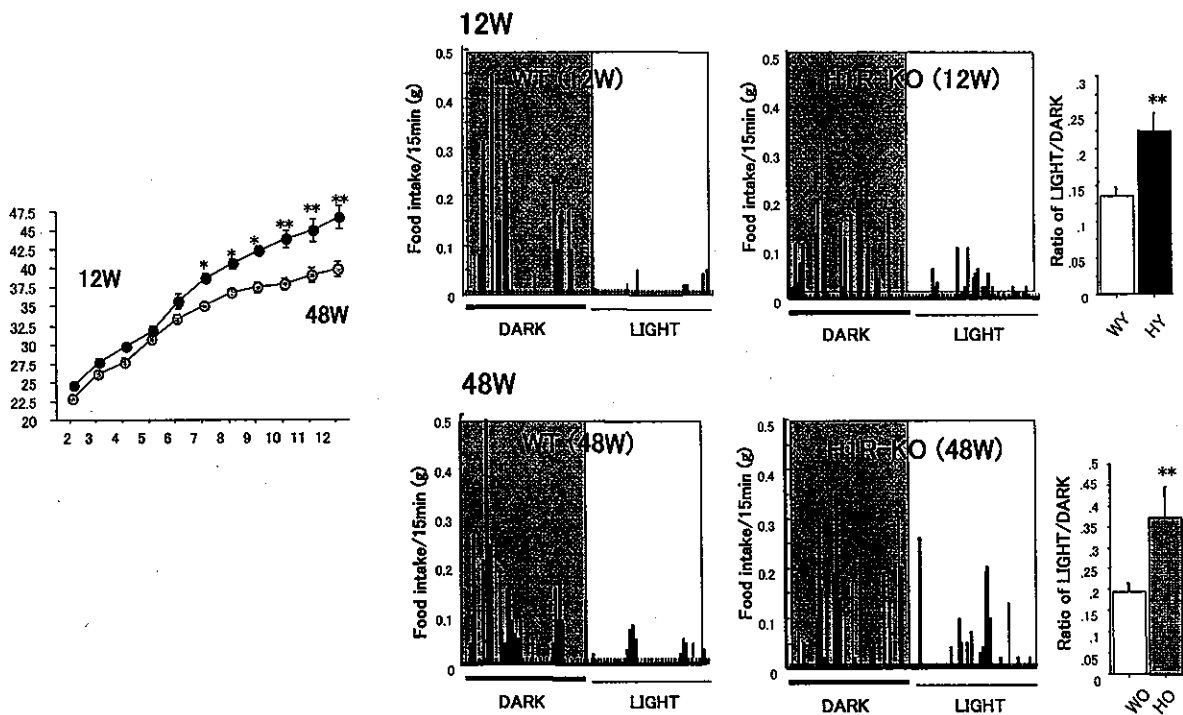


図5 肥満発症前(12W)より摂食リズムの異常をヒスタミン H1 レセプター欠損マウスは認める

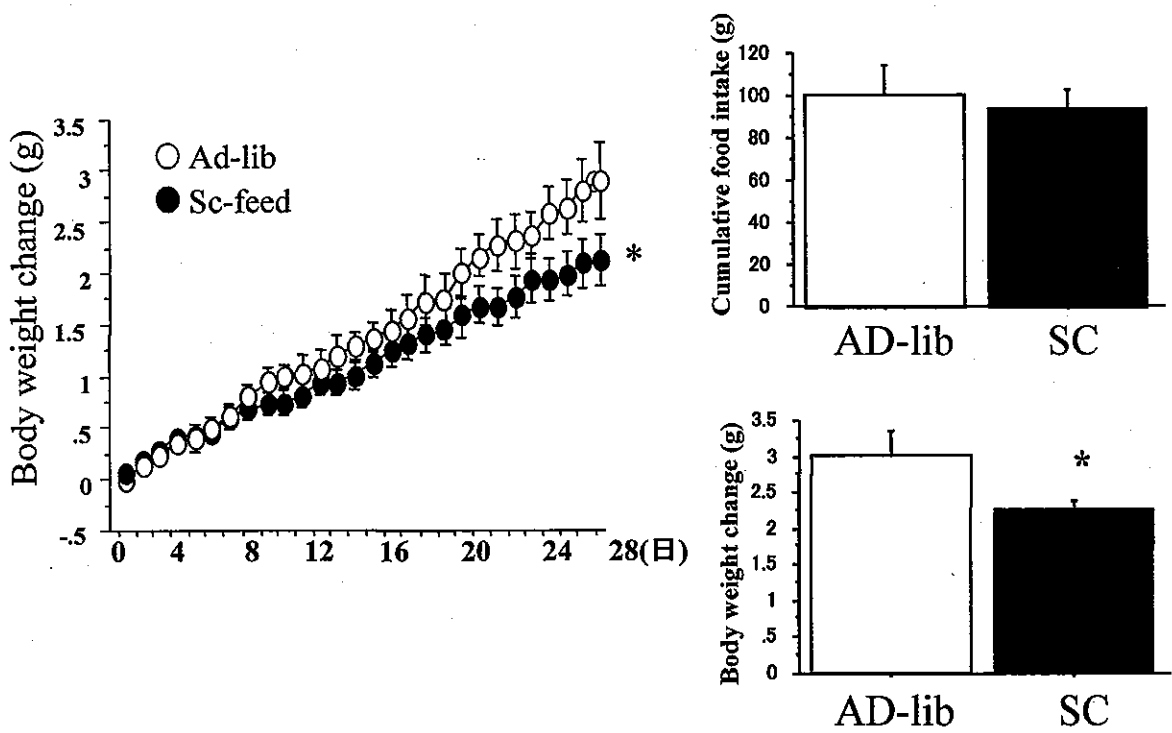
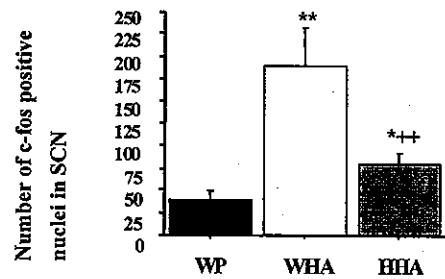
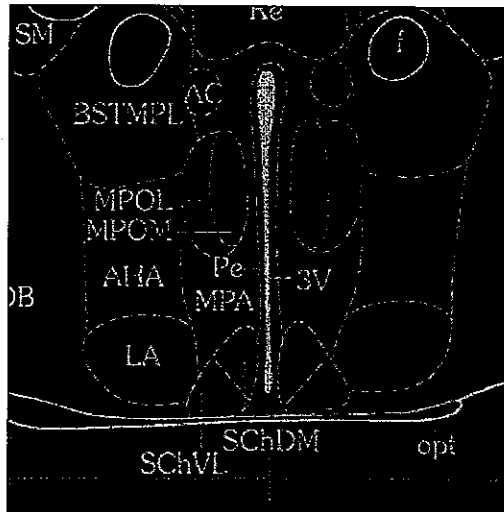


図6 Scheduled Feeding は H1 レセプター欠損マウスの体重増加抑制の改善効果を持つ



Masaki T et al Diabetes. 2004

図7 Histamine signaling 伝達障害にともなう視交叉上核における神経活動の低下

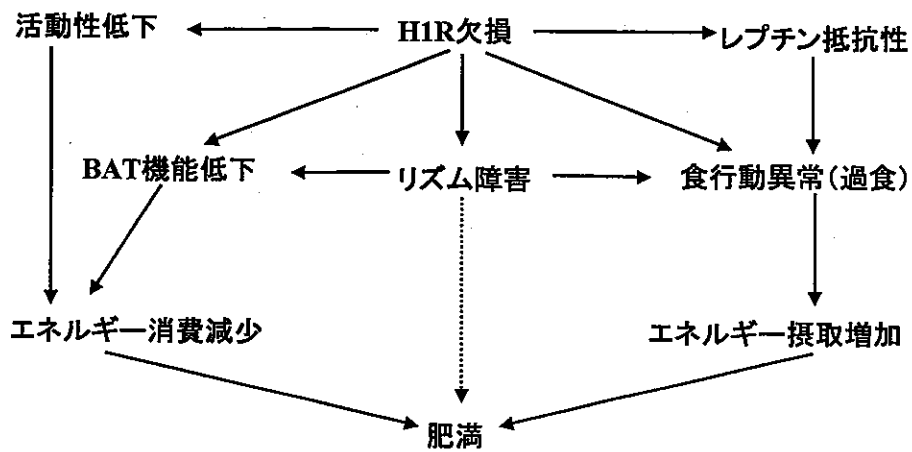


図8 神経ヒスタミン H1 受容体欠損による肥満発症

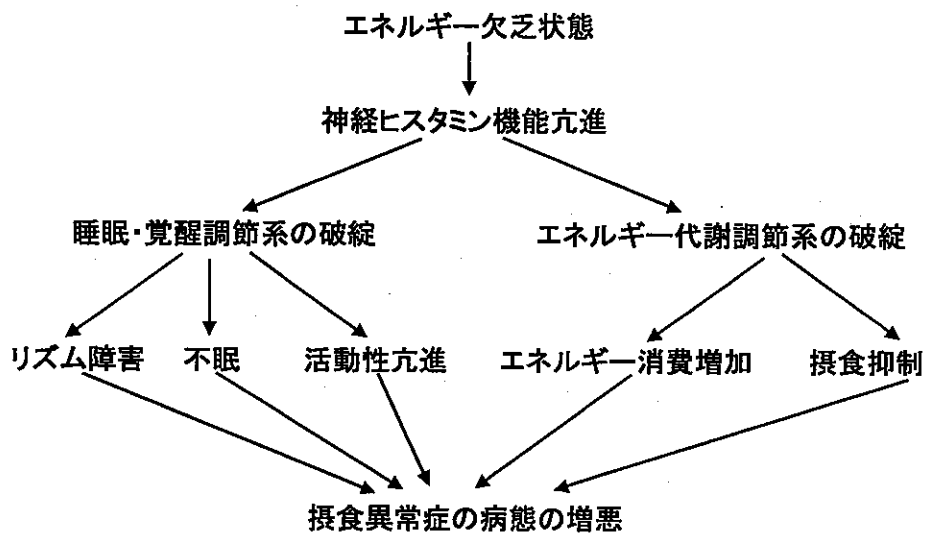


図9 エネルギー欠乏下の神経ヒスタミン機能と摂食異常症

## 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部 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。NMU-KO では視床下部のCRHやPOMCなどの摂食抑制性の神経ペプチドの発現が低下しており、NPYやAGRPなどの摂食亢進性の神経ペプチドの発現は変化していなかった。一方で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、レプチンとレプチン受容体欠損のマウスやラットでNMUは摂食を抑制する。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経路を介したものであることが確認された。

### 研究目的

近年のライフスタイルの変化に伴い、肥満症を呈する人の数は増加の一途をたどっており、重大な社会問題となっている。肥満症は生活習慣病を引き起こす主要な原因のひとつであり、耐糖能障害や高脂血症、脂肪肝や冠動脈疾患などの成因と深く関わっている。肥満症の病因としては、遺伝的因子や環境因子によるものなど様々であるが未だ不明な点が多い。このような背景のもと肥満症発症メカニズムは大変注目され、最近までにさまざまな神経ペプチドの関与が報告されてきた。

ニューロメジンU (Neuromedin U、以下NMU)は、1985年南野(現・国立循環器病センター)らにより子宮筋収縮アッセイを用いて、ブタの脊髄から単離された神経ペプチドである。その後、ヒトやラットなどの多くの動物種からも同定されたが、その受容体および生理作用の詳細については長い間不明であった。

2000年に我々のグループを含む、世界各国の複数の研究グループにより、オーファンG蛋白共役型受容体であったFM-3、FM-4に対する内因性リガンドがNMUであることが同定されたのを機にNMUの機能の解析がすすめられており、我々の研究グループではこれまでに、ニューロメジンUが摂食抑制作用に加え、エネルギー代謝亢進作用を有することを明らかにしてきた。

今回われわれは、食欲・エネルギー代謝調節作用におけるNMUの役割を探るために、NMU欠損マウス(NMU-KOマウス)を作成し、その表現型を解析した。

### 研究方法

- ① NMU-KOマウスと野生型マウスの摂食量を測定した。
- ② NMU-KOマウスと野生型マウスの体重変化を測定し、体組成をDEXA (dual energy X-ray absorptiometry)を使って解析した。
- ③ NMU-KOマウスの血液を採取し、血糖、脂質濃度、インスリン、レプチン濃度を測定した。
- ④ NMU-KOマウスの運動量、体温、酸素消費量を測定した。
- ⑤ 筋組織におけるUCPの発現をノーザンブロットで、視床下部における摂食関連ペプチドの変化をin situ ハイブリダイゼーションで調べた。
- ⑥ レプチン系の欠損マウス、ラットにおけるNMUの摂食抑制作用を調べた。

### 研究結果

我々はNMU欠損マウス(NMU-KOマウス)を作製し、これが肥満を呈することを見いだした(図1a)。体重曲線ではワイルドマウスと比べ約4週齢から有意な体重の増加を認め、32週齢ではワイルドマウスに比べ約35%の体重の増加を認めた(図1b)。DEXA (dual energy X-ray absorptiometry)解析においてNMU-KOマウスでは著明に脂肪量が増加していることが判明した。組織学的解析においては脂肪細胞の増加並びに脂肪肝を認め、血液学的解析では抗インスリン血症、遅発性高血糖、抗レプチン血症、高脂血症を認めた。

通常、生体内においては摂食量とエネルギー消費量のバランスが保たれているが、このバランスが崩れた状態になると肥満症を呈する。そこで、NMU-KO マウスの肥満の原因をさぐるために、まず、摂食量について解析した。NMU-KO マウスはワイルドマウスに比べ、明期および暗期での摂食量が増加していた。通常、マウスは覚醒している暗期に摂食量が多く、明期には摂食量が少ないという摂食行動の日内リズムを示すが、NMU-KO マウスでは暗期・明期共に摂食量が多く、ヒトにおける「だらだら食い」の兆候を示した。また、摂食量をワイルドマウスとあわせた pair-fed 実験を行うと、pair-fed した NMU-KO マウスにおいてもワイルドマウスに比べ有意に体重が増加している。これらのデータは NMU-KO マウスの肥満原因は過食のみではないことを示唆している。また、興味深い事に NMU-KO マウスでは摂食リズムの乱れがみられる。

次に NMU-KO マウスとワイルドマウスのエネルギー消費について解析した。NMU-KO マウスではワイルドマウスに比べ運動量・酸素消費量が減少し、体温が低下していた。UCP (uncoupling protein) は交感神経系を介して熱産生やエネルギー消費に関与していることが知られている。そこで、我々は末梢でのエネルギー消費系の指標として褐色脂肪における UCP1 並びに骨格筋における UCP3 の遺伝子発現を NMU-KO マウスとワイルドマウスで解析した。NMU-KO マウスにおいて、UCP1 mRNA は約 45% に、UCP3 mRNA は約 64% に低下していた。更に UCP の機能に関連して、寒冷ストレス(4℃、1時間)後の熱産生を調べたところ、ワイルドマウスでは約1時間後には実験前の体温に戻ったが、NMU-KO マウスでは1時間半後まで実験前の体温に戻らず、NMU-KO マウスでは熱産生機構が低下していることが明らかとなった。

エネルギー代謝調節機構は様々な摂食関連ペプチドが複雑に作用し合って調節されていることが知られている。前述したように NMU 神経細胞は視床下部弓上核に存在し、NMU2R は視床下部室傍核に存在している。この NMU 神経細胞の局在と投射は他の摂食関連ペプチドの構成する神経ネットワークと類似している。そこで、NMU とエネルギー代謝調節機構との関連を調べるために NMU-KO マウスでの摂食関連ペプチドの遺伝子発現を in situ hybridization にて解析した。NMU-KO マウスでは摂食抑制物質である CRH (corticotropin-releasing hormone) 並びに POMC (pro-opiomelanocortin) の mRNA が減少しており、対照的に摂食亢進物質である NPY (neuropeptide Y) や AGRP (agouti-related protein) の mRNA には変化が認められなかった。よってこれらの摂食抑制物質の低下が NMU-KO マウスの過食やエネルギー消費の減少に関与

していることが示唆された。次に、NMU をラット脳室内に投与したところ、CRH mRNA は増加したが、意外にも POMC mRNA に変化は認めなかった。更にニューロメジン U を脳室内に投与後、神経活動の上昇の変化を Fos 蛋白質の発現にて解析したところ、Fos 蛋白質陽性細胞は CRH 神経細胞とは共存を認めたが、POMC 神経細胞すなわち  $\alpha$ -MSH 神経細胞との共存は認めなかった。また、CRH 欠損マウス(CRH-KO マウス)への NMU 投与にても摂食抑制効果やエネルギー代謝亢進作用は認められなかった。以上から NMU の情報伝達機構の主なターゲットは CRH であり、NMU-KO マウスの POMC mRNA の低下は二次的なものであると考えられた。

多くの摂食関連物質は脂肪細胞由来のレプチンにより制御されていることが知られている。NMU 神経細胞とレプチン受容体は共に摂食行動を司る視床下部弓状核に存在し、NMU mRNA は 48 時間絶食群では自由摂食群に比べ有意に減少する。また、レプチン欠損により過食と肥満をきたす ob/ob マウスにおいても、NMU mRNA はワイルドマウスに比べ有意に減少していた。このように NMU はレプチンによる制御を受けている可能性が示されていたが、その関連について明らかな見解は得られていなかった。

そこで、我々は NMU とレプチンとの相互関連について調べた。まず、ラット脳室内にレプチン (1  $\mu$ g) を投与し、NMU の遺伝子発現への直接的な作用について検討した。その結果、レプチン投与により、視床下部弓状核での NMU mRNA 量に変化は認められなかった。一方、同じ実験においてレプチンの下流であることが知られている CRH、POMC の mRNA は、レプチン投与群で生理食塩水投与群に比べ明らかに増加していることが判明した。更にレプチン 脳室内投与による神経活動の上昇の変化を Fos 蛋白質の発現で調べたところ Fos 蛋白質陽性細胞は NMU 神経細胞とは共存していないことが判明した。加えてレプチン 受容体と NMU 神経細胞とも共存していないことも判明した。以上から我々は NMU がレプチンの直接的なターゲットではないと判断した。また、NMU-KO とワイルドマウスの腹腔内にレプチンを連続5日間投与したところ、ワイルドマウス、NMU-KO とも同程度の体重の減少を認めた。このデータは NMU がエネルギー代謝調節系においてレプチンとは独立した経路で作用することを示唆している。

#### 考察

以上から、NMU-KO マウスは「過食」と共に「エネルギー消費の減少」により肥満を呈する。NMU は内因性摂食抑制並びにエネルギー消費亢進作用を有する物質であり、その摂食抑制作用はレプチン経路とは別経路によること

が明らかとなった。最近、エネルギー代謝調節機構は他の様々な機能との関連が報告されつつあるが、NMU はエネルギー代謝機構のみならず、サーカディアン・リズムの調節やストレス行動と関わっており、NMU の機能解析を通じて、エネルギー代謝調節機構と生体内リズム調節機構との相互作用の解明が期待される(図2)。

### 結論

NMU は内因性の摂食抑制神経ペプチドとして、レプチンとは異なるシグナル系で作用していることが明らかになった。

### 健康危険情報

特になし。

### 研究発表

#### 論文発表

1. Hanada, R., H. Teranishi, et al. (2004). "Neuromedin U has a novel anorexigenic effect independent of the leptin signaling pathway." *Nat Med* 10(10): 1067-73.
2. Kaiya, H., I. Sakata, et al. (2004). "Structural determination and histochemical localization of ghrelin in the red-eared slider turtle, *Trachemys scripta elegans*." *Gen Comp Endocrinol* 138(1): 50-7.
3. Kanamoto, N., T. Akamizu, et al. (2004). "Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene." *Endocrinology* 145(9): 4144-53.
4. Kojima, M., H. Hosoda, et al. (2004). "Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(4): 517-30.
5. Moriyama, M., H. Furue, et al. (2004). "Presynaptic modulation by neuromedin U of sensory synaptic transmission in rat spinal dorsal horn neurones." *J Physiol* 559(Pt 3): 707-13.
6. Nakahara, K., M. Kojima, et al. (2004). "Neuromedin U is involved in nociceptive reflexes and adaptation to environmental stimuli in mice." *Biochem Biophys Res Commun* 323(2): 615-20.
7. Nakahara, K., R. Hanada, et al. (2004). "The gut-brain peptide neuromedin U is involved in the mammalian circadian oscillator system." *Biochem Biophys Res Commun* 318(1): 156-61.
8. Shibata, K., H. Hosoda, et al. (2004). "Regulation of

ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus." *Peptides* 25(2): 279-87.

9. Sugino, T., Y. Hasegawa, et al. (2004). "Effects of ghrelin on food intake and neuroendocrine function in sheep." *Anim Reprod Sci* 82-83: 183-94.
10. Teranishi, H., Y. Muneoka, et al. (2004). "Isolation and characterization of four VIP-related peptides from red-bellied newt, *Cynops pyrrhogaster*." *Regul Pept* 123(1-3): 173-9.
11. Yabuki, A., T. Ojima, et al. (2004). "Characterization and species differences in gastric ghrelin cells from mice, rats and hamsters." *J Anat* 205(3): 239-46.

### 学会発表

1. 花田礼子、寺西仁志、伊達紫、村上昇、芹野良太、上田陽一、中里雅光、吉松博信、寒川賢治、児島将康 ニューロメジン U の摂食抑制機構の解明、第77回日本内分泌学会学術総会、2004年、京都
2. 西芳寛、福江善彦、佐藤貴弘、細田洋司、寒川賢治、児島将康 中鎖脂肪酸によるグレリンのアシル化調節に関する検討、第77回日本内分泌学会学術総会、2004年、京都
3. 寺西仁志、大楠英子、福嶋信広、森山麻衣子、花田礼子、福江善彦、佐藤貴弘 イモリから単離された新規VIP関連ペプチドの遺伝子クローニングとその発現、第77回日本生化学会大会、2004年、横浜
4. Hanada, R., Teranishi, H., Ueta, Y., Kangawa, K and Kojima, M, Neuromedin U is required for the regulation of energy homeostasis independent of the leptin action. 12th International congress of Endocrinology, 2004, Lisbon (Portugal)
5. Nishi, Y., Hosoda, H., Hanada, R., Kangawa, K and Kojima, M, Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl-modification of ghrelin. 12th International congress of Endocrinology, 2004, Lisbon (Portugal)

### 知的財産権の出願・登録状況

- 1, 特許出願  
グレリンの生理学的機能のレギュレーター  
国内出願番号: 特願2004-171245  
提出; 平成16年8月9日  
海外用PCT出願  
出願番号: PCT/JP2004/015413

**a**



**b**

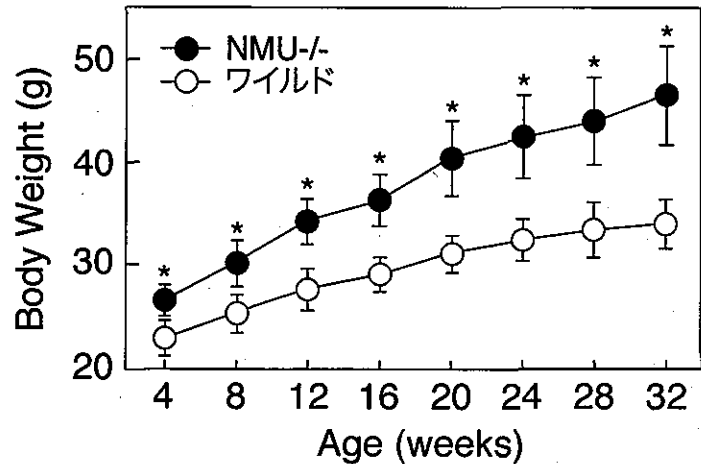


図1 ニューロメジンU欠損マウスとワイルドマウス (a)外見, (b) 体重曲線

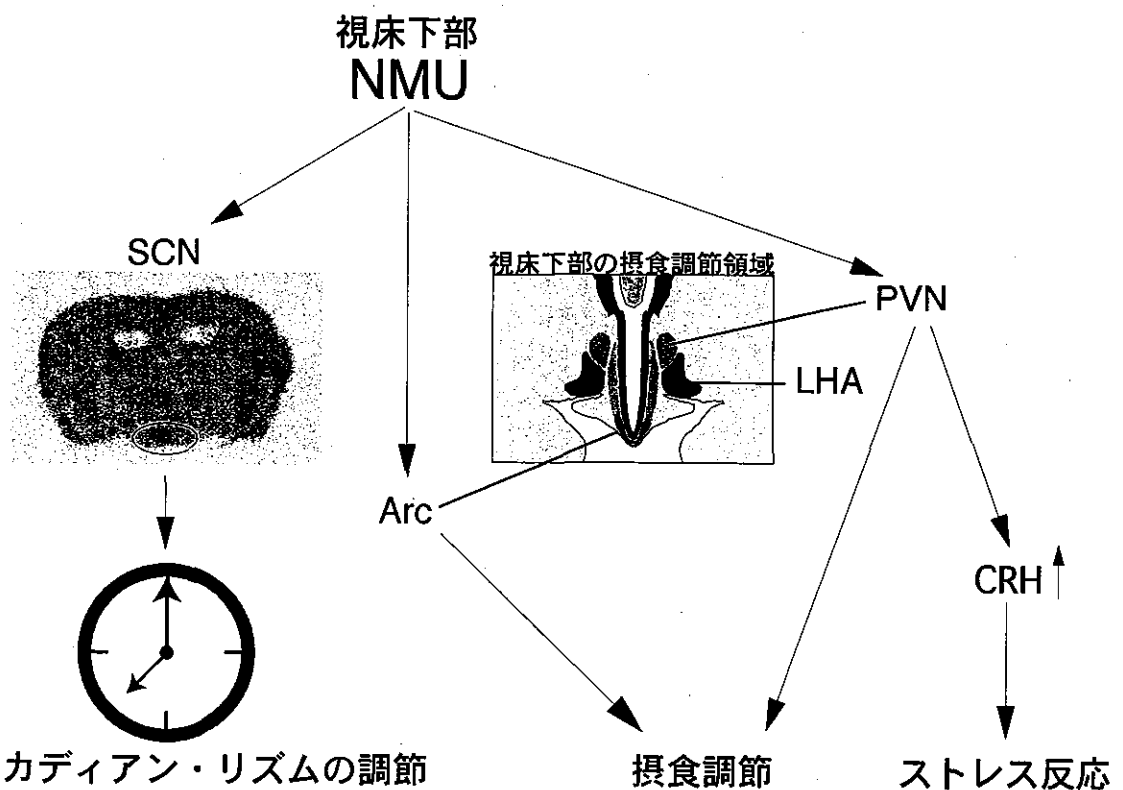


図2 視床下部におけるNMUの役割。SCN (Suprachiasmatic nucleus) : 視交叉上核、PVN (Paraventricular nucleus) : 室傍核、LHA (Lateral hypothalamic area) : 視床下部外側野、Arc (Arcuate nucleus) : 弓上核、CRH (Corticotropin-releasing hormone)。NMUは視床下部に多く存在していて、サーカディアン・リズムの調節や摂食調節作用がある。

## 肥満発症におけるアンジオテンシン受容体の病態生理的意義に関する研究

分担研究者 小川 佳宏 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野 教授  
菅波 孝祥 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野

**研究要旨** 1型アンジオテンシン受容体欠損マウス(AT1a-KO マウス)における高脂肪食誘導性肥満に対する抵抗性の分子機構を検討した。AT1a-KO マウスと対照マウスの間に明らかな摂食量の差はなかったが、AT1a-KO マウスでは、直腸温の上昇と尿中カテコラミン排泄の増加、酸素消費量の増加、褐色脂肪組織におけるUCP-1遺伝子発現の亢進などエネルギー代謝の亢進が認められた。培養条件下では、アンジオテンシンII(AII)は脂肪細胞分化に直接影響を及ぼさなかったが、AT1を介してIL-6やMCP-1などのアディポサイトカイン産生を誘導した。以上より、レプチン抵抗性肥満におけるエネルギー代謝調節にAIIが関与することが明らかになった。

### 研究目的

アンジオテンシンIIのエネルギー代謝調節作用の分子機構を明らかにするために、1型アンジオテンシン受容体欠損マウス(AT1a-KO)を用いて、高脂肪食負荷における摂食量とエネルギー代謝の変化を検討した。更に、培養脂肪細胞を用いてAIIの脂肪細胞分化とアディポサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。

### 研究方法

6週齢雄性AT1a-KOマウスと野生型C57BL/6マウスに8週間の通常食(脂質12%、3.57kcal/g)あるいは高脂肪食負荷(脂質60%、5.56kcal/g)により肥満の誘導を試みた。マウスの摂食量と体重の経時変化を検討し、交感神経活動とエネルギー代謝の指標として、直腸温、尿中カテコラミン排泄、酸素消費量、褐色脂肪組織におけるUCP-1遺伝子発現を検討した。更に、AT1a-KOマウスと野生型マウスより得られたマウス胎生線維芽細胞(MEF)と野生型マウスより得られた成熟脂肪細胞を用いて、AIIの脂肪細胞分化とアディポサイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)

実験に用いた動物に対しては、動物愛護上の配慮として、長時間にわたり強い苦痛をもたらす方法を適用する時には、しかるべき鎮痛、鎮痛剤、または麻酔剤を獣医学的に認められた方法を用い、あるいは適切な麻酔剤を用いて安楽死させた。

### 研究結果

#### 1. 摂餌量とエネルギー消費の変化(図1)

通常食において、AT1a-KOマウスは野生型マウスと比較して摂餌量の増加を認めたが、高脂肪食負荷時は両者の間に明らかな差を認めなかった。通常食と高脂肪食のいずれにおいてもAT1a-KOマウスの直腸温は、野生型マウスと比較して上昇していた。酸素消費量と褐色脂肪組織におけるUCP-1遺伝子発現は高脂肪食負荷時にAT1a-KOマウスにおいて野生型マウスと比較して有意に亢進していた。

#### 2. 脂肪細胞分化に対する影響(図2)

AT1a-KOマウスと野生型マウスより得られるMEFを用いた検討では、AIIの添加あるいは非添加にかかわらず同程度の中性脂肪蓄積が観察され、脂肪細胞分化に明らかな変化を認めなかった。

#### 3. アディポサイトカイン産生に対する影響

野生型マウスより得られた成熟脂肪細胞においてAIIはレプチンとアディポネクチン遺伝子発現には影響を与えなかったが、MCP-1やIL-6遺伝子発現を誘導し、これはAT1受容体拮抗薬によりほぼ完全に抑制された。

### 考察

アンジオテンシノーゲン欠損マウスでは、標準食と高脂肪食負荷時のいずれにおいても対照マウスと比較して、体重と脂肪組織重量の低下が報告されている。AT1a-KOマウスも野生型マウスと比較して、高脂肪食負荷時による体重、脂肪組織重量の増加が著しく抑制されるが、本研



究により、この少なくとも一部は交感神経活動の亢進によるエネルギー代謝亢進によることが示唆された。更に、AIIは脂肪細胞直接作用することにより、一部のアディポサイトカイン産生調節に関与するものの、脂肪細胞の増殖・分化には関与しないと考えられた。以上より、AIIのエネルギー代謝調節作用の大部分は、脂肪細胞に対する直接作用よりもむしろ他の臓器を介するものである可能性が示唆された。

### 結論

レニン・アンジオテンシン系によるエネルギー代謝調節の少なくとも一部に AT1a が関与することが明らかになり、肥満症における AT1a の病態生理的意義が示唆された。

### 参考文献

1. Massiera F, Bloch-Faura M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangue A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M: Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* 15:2727-2729, 2001.
2. Massiera F, Seydoux J, Geloën A, Quignard-Boulangue A, Turgban S, Saint-Marc P, Fukamizu A, Negrel R, Ailhaud G, Teboul M: Angiotensinogen-deficient mice exhibit impairment of diet-induced weight gain with alterations in adipose tissue development and locomotor activity. *Endocrinology* 142:5220-5225, 2001.
3. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft F: Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. *Hypertension* 40:609-611, 2002.
4. Cassis LA, English VL, Bharadwaj K, Boustany CM: Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. *Endocrinology* 145:169-174, 2004.

### 研究危険情報

なし

### 研究発表

#### 論文発表

1. Eleftheriou F, Takeda S, Ebihara K, Magre J, Patano N, Ae Kim C, Ogawa Y, Liu X, Ware SM, Craigen WJ, Robert JJ, Vinson C, Nakao K, Capeau J, Karsenty

G: Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 3258-3263, 2004.

2. Ebihara K, Kusakabe T, Masuzaki H, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, Miyanaga F, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K: Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 2360-2364, 2004.
3. Suganami E, Takagi H, Ohashi H, Suzuma K, Suzuma I, Oh H, Watanabe D, Ojima T, Suganami T, Fujio Y, Nakao K, Ogawa Y, Yoshimura N: Leptin stimulates ischemia-induced retinal neovascularization: possible role of vascular endothelial growth factor expressed in retinal endothelial cells. *Diabetes* 53: 2443-2448, 2004.
4. Satoh N, Naruse M, Usui T, Tagami T, Suganami T, Yamada K, Kuzuya H, Shimatsu A, Ogawa Y: Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 27: 2488-2490, 2004.
5. Suganami T, Mukoyama M, Mori K, Yokoi H, Koshikawa M, Sawai K, Hidaka S, Ebihara K, Tanaka T, Sugawara A, Kawachi H, Vinson C, Ogawa Y, Nakao K: Prevention and reversal of renal injury by leptin in a new mouse model of diabetic nephropathy. *FASEB J.* in press, 2004.

### 学会発表

1. 宮永史子、益崎裕章、海老原健、中所英樹、宮澤崇、田中智洋、日下部徹、小林望美、谷岡秀樹、泰江慎太郎、林達也、細田公則、小川佳宏、中尾一和 インスリンの分泌低下型糖尿病におけるレプチンの有用性 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会 2004.5.13-15, 東京
2. 日下部徹、海老原健、益崎裕章、中所英樹、宮永史子、宮澤崇、藤本宗也、田中智洋、富田努、小林望美、泰江慎太郎、谷岡秀樹、林達也、細田公則、井上元、小川佳宏、中尾一和 先天性全身性脂肪萎縮症における新しいセイピン遺伝子ホモ接合体変異の同定 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会 2004.5.13-15, 東京
3. 海老原健、日下部徹、益崎裕章、中所英樹、宮永史子、宮澤崇、藤本宗也、田中智洋、富田努、小林望美、泰江慎太郎、谷岡秀樹、林達也、細田公則、小

川佳宏、中尾一和 脂肪萎縮糖尿病におけるレプチンの長期治療効果 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会 2004.5.13-15, 東京

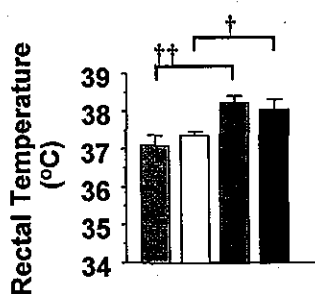
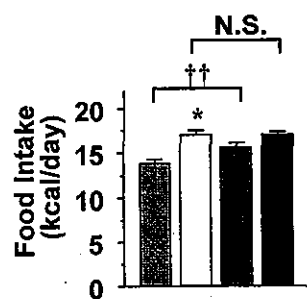
4. 竹田秀、海老原健、小川佳宏、中尾一和、竹内靖博、藤田敏郎、紫芝良昌、Gerard Karsenty 血中遊離レプチンの骨代謝に与える影響—レプチンあるいは可溶性レプチン受容体過剰発現マウスを用いた検討 第 77 回日本内分泌学会学術総会 2004.6.24-26, 京都
5. 日下部徹、海老原健、益崎裕章、中所英樹、宮永史子、宮澤崇、藤本宗也、田中智洋、富田努、小林望美、泰江慎太郎、谷岡秀樹、林達也、細田公則、小川佳宏、中尾一和 我が国の先天性全身性脂肪萎縮症における原因遺伝子の検討 第 77 回日本内分泌学会学術総会 2004.6.24-26, 京都
6. 日下部徹、海老原健、益崎裕章、中所英樹、宮永史子、宮澤崇、藤本宗也、田中智洋、富田努、小林望美、泰江慎太郎、谷岡秀樹、林達也、細田公則、小川佳宏、中尾一和 脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの長期治療効果 第 77 回日本内分泌学会学術総会 2004.6.24-26, 京都
7. 宮永史子、益崎裕章、海老原健、中所英樹、宮澤崇、

田中智洋、日下部徹、小林望美、谷岡秀樹、泰江慎太郎、林達也、細田公則、小川佳宏、中尾一和 インスリン分泌低下型糖尿病におけるレプチンの有用性 第 77 回日本内分泌学会学術総会 2004.6.24-26, 京都

8. Y. Ogawa, Pathophysiologic role of adipocytokines in cardiovascular diseases. The 7<sup>th</sup> Cardiovascular Genomics and Atherosclerosis Symposium (CGAS) 2004.11.12, Korea

知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

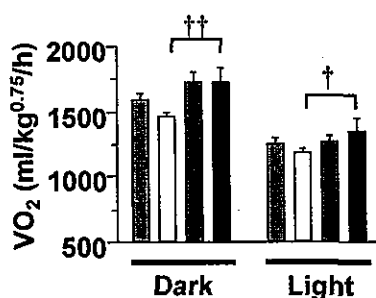
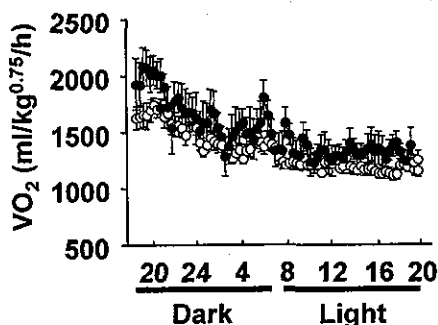
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



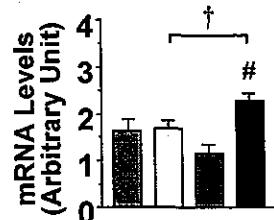
### 8-week treatment of HFD

■ WT; SD  
□ WT; HFD  
■ KO; SD  
■ KO; HFD

\* $P < 0.01$  vs. WT; SD  
# $P < 0.01$  vs. KO; SD  
† $P < 0.05$ , †† $P < 0.01$



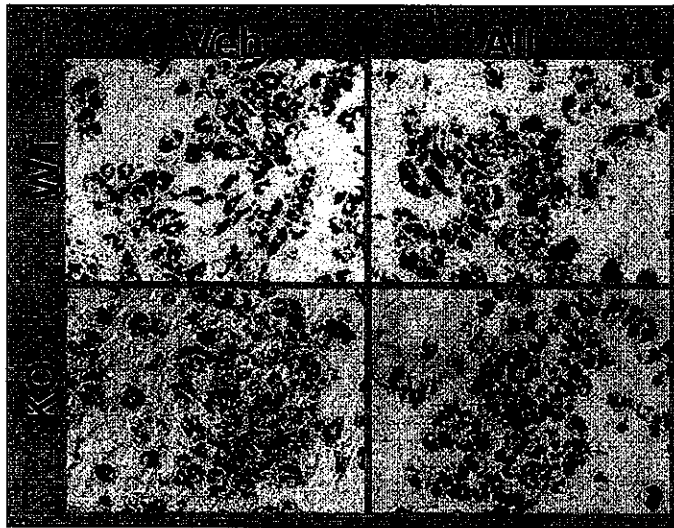
### UCP-1 (BAT)



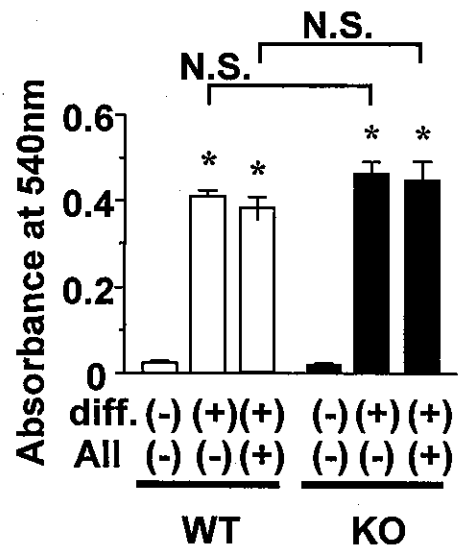
Real-time PCR

図1 摂食量とエネルギー代謝の変化

## Adipocyte differentiation of MEF from WT and AT1a KO mice



*Oil-Red O stain*  
x100



diff; MDI treatment  
All; All 100nM

\* $P < 0.01$  vs. each (-)

図2 脂肪細胞分化におけるAT1の機能的意義

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

神経性食欲不振症の摂食行動異常における CRF ファミリーペプチドの役割

主任研究者	芝崎 保	日本医科大学生理学第二	教授
	大島 久 幸	日本医科大学生理学第二	
	関野 あずさ	日本医科大学生理学第二	
	眞野 あすか	日本医科大学生理学第二	
	根本 崇 宏	日本医科大学生理学第二	

**研究要旨** 神経性食欲不振症 (AN) の発症・病態に corticotropin releasing factor (CRF) ファミリーペプチドが強く関与していると考えられているが、それらペプチドの受容体である CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体の AN における関与の詳細は不明である。そこで本研究では CRF ファミリーペプチド脳室内投与とストレスによる摂食抑制における CRF 受容体サブタイプの間接的関与について検討し、AN における両受容体の関与について考察した。CRF および urocortin (Ucn) 1 の脳室内投与による摂食抑制作用は CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である CRA1000 では阻止されず、CRF<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である antisauvagine-30 (AS-30) により阻止され、CRF ファミリーペプチドによる摂食抑制作用には CRF<sub>2</sub> 受容体が関与していることが明らかになった。CRF<sub>2</sub> 受容体作動薬である Ucn 2 および 3 の摂食抑制作用が自由摂食条件で認められた。一方、拘束ストレス、電撃ストレス、心理ストレスによる摂食抑制はいずれも CRA1000 投与や AS-30 投与により阻止された。ストレスによる摂食抑制には CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体の両受容体が関与していることから、心理ストレスが発症に関与していると考えられる AN での不食は両受容体を介して生じている可能性が示唆される。

**研究目的**

神経性食欲不振症 (AN) の発症の背景に持続的なストレスの関与が考えられる。AN 患者の脳脊髄液中ではストレス反応の伝達物質である corticotropin releasing factor (CRF) の濃度の上昇が報告されており、ラット脳室内への CRF 投与は、摂食量の減少、覚醒レベルの上昇や活動性の亢進など AN 患者の症状と類似した変化を呈する。近年、CRF ファミリーペプチドとして urocortin (Ucn) 1, 2, 3 が同定され、CRF<sub>1</sub> および CRF<sub>2</sub> 受容体への親和性が明らかになり、また、CRF<sub>1</sub> および CRF<sub>2</sub> 受容体への選択的拮抗薬が開発されてきた。本研究では AN の不食における CRF<sub>1</sub> および CRF<sub>2</sub> 受容体の関与様式を考察するために、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗薬と CRF<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を用い、CRF ファミリーペプチド脳室内投与およびストレスによる摂食抑制における CRF 受容体サブタイプの間接的関与について検討した。

**研究方法**

実験 I. CRF ファミリーペプチドの脳室内投与による摂食抑制における CRF 受容体サブタイプの間接的関与

側脳室にカニューレを留置したウィスター系雄ラットに 24 時間絶食条件下あるいは自由摂食下で、CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の CRA1000、CRF<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の antisauvagine-30 (AS-30)、あるいは vehicle を投与した後、CRF、Ucn 1 を脳室内投与し、その後の摂食量を測定した。また、CRF<sub>2</sub> 受容体のアゴニストである Ucn 2 あるいは Ucn 3 を脳室内投与し、その後の摂食量を測定した。

実験 II. ストレスによる摂食抑制における CRF 受容体サブタイプの間接的関与

24 時間絶食したラットに AS-30、CRA1000 あるいは vehicle を投与した後、1 時間の拘束ストレス、あるいはコミュニケーションボックス内での電撃ストレスあるいは心理ストレス負荷を行い、ストレス終了より 1 時間の摂食量を測定した。

**研究結果**

実験 I. CRF ファミリーペプチドの脳室内投与による摂食抑制における CRF 受容体サブタイプの間接的関与  
CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である CRA1000 は、絶食下での

CRF あるいは Ucn 1 脳室内投与による摂食抑制作用を阻止しなかった(図1、2)。さらに CRA1000 は自由摂食下における CRF 脳室内投与による摂食抑制作用を阻止しなかった(図3)。これに対し、CRF<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である AS-30 は CRF 投与による摂食抑制を阻止した(図4)。CRF<sub>2</sub> 受容体のアゴニストである Ucn 2 あるいは Ucn 3 の絶食下での脳室内投与は摂食に対し変化を与えなかったが(図5)、自由摂食条件下では Ucn 2、3 ともに有意な摂食抑制作用を示した(図6)。

#### 実験Ⅱ. ストレスによる摂食抑制における CRF 受容体サブタイプの関与

5 μg 以上の AS-30 の投与により拘束ストレスによる摂食抑制が有意に阻止された(図7)。さらに、CRA1000 と AS-30 を同時に投与することにより、摂食抑制阻止効果が増強されるか検討したところ、両拮抗薬の同時投与では AS-30 (20 μg) あるいは、CRA1000 (10mg/kg) の単独投与で認められた以上の抑制阻止効果は見られず、両拮抗薬の効果に相加性は認められなかった(図8)。次にコミュニケーションボックスを用いた電撃ストレスと心理ストレスによる摂食抑制に対する CRF<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 AS-30 の効果を検討したところ、電撃ストレスや心理ストレスによる摂食抑制も AS-30 により阻止された(図9)。

#### 考察

CRF あるいは Ucn 1 による摂食抑制は CRF<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である CRA1000 では阻止されず、CRF<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である AS-30 により阻止されたことから、CRF ペプチドファミリー投与による摂食抑制には CRF<sub>1</sub> 受容体は関与せず、CRF<sub>2</sub> 受容体が重要な役割を担うことが示唆された。CRF<sub>2</sub> 受容体のアゴニストである Ucn 2 あるいは Ucn 3 による摂食抑制作用は絶食条件下の実験では認められなかったが、自由摂食条件下では明らかに認められた。これは Ucn 2 あるいは Ucn 3 の摂食抑制作用は、CRF よりも弱いことによると考えられた(1)。

拘束ストレスによる摂食抑制に CRF<sub>1</sub> 受容体が関与していることは既に報告されている(2)。本研究により拘束ストレスだけでなく電撃ストレスやコミュニケーションボックスにおける心理ストレスによる摂食抑制に CRF<sub>2</sub> 受容体も関与していることが示唆され、ストレスによる摂食抑制には CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体の両受容体サブタイプが関与していると考えられる。しかしながら、CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体の両方の拮抗薬を投与することによる摂食抑制阻止効果の相加性は認められなかった。ストレス下では CRF ファミリーペプチドが脳内の複数の相互に情報伝達を示す部位の CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体に作用して摂食行動に

影響を与えていると考えられる。これらの実験結果から、心理ストレスが発症に関与していると考えられる AN では CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体の両者がその病態に関与していると推測される。

#### 結論

ストレスによる摂食抑制では CRF<sub>1</sub> と CRF<sub>2</sub> の両方の受容体が関与しているのに対し、CRF ファミリーペプチドによる摂食抑制作用では主に CRF<sub>2</sub> 受容体が重要な役割を担っていると考えられた。これらの実験結果から AN では CRF<sub>1</sub> 受容体と CRF<sub>2</sub> 受容体の両者がその病態に関与していると推測され、CRF 受容体拮抗薬は AN の病態を改善するための有効な治療薬となり得る可能性が考えられる。

#### 参考文献

1. Pellemounter MA, Joppa M, Ling N, Foster AC Behavioral and neuroendocrine effects of the selective CRF2 receptor agonists urocortin II and urocortin III. *Peptides*. 2004 25(4):659-66.
2. Hotta M, Shibasaki T, Arai K, Demura H. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 mediates emotional stress-induced inhibition of food intake and behavioral changes in rats. *Brain Res*. 1999 823(1-2):221-5.

#### 健康危険情報

特になし。

#### 研究発表

##### 論文発表

1. Sekino A, Ohata H, Mano-Otagiri A, Arai K, Shibasaki T. Both corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 are involved in stress-induced inhibition of food intake in rats. *Psychopharmacology* 2004 176(1):30-8.
2. Ohata H, Shibasaki T. Effects of urocortin 2 and 3 on motor activity and food intake in rats. *Peptides*. 2004 25(10):1703-9.

##### 学会発表

1. 芝崎 保、大島久幸、関野あずさ、眞野あすか、根本崇宏 CRF ファミリーペプチドから見た中枢性摂食異常症の神経内分泌学的病態 シンポジウム 第 31 回日本神経内分泌学会(弘前)
2. 眞野あすか、山内直子、関野あずさ、稲田詩乃、根本崇宏、大野英人、芝崎保 Urocortin2 の正中隆起における免疫活性について 第 31 回日本神経内

泌学会(弘前)

3. 根本崇宏、関野あずさ、稲田詩乃、山内直子、眞野あすか、芝崎保 初代培養下垂体・副腎細胞における Urocortin 2 の分泌および発言の調節 第 31 回日本神経内分泌学会(弘前)
4. 関野あずさ、眞野あすか、稲田詩乃、根本崇宏、山内直子、芝崎保 雌ラットの性周期に伴う視床下部室傍核および扁桃体中心核の corticotropin-releasing factor(CRF)mRNA 発現の変化 第 31 回日本神経内分泌学会(弘前)
5. 眞野あすか Urocortin2, 3 の中枢神経系及び末梢組織での分布と作用 第 77 回日本内分泌学会学術総会(京都)

6. 関野あずさ、山内直子、眞野あすか、大野英人、加藤郁夫、矢内原千鶴子、芝崎保 Urocortin 2(Ucn2) 及び Ucn 3 の radioimmunoassay(RIA)の確立およびそれらの血中濃度 第 77 回日本内分泌学会学術総会(京都)
7. 根本崇宏、眞野あすか、稲田詩乃、関野あずさ、山内直子、芝崎保 PC12 細胞における CRF ファミリーペプチドの作用 第 77 回日本内分泌学会学術総会(京都)

知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)  
なし

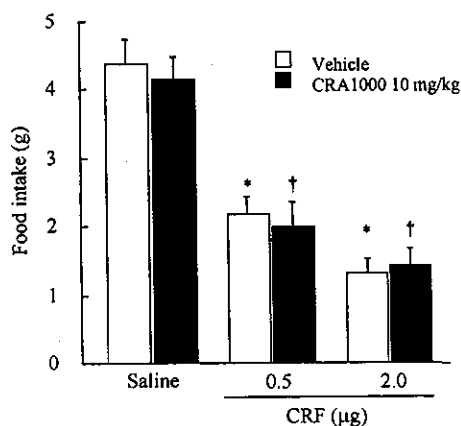


図1 絶食条件下での CRF による摂食抑制に対する CRA1000 の効果

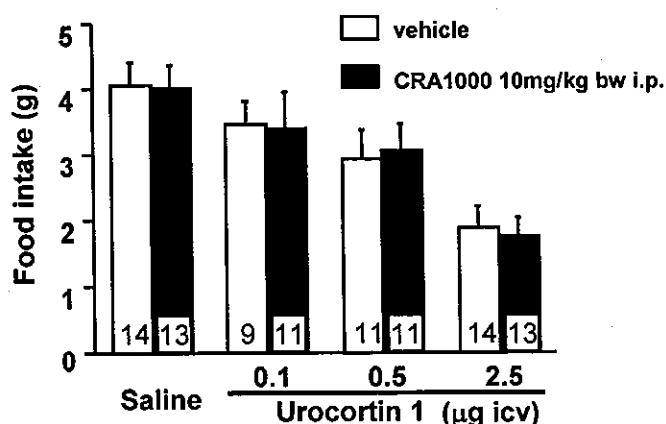


図2 絶食条件下での Ucn 1 による摂食抑制に対する CRA1000 の効果

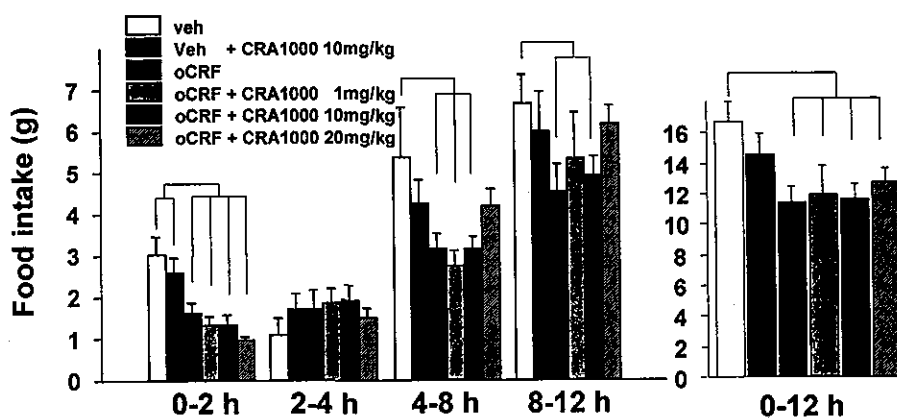


図3 自由摂食条件下での CRF による摂食抑制に対する CRA1000 の効果

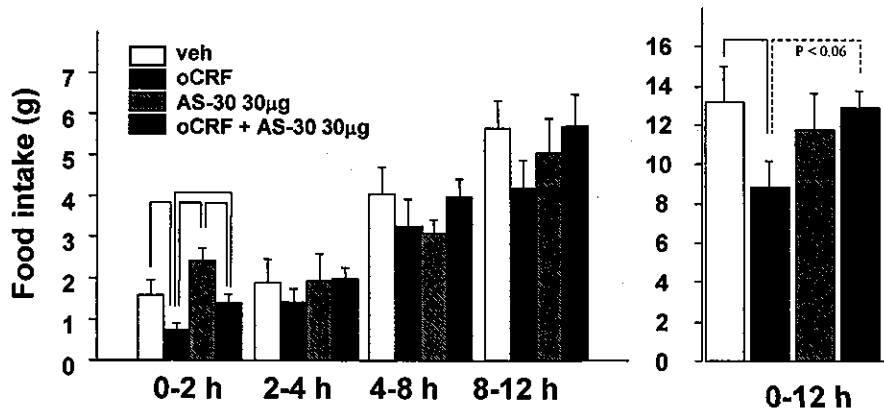


図4 自由摂食条件下での CRF による摂食抑制に対する AS-30 の効果

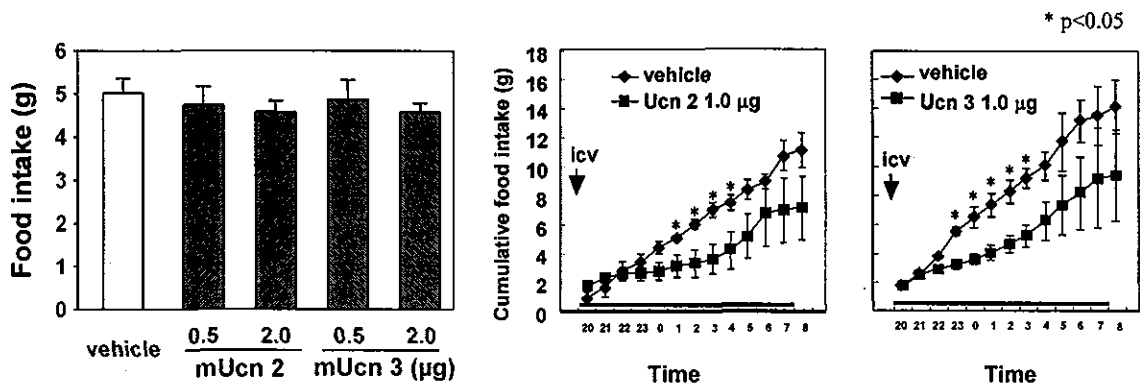


図5 絶食条件下での Ucn 2,3 脳室内投与による摂食量への影響

図6 自由摂食条件下での Ucn 2,3 脳室内投与による摂食量への影響

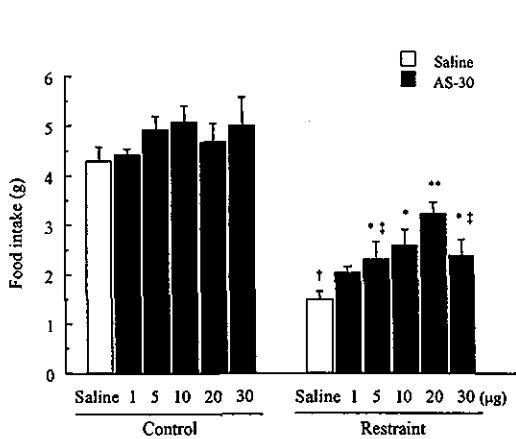


図7 拘束ストレスによる摂食抑制に対する AS-30 の効果

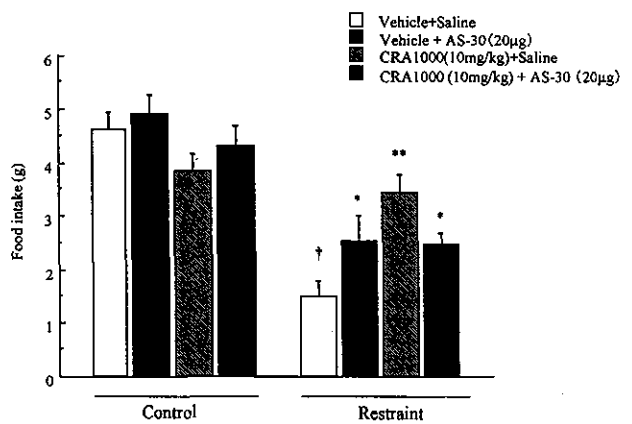


図8 拘束ストレスによる摂食抑制に対する CRA1000 と AS-30 の効果

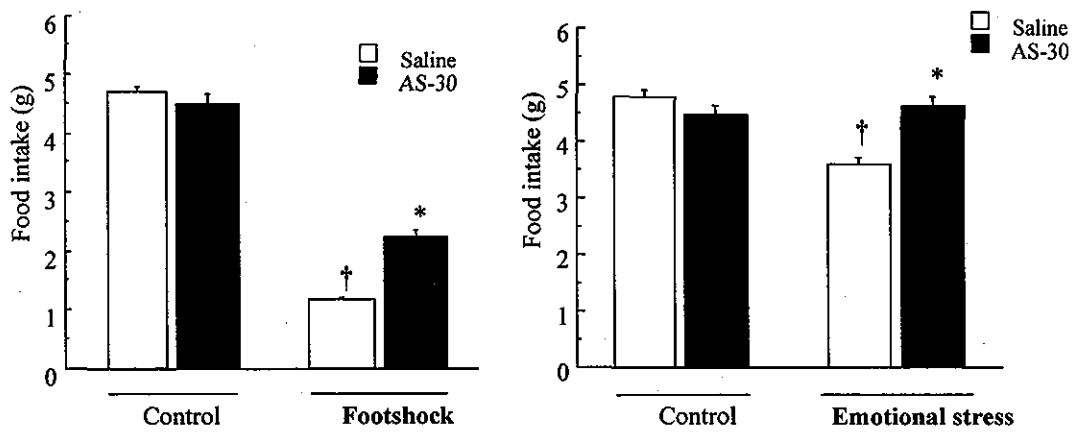


図9 電撃ストレス、心理ストレスによる摂食抑制に対するAS-30の効果



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

神経性食欲不振症の死因と心機能について

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** 心臓死は神経性食欲不振症(AN)の死因中最も頻度が高い。そこで、AN患者と健常やせ女性を対象に心室細動成立の危険因子である心室細動気質、心室性不整脈、心自律神経機能を検討した。

心室細動気質について AN群は健常群に比しQT時間は有意に長かった。また心室遅延電位はAN群の3名で陽性であった。一方、心室性不整脈については心室性期外収縮の頻度はAN群と健常群で有意の差はなかった。

心自律神経機能を検討したところ、副交感神経機能の指標とされるHFと交感神経機能の指標とされるLF/HFいずれもAN群と健常群で有意差がなかった。しかし、AN群の心拍数は健常群と異なり、自律神経以外の調節を受けていた。AN群では罹病期間とHFが負の相関、LF/HFが正の相関にあった。またQTcとLF/HFが正の相関にあった。

以上の結果から次のことが考えられる。ANの発病初期では副交感神経機能が亢進して徐脈をきたす。これはるいそう状態への適応反応といえる。しかし、罹病期間が長期になると、交感神経機能が亢進し、結果としてQTc時間が延長する。これが心臓死につながると思われる。従って、長期罹患AN患者の心交感神経機能亢進を是正することが心臓死防止に役立つ可能性がある。

**研究目的**

当科を受診後4~10年経過した神経性食欲不振症(以下AN)137人の転帰調査をしたところ13人が身体合併症で病死していた。そのうち7人が心臓死であった。

心臓死でもっとも頻度の高い心室細動の成立機構には心室細動気質、心室性不整脈、心自律神経機能の3因子が互いに影響し合いながら関与していることが知られている。そこで、今回はAN患者を対象に、これら3因子について検討した。

**研究方法**

AN女性患者14名(AN患者群)とBMIが18.5kg/m<sup>2</sup>以下の健常女性13名(健常群)を対象とした。参加者全員からインフォームド・コンセントを得た。全員、薬剤の投与は受けていなかった。

心室細動気質は20分間の心電図からエラメディカル社のソフトを用いて心室遅延電位を測定した。またエラメディカル社のホルター心電計を用いてQT時間、補正QT時間(QTc)、QT dispersionを測定した。

心室性不整脈は24時間ホルター心電図から、心室性

期外収縮とポーズの頻度を測定した。

心自律神経機能は24時間ホルター心電図を記録し、エラメディカル社の心拍変動解析ソフトを用いて、スペクトル解析を行った。副交感神経機能を表現するとされる高周波数領域high frequency (HF)を0.15-0.40Hz、副交感神経を含む交感神経機能を表現するとされる低周波数領域low frequency (LF)を0.04-0.15Hzとして解析し、それぞれのパワースペクトル量を求めた。また交感神経機能を表現するとされるLF/HFを求めた。

**研究結果**

健常群10名全員に遅延電位は認めなかった。一方、AN群12名中3名はRMS40が20μV以下、LAS40が38ms以上であったが、f-QRSが120ms以上は0名であった(表1)。

心拍数はAN群が健常群に比し有意に少なかった。QT時間はAN群が健常群に比し有意に長かった。QT dispersionはAN群が健常群に比し長かったが有意の差でなかった(表2)。

心室性期外収縮とポーズの頻度に健常群とAN群で有

意の差はなかった(表 3)。

心拍変動の周波数領域の分析を行い、健常群と AN 群で心拍変動各成分を比較した(表 4)。LF 成分、HF 成分、LF/HF はいずれも 2 群間で有意差がなかった。

健常群において、BMI、心拍変動の周波数領域各成分すなわち LF、HF、LF/HF および心拍数相互の相関を検討した。その結果、健常群において BMI はいずれの心拍変動成分とも相関しなかった。しかし、心拍数は、HF とは負の相関が、LF/HF とは正の相関があった(図 1)。

一方、AN 群においては、BMI、心拍変動の周波数領域各成分に加えて、血清 K 値、罹病期間相互の相関を検討した。BMI はいずれの心拍変動成分とも相関しなかった。また心拍数は LF、HF、LF/HF とは相関がなかった。しかし、罹病期間は HF 成分と負の相関、LF/HF と正の相関があった(図 1)。また罹病期間は QTc と正の相関があった。QTc は LF/HF と正の相関があった。

### 考察

AN 患者と健常やせ女性を対象に心室細動成立の危険因子である心室細動気質、心室性不整脈、心自律神経機能を検討した。その結果、AN 群は健常群に比し QT 時間は有意に長かった(表 2)。また心室遅延電位は AN 群の 3 名で RMS40 と LAS40 が陽性であったが、f-QRS に異常はなかった(表 1)。

一方、心室性不整脈についても心室性期外収縮の頻度は AN 群と健常群で有意の差はなかった(表 3)。

心自律神経機能を検討したところ、副交感神経機能の指標とされる HF、および交感神経機能の指標とされる LF/HF いずれも AN 群と健常群で有意の差があった(表 4)。

しかし、健常群の心拍数は HF と負の相関、LF/HF と正の相関があった(図 1)。一方、AN 群の心拍数は HF と LF/HF ととも相関しなかった。この結果は AN 群の心拍数は健常群と異なり、自律神経以外の調節因子の影響を受けていることを示唆する。

今回もっとも注目すべき結果は、AN 群では罹病期間と HF が負の相関、罹病期間と LF/HF が正の相関にあったことである。さらに QTc と LF/HF が正の相関にあった。

この結果から図 2 のような病態関連図が考えられる。すなわち AN の発病初期では副交感神経機能が亢進して徐脈をきたす。これは高度ないそ状態の生体にとっては適応反応といえる。しかし、罹病期間が長期になると、交感神経機能が亢進し、結果として QTc 時間が延長する。これが心臓死につながると思われる。従って、長期罹患 AN 患者の心交感神経機能亢進を是正することが心臓死防

止に役立つ可能性がある。

### 結論

神経性食欲不振症の長期罹患患者は交感神経機能が亢進し、その結果 QTc が延長し、心臓死につながる結果を得た。長期罹患 AN 患者の心交感神経機能亢進を是正することにより心臓死を防止できる可能性がある。

### 健康危険情報

なし。

### 研究発表

#### 論文発表

1. Y. Nakai, The epidemiology of eating disorders: data from Japan. WPA Series Evidence and experience in Psychiatry Volume 6 Eating Disorders, edited by M. Maj, K. Halmi, J. J. Lopez-Ibor, N. Sartorius, John Wiley & Sons Ltd, UK, pp.126-128, 2003
2. Y. Nakai, Medical abnormalities in eating disorders. WPA Series Evidence and experience in Psychiatry Volume 6 Eating Disorders, edited by M. Maj, K. Halmi, J. J. Lopez-Ibor, N. Sartorius, John Wiley & Sons Ltd, UK, pp.207-209, 2003
3. G. Kuriyama, S. Takekoshi, K. Tojo, Y. Nakai, M.J. Kuhar, RY. Osamura, Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide in the rat anterior pituitary gland is localized in gonadotrophs and suppresses prolactin secretion. *Endocrinology* 145(5): 2542-2550, 2004
4. Kuroe, A. Taniguchi, A. Sekiguchi, M. Ogura, Y. Murayama, F. Nishimura, Y. Iwamoto, Y. Seino, S. Nagasaka, M. Fukushima, Y. Soga, Y. Nakai, Prevalence of periodontal bacterial infection in non-obese Japanese type 2 diabetic patients: relationship with C-reactive protein and albuminuria. *Horm Metab Res* 36(2):111-115, 2004
5. H. Suzuki, M. Fukushima, M. Usami, M. Ikeda, A. Taniguchi, Y. Nakai, T. Matuura, K. Yasuda, M. Hosokawa, Y. Seino, Y. Yamada, IGT with fasting hyperglycemia is more strongly associated with microalbuminuria than IGT without fasting hyperglycemia. *Diabetes Research and Clinical Practice* 64(3):213-219, 2004
6. Y. Nakai, H. Hosoda, K. Nin, C. Ooya, H. Hayashi, T. Akamizu, K. Kangawa, Short-term secretory regulation of active form of ghrelin and total ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 150(6):913-914, 2004

7. 中井義勝、成尾鉄朗、鈴木健二、石川俊男、瀧井正人、西園マーハ文、高木洲一郎、摂食障害の転帰調査 精神医学 46(5):481-486, 2004
8. 中井義勝、神経性無食欲症、ストレス疾患ナビゲーター 久保木富房、中村純、山脇成人編、株式会社メディカルレビュー社、東京 pp.36-37, 2004
9. 中井義勝、摂食障害の予後評価に対する Eating Disorder Inventory (EDI)の有用性について 精神医学 46(9):941-945, 2004
10. 中井義勝、特定不能の摂食障害に関する研究 精神医学 46(11):1177-1182, 2004
11. 中井義勝、佐藤益子、田村和子、杉浦まり子、林純子、中学生、高校生、大学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, 精神医学 46(12):1269-1273, 2004 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
- 本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
8. 黒江彰、谷口中、小倉雅仁、山鳥紀子、奥村裕英、塚本泰彦、山田祐一郎、福島光夫、中井義勝、長坂昌一郎、清野裕、2型糖尿病患者における歯周病と高感度CRP、アルブミン尿との関係 第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
9. 中井義勝、摂食障害の予後評価に対する Eating Disorder Inventory (EDI)の有用性について 第45回日本心身医学会総会、北九州、2004.6.3-5
10. 栗山源慎、竹腰進、東條克能、中井義勝、マイケルクハール、長村義之、田嶋尚子、正常ラット下垂体におけるCART peptideの機能に関する検討(第77回日本内分泌学会学術総会 京都、2004.6/24-26
11. 坂口健治、吉岡郁子、増田まち子、寺村京子、濱研一、根住直史、黒江彰、谷口中、清野裕、福島光夫、中井義勝、糖尿病患者におけるABI/TBIの併用の有用性について 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6

#### 学会発表

1. Y. Nakai, Outcome and prognostic factors of eating disorders in Japan, 2004 International Conference on Eating Disorders, Orlando, FL, USA, 2004.4.29-5.2
2. Y. Nakai, Predictors of mortality for eating disorders in Japan, Eating Disorders Research Society 2004, Amsterdam, The Netherlands, 2004.10.7-9
3. 任和子、谷口中、黒江彰、小倉雅仁、塚本泰彦、奥村裕英、北谷直美、中井義勝、福島光夫、津田謹輔、清野裕、糖尿病性神経障害の自覚症状と抑うつ状態の関連 第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
4. 三井理瑛、福島光夫、西勇一、藤田義人、鈴木春彦、上田直哉、谷口中、中井義勝、河北俊子、山田祐一郎、清野裕、日本人2型糖尿病の亜分類化と糖尿病発症後の耐糖能低下要因 第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
5. 大軽靖彦、田中孝生、小倉雅仁、谷口中、黒江彰、福島光夫、中井義勝、長坂昌一郎、山田祐一郎、清野裕、2型糖尿病におけるアルブミン尿とH-FABPの関連 第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
6. 福島光夫、西勇一、三井理瑛、鈴木春彦、上田直哉、谷口中、中井義勝、河北俊子、山田祐一郎、清野裕、日本人の耐糖能低下要因について 第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
7. 小倉雅仁、谷口中、黒江彰、福島光夫、中井義勝、長坂昌一郎、山田祐一郎、清野裕、日本人2型糖尿病の炎症マーカー(IL-6・CRP)について 第47回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2004.5.13-15
8. 柳川滝子、黒江彰、山野言、大串美奈子、谷口中、奥村裕英、塚本泰彦、福島光夫、中井義勝、稲垣暢也、清野裕、2型糖尿病のインスリン抵抗性と可溶性E-selectionの関係について 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6
13. 福島光夫、谷口中、中井義勝、猪塚倫代、田中則子、三井理瑛、村上雅義、清野裕、空腹時血糖値正常者における血糖上昇要因の検討 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6
14. 猪塚倫代、福島光夫、田中則子、三井理瑛、西勇一、谷口中、黒江彰、中井義勝、河北俊子、村上雅義、清野裕、日本人IFG (Impaired fasting glucose)の耐糖能低下要因 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6
15. 山野言、黒江彰、柳川滝子、大串美奈子、谷口中、奥村裕英、塚本泰彦、福島光夫、中井義勝、稲垣暢也、清野裕、2型糖尿病のインスリン抵抗性について 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6
16. 黒江彰、谷口中、山野言、柳川滝子、大串美奈子、奥村裕英、塚本泰彦、福島光夫、中井義勝、清野裕、下肢の血流改善による治癒に至った糖尿病性壊疽の一例 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6
17. 吉岡郁子、坂口健治、有島友美、濱研一、根住直史、黒江彰、谷口中、清野裕、福島光夫、中井義勝、糖尿病患者の口腔内Candida属保菌率と分離状況 第41回日本糖尿病学会近畿地方会、大阪、2004.11.6

表 1 健常群と神経性食欲不振症患者群における遅延電位出現頻度

	F-QRS >120 ms	RMS 40 < 20 $\mu$ V	LAS 40 > 38 ms	判定 (+)
健常群 (n=10)	0	0	0	0
AN 群 (n=12)	0	3	3	3

AN : 神経性食欲不振症

F-QRS : filtered QRS RMS 40 : root mean square 電位

LAS 40 : 40  $\mu$  V 以下の電位の持続時間 数字は頻度

表 2 健常群と神経性食欲不振症患者群における心拍数、QT 時間、QTc 時間、QT dispersion

	心拍数 (bpm)	QT (msec)	QTc (msec)	QTdisp (msec)
健常群 (n=13)	73.1 (4.6)	382.6 (10.8)	391.9 (9.7)	22.3 (5.0)
AN 群 (n=14)	56.1* (3.6)	419.7* (11.1)	411.5 (6.0)	64.5 (17.5)

AN : 神経性食欲不振症 \* : p<0.05

QTc : 補正 QT QT disp : QT dispersion 数字は頻度