

200834025A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 佳宏

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

# 中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小川 佳宏

平成 21 (2009) 年 3 月

# 目 次

I.	総括研究報告書	
1.	中枢性摂食異常症に関する調査研究.....1 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野 小川佳宏	1
II.	分担研究報告書	
1.	カロリー制限とリバウンドにおける生体反応の網羅的解析.....7 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野 小川 佳宏	7
2.	中枢性摂食異常症の病態と内側前頭前野の corticotropin-releasing factor との関連に関する検討.....11 日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学 芝崎 保	11
3.	低用量ストレプトゾトシン/高脂肪食負荷マウスを用いたレプチン感受性調節機構に 関する検討.....14 京都大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科 中尾 一和	14
4.	摂食調節ペプチドのグレリン欠損による自律神経機能の破綻.....16 久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門 児島 将康	16
5.	摂食異常症における脳内ストレス情報処理と神経ヒスタミン.....21 大分大学医学部総合内科学第一講座 吉松 博信	21
6.	摂食障害患者の日常生活下における過活動・排出行為などの代償行動の検討.....30 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御心身医学 赤林 朗	30
7.	グレリンの体組成、エネルギー代謝へ与える影響の検討 -人工股関節置換術周術期へのグレリン投与臨床試験より-.....33 京都大学医学部附属病院探索医療センター 赤水 尚史	33
8.	神経性食欲不振症患者家族に対する心理教育のための DVD vol. 2 の作成.....38 政策研究大学院大学保健管理センター 鈴木(堀田) 眞理	38
9.	「健常者の食事量と内容に影響を与える身体的因子及び心理的因子」に関する研究.....40 九州大学病院心療内科 久保 千春	40
10.	小児・思春期摂食障害における成長障害.....43 国立成育医療センター内分泌代謝科 堀川 玲子	43
III.	研究成果の刊行に関する一覧表.....47	47
IV.	平成 20 年度 研究者名簿.....51	51

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 20 年度

**I. 総括研究報告書**

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
総括研究報告書

中枢性摂食異常症に関する調査研究

研究代表者	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
研究分担者	芝崎 保	日本医科大学大学院医学研究科生体統御学	教授
	中尾 一和	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科	教授
	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
	吉松 博信	大分大学医学部生体分子構造機能制御講座	教授
	赤林 朗	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
	赤水 尚史	京都大学医学部附属病院探索医療センター・開発部	教授
	鈴木 眞理	政策研究大学院大学保健管理センター	教授
	久保 千春	九州大学大学院医学研究院心身医学	教授
	堀川 玲子	国立成育医療センター第1専門診療部内分泌・代謝科	医長

**研究要旨** 本調査研究の目的は、中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせ、本症の新しい対処法・治療法の開発を進めることである。このため、分子生物学あるいは発生活工学的手法を駆使した中枢性摂食調節機構に関する基礎研究、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための基礎研究と臨床研究、臨床現場に有効な対処法・治療法に関する臨床研究を行った。基礎研究では、カロリー制限とリバウンドにおける生体反応の分子機構、中枢性摂食異常症における CRF や神経ヒスタミンあるいはグレリンの病態生理的意義、レプチン感受性調節の分子機構を明らかにした。臨床研究では、健常女性の1回食事に影響を与える身体的・心理的因子、摂食障害患者の日常生活下における過活動・排出行為などの代償行動の実態、グレリンの体組成、エネルギー代謝に及ぼす影響、小児・思春期摂食障害における成長障害の実態を明らかにするとともに、本症患者家族に対する心理教育のための DVD vol. 2 を作成した。摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指して、研究代表者と研究分担者以外に研究協力者として4施設の心療内科あるいは小児科専門医の参加を得てワーキンググループを立ち上げた。日本学術会議主催公開講座に参画し、本調査研究の研究活動の一端を紹介し、一般市民の啓発を積極的に行った。

**研究目的**

本調査研究の目的は、中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせ、本症の新しい治療法と予防法の開発を進めることである。このため、分子生物学あるいは発生活工学的手法を駆使した中枢性摂食調節機構に関する基礎研究、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための基礎研究と臨床研究、臨床現場に有効な対処法・治療法の開発のための臨床研究を行った。本研究を推進することにより、難治性疾患としての中枢性摂食異常症の克服に向けて有効な治療法と予防法に関する基盤データの集積とインフラの整備が進み、患者自身の QOL の向上のみ

ならず、本症患者と予備軍の減少により医療福祉行政における経済損失の抑制が期待される。

**研究方法**

基礎研究として、摂食・エネルギー代謝調節関連分子あるいはそれらの受容体の遺伝子改変動物を用いて、中枢性摂食異常症の成因と病態に関する摂食・エネルギー代謝調節の分子機構と中枢性摂食異常症における主要な中枢性神経伝達分子の病態生理的意義を検討した。臨床研究として、新しい方法論を導入するとともに若年摂食障害に関する基盤データを集積して中枢性摂食異常症の成因・病態の検討を進めた。有効

な治療手法の開発のため、グレリンの体組成、エネルギー代謝に及ぼす影響を検討するとともに、患者家族の心理教育プログラム用のDVD vol. 2を作成した。全国規模でプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成の基盤作りのために、研究代表者と研究分担者以外に心療内科と小児科専門医に研究協力者として参加を得た。

(倫理面への配慮)

健康者及び中枢性摂食異常症患者を対象とした臨床研究は、その意義を十分に説明し、同意を得た上で、各研究施設で定められた臨床研究の規定に従って慎重かつ注意深く行った。実験動物を用いた基礎研究は、実験動物飼育及び保管に関する基準、各研究施設における実験動物委員会の指針に基づき、実験動物愛護を配慮して行った。

### 研究結果および考察

<カロリー制限とリバウンドにおける生体反応の網羅的解析> 絶食やカロリー制限により骨格筋においてフォークヘッド型転写因子 FOXO1 の遺伝子発現が著しく誘導されることに注目し、骨格筋特異的に FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウス (FOXO1 マウス) が著しい骨格筋萎縮を呈することを報告した。野生型マウスにおける絶食負荷および C2C12 筋芽細胞を用いた細胞実験などにより、FOXO1 がカテプシン L を転写制御している可能性が高いことが分かった。また、筋萎縮における FOXO1 の機能的意義の解明に向けて、骨格筋特異的に Dominant-Negative FOXO1 (DN-FOXO1) を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスは、野生型に比して 24 時間の絶食による体重減少/腓腹筋重量減少が抑制されていた。現在カテプシン L も含めて筋萎縮関連表現型の解析を進めている。以上より、絶食や極端なダイエットにより誘導される骨格筋の量的あるいは質的な変化の解明が中枢性摂食異常症の病態の理解につながると考えられた。(小川)

<中枢性摂食異常症の病態と内側前頭前野の CRF との関連に関する検討> 内側前頭前野 (mPFC) はストレス反応調節に重要な役割を担う部位であり、中枢性摂食異常症患者の精神活動の異常に関与することが示唆されている。mPFC への入力情報は corticotropin-releasing factor (CRF) の修飾を受けること

が報告されているが、mPFC における CRF の不安やストレス反応調節機序への役割については明らかになっていない。本研究では、ラットの内側前頭前野に CRF を局所投与し、高架式十字迷路におけるラットの行動を解析した。その結果、両側への計 0.1 $\mu$ g の CRF の局所投与では不安が増幅し、CRF 2 $\mu$ g の投与では不安が減弱することが示され、内側前頭前野の不安調節機序への CRF の関与が示唆された。(芝崎)

<摂食異常症における脳内ストレス情報処理と神経ヒスタミン> ストレスによる視床下部神経ヒスタミンの動態変化、前頭前野でのヒスタミン作用について解析した。拘束ストレスは食行動を抑制し、視床下部 HDC 蛋白発現とヒスタミン代謝回転を増加させた。この食行動抑制は H1 受容体欠損マウスで減弱された。寒冷ストレス負荷も HDC 蛋白発現を増加させたが、食行動には影響しなかった。前頭前野へのヒスタミン微量注入は食行動には大きな影響を与えなかったが、すくみ行動、探索行動、嘔みつき行動を増加させた。以上より、ストレス負荷によっては前頭前野を介して活性化された神経ヒスタミンは、視床下部レベルでは食行動を抑制し、前頭前野では情動反応に影響することが示唆された。(吉松)

<摂食調節ペプチドのグレリン欠損による自律神経機能の破綻> 最近、摂食亢進ホルモンのグレリンが、自律神経によってコントロールされている生体機能 (体温調節、血圧・心拍数、消化管運動など) の正常な維持に必要であることを見いだした。目立った表現型の報告のないグレリン・ノックアウトマウス (以下グレリン KO マウス) について、このマウスの表現型を詳細に解析したところ、グレリン KO マウスは自律神経系の異常を示すことがわかった。グレリン KO マウスは自律神経によってコントロールされている生体機能 (体温調節、血圧・心拍数など) の日内リズムが欠如し、ベースラインが不安定で変動が大きい。以上のような自律神経の異常は、グレリン投与によって回復することから、グレリンが自律神経の正常な機能維持に必要であることがわかった。(児島)

<低用量ストレプトゾトシン/高脂肪食負荷マウスを用いたレプチン感受性調節機構に関する検討> 視床下部におけるレプチン作用メカニズムの解明は中枢性摂食異常症の病態理解に繋がるものと期待される。肥満や糖尿病がレプチン感受性に及ぼす影響に

ついて高脂肪食負荷やストレプトゾチン投与を用いて検討を行った。インスリン抵抗性とインスリン分泌低下を併せ持つ2型糖尿病では肥満者や1型糖尿病患者より強い食欲亢進を来す可能性が考えられた。また同じ高脂肪食下においてもインスリン分泌の違いによりレプチン感受性が異なることから、高脂肪食によるレプチン抵抗性の誘導においてインスリン作用が重要な役割を有していることが示唆された。高脂肪食やインスリンは視床下部におけるレプチン感受性変化を介して食欲調節に関与することが示唆され、食事内容やインスリン分泌能は中枢性摂食異常症の発症や病状を修飾する可能性が考えられた。(中尾)

＜健常女性の1回食事に影響を与える身体的・心理的因子＞神経性食欲不振症の食事量とBMIを規定する身体的及び心理的因子について報告してきたが、今回健常者の食事量と内容を規定する両因子の検討を行った。健常女性30名にピュッフェ形式の食事を取ってもらい、摂取カロリーと心理テスト、食事前後の摂食関連ペプチド、空腹感・満腹感との関連について検討した。その結果、健常女性の食事量はグレリンと関連を認める一方で、前向き思考や問題解決といった対処行動に関する心理テストとの項目と関連した。特に三大栄養素のうち、蛋白質と脂質との関連が顕著であった。慢性ストレスを引き起こす可能性のある前向き思考や問題解決の低さは、蛋白質や脂質を好む食生活を導く可能性があると考えられた。(久保)

＜摂食障害患者の日常生活下における過活動・排出行動などの代償行動の検討＞摂食障害における特徴的な症候として、過剰な運動、排出行動などの不適切な代償行動が認められるが、先行研究では、診察時の報告や紙ベースの記録による評価が用いられていた。しかし、これらの評価法には信頼性に関する問題が存在することが指摘されている。近年、より信頼性の高い方法としてEcological Momentary Assessmentが開発されてきた。本研究においても、摂食障害患者を対象として、携帯型コンピュータやアクチグラフを用いて、代償行動や自覚症状を記録することによって、日常生活下における病態の把握を行う。本年度はこれまでのところ、健常女性8名においてアクチグラフの記録を施行し、次年度以降、摂食障害患者を対象とした評価を行う。(赤林)

＜グレリンの体組成、エネルギー代謝へ与える影響

の検討-人工股関節置換術周術期へのグレリン投与臨床試験より＞人工股関節置換術周術期患者に術前1週、術後2週、 $2\mu\text{g/kg}$ のグレリンまたはプラセボを1日2回静注。day36まで観察。32名(男性7名、女性25名、平均年齢60.4歳、平均BMI22.3、平均HbA1c5.3%)が参加し、31名で投与終了。グレリン群で、有意な血清IGF-1濃度の上昇、体脂肪量の減少、除脂肪体重の増加あり。空腹時血糖、インスリン、尿中CPRに差を認めず。統計学的に有意ではないものの、day8では、血糖、グリコアルブミン、HOMA-IR、中性脂肪、コレステロール、アルブミン、コリンエステラーゼの変化量が、グレリン群において高い傾向で、グレリンのエネルギー蓄積作用が示唆された。(赤水)

＜小児・思春期摂食障害における成長障害＞45例の小児拒食症において、成長障害と性腺機能の関連について検討し、成長障害の発症が拒食症の明らかな発病時期より平均約4年先行していること、約1/3の症例で成長ホルモン分泌が低下していること、性腺系は全例で機能低下・成熟遅滞を認め、体重の回復後も性腺系の回復は長期間を要するのを見いだした。また、発病前の成長の詳細な検討より、一部の症例で思春期早発傾向を認め、発病の心理的要因を示唆するものと考えられた。小児の拒食症は近年増加しており、これらの症例では、成長と性成熟が不可逆的なダメージを受けることが考えられる。早期発見・早期治療と共に、予防についても医学的な観点からのみならず、社会的な治療適応があると思われた。(堀川)

＜神経性食欲不振症患者家族に対する心理教育のためのDVD vol. 2の作成＞神経性食欲不振症の治療には家族が疾患を正しく理解し、適切な対応をすることが重要である。われわれは情報提供を中心とした短期間の集団家族心理教育(家族教室)を実施し、参加が困難な家族に対して、心理教育のより手軽なツールとして家族教室の内容をまとめたDVD vol. 1「理解編」を作成した。そのDVDの視聴後の調査から、具体例な対処が不足している点が明らかになった。今回、神経性食欲不振症患者への家族の具体的な対応について、DVD vol. 2「実践編」を作成した。低体重期(受診拒否、緊急入院、過活動、家族問題)、体重回復期(活動制限、復学・進学、就職・復職)、過食期、心理的回復期(不登校・引きこもり)、過食嘔吐と慢性化、最終的な心理的課題の解決を図る自立期に起こり

うる 18 の問題について解説とアドバイスをした。(鈴木)

＜摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成 WG＞本調査研究における基礎研究と臨床研究の研究成果の普及と摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指したワーキンググループ(WG)を企画した。専門性と地域性を考慮して、研究代表者と研究分担者以外に 4 施設の心療内科あるいは小児科専門医(下記)に研究協力者として参加を得て、平成 21 年 12 月 5 日開催の「平成 20 年度研究発表会」において各施設の現状の報告と意見交換した。(研究代表者・研究分担者・研究協力者全員)

＜日本学術会議主催公開講座 気をつけよう！若い女性の「やせすぎ」＞平成 21 年 9 月 22 日に日本学術会議臨床医学委員会内分泌・代謝分科会主催の公開講座が日本学術会議講堂にて開催され、一般市民向けに、「知ってほしい日本の摂食障害の現状」、「新しい治療薬としてのグレリン」、「骨粗鬆症・低身長などの

合併症：小児科専門医の視点から」の 3 講演を本調査研究の研究活動の一端を紹介し、一般市民の啓発活動を行った。(小川、鈴木、堀川、赤水)

### 結論

臨床現場において有効な中枢性摂食異常症に関する対処法・治療法の開発を目指して、本症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を推進した。基礎研究により、中枢性摂食調節の分子機構、中枢性摂食異常症の病因・病態の分子レベルの解析が進んだ。一方、中枢性摂食異常症の病因・病態の臨床的理解が進み、グレリンの代謝調節作用や小児・思春期摂食障害における成長障害の実態など本症の成因・病態と治療薬開発に有用な情報が得られた。本調査研究の研究成果は、一般市民の啓発活動や新しく企画したワーキンググループを通して普及していきたい。

### 健康危険情報

特になし

### 研究分担者

遠藤由香 東北大学病院心療内科・助教  
岡本百合 広島大学保健管理センター・准教授  
間部裕代 熊本大学大学院医学薬学研究部  
小児発達学・助教  
横山 伸 信州大学医学部精神医学教室・准教授



# 検証 若い女性の やせすぎ問題

## STOP! メタリックシンドローム

若い女性の「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

# 子供への悪影響に警鐘

来もの子供には、肥満・糖尿病などの生活習慣病が多発することから、9月下旬開かれた「日本学術会議」の公開講座では、骨密度や骨質低下などの問題、若い女性の「やせすぎ」をめぐって悪影響が指摘されている。（丸山実明）

若い女性の「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母



丸山実明



丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母



低出生体重から生活習慣病も

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

日本学術会議公開講座「やせをめぐって若い女性の『やせすぎ』」

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

やせている女性を羨ましいと感ずるという社会風潮に問題



丸山実明

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

丸山実明は「やせすぎ」が問題となってきた。メタリックシンドローム（メタリック症候群）で「やせすぎ」の弊害が注目される中、若い女性の体重は二十数年下がっている。むしむしやせすぎが「やせすぎ」につながる「低出生体重児」が通常の2倍のペースで生まれてやせている。母

平成 20 年度

## II. 分担研究報告書

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

カロリー制限とリバウンドにおける生体反応の網羅的解析

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
	山崎 芳浩	東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野	
	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	
	亀井 康富	東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野	
	樋口 恵子	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** 本研究は、中枢性摂食異常症においてしばしば経験される極端なダイエットに対する生体反応の分子機構を明らかにするものである。我々は既に、絶食やカロリー制限により骨格筋においてフォークヘッド型転写因子 FOXO1 の遺伝子発現が著しく誘導されることに注目し、骨格筋特異的に FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウス（FOXO1 マウス）が著しい骨格筋萎縮を呈することを報告した。昨年度は、この FOXO1 マウスは、野生型マウスと比較して高脂肪食負荷による体脂肪量増加がより著しいことを報告した。今年度は、①野生型マウスにおける絶食負荷および C2C12 筋芽細胞を用いた細胞実験などにより、FOXO1 がカテプシン L を転写制御している可能性が高いこと、②筋萎縮における FOXO1 の機能的意義の解明に向けて、骨格筋特異的に Dominant-Negative FOXO1 (DN-FOXO1) を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製したことを報告する。このマウスは、野生型に比して 24 時間の絶食による体重減少/腓腹筋重量減少が抑制されていた。現在カテプシン L も含めて筋萎縮関連表現型の解析を進めている。以上より、絶食や極端なダイエットにより誘導される骨格筋の量的あるいは質的な変化の解明が中枢性摂食異常症の病態の理解につながると考えられた。

**研究目的**

中枢性摂食異常症においてしばしば認められる極端なカロリー制限（ダイエット）は著しい筋萎縮をもたらすことが知られている。この時生体は少量のエネルギーにより身体活動を維持するために生存に必要なエネルギー消費を減少させ（飢餓適応反応）、基礎代謝の低下ひいては筋力低下、QOL の低下をもたらす。しかしながら、カロリー制限と筋萎縮における生体反応の分子機構は不明である。以上の背景を踏まえて、本研究では、絶食/カロリー制限後にもたらされる筋萎縮による生体変化の解明を目的とした。

**研究方法**

1. 絶食マウスおよび C2C12筋芽細胞実験におけるカテプシン L の誘導  
10週齢の野生型 (C57BL6) 雄マウスを摂食群6匹・24時間絶食負荷群6匹・再摂食

群6匹に分け、解剖により得られた腓腹筋を用いて、FOXO1・Gadd45・カテプシン L の遺伝子発現を検討した。また、核内へ移行すると核外への移行が阻害される FOXO1(3A) (Constitutive Active) とエストロゲン受容体 (ER) を融合させたタンパク質を、レトロウイルスを用いて細胞質内に過剰発現させた C2C12筋芽細胞を用いて FOXO1・Gadd45・カテプシン L の遺伝子発現を検討した。

2. 骨格筋特異的に DN-FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製  
骨格筋において特異的に発現する  $\alpha$ -アクチンプロモーターの下流に DN-FOXO1 を連結した導入遺伝子を用いて、骨格筋特異的に DN-FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した (図1)。
3. DN-FOXO1マウスにおける絶食負荷の影響

10週齢の野生型マウス（摂食群10匹・24時間絶食負荷群10匹）および DN-FOXO1マウス（摂食群10匹・24時間絶食負荷群8匹）に対して、負荷前後の体重・腓腹筋重量を測定した。

（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. 絶食マウスおよび C2C12筋芽細胞実験におけるカテプシン L の誘導  
FOXO1 の遺伝子発現は絶食により発現増加し再摂食にて低下した。すでに FOXO1 の標的遺伝子として知られる Gadd45 も同様の変化を示した。このときカテプシン L も両者と同じ遺伝子発現変化を示した。また、ER のリガンドである Tamoxifen 添加により FOXO1 (3A)-ER 融合タンパク質を核内に移行させると、FOXO1 の遺伝子発現量に変化はなかったが、核内に FOXO1 が移行することにより Gadd45 そしてカテプシン L の遺伝子発現を同様に増加させた。
2. 骨格筋特異的に DN-FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製  
 $\alpha$ -アクチンプロモーターを用いて骨格筋特異的に DN-FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウスを作製した。導入遺伝子数の異なる2系統が得られた(1コピー/13コピー)。今後、FOXO1 による骨格筋萎縮における蛋白分解酵素カテプシン L の生理的意義を検討する予定である。
3. DN-FOXO1マウスにおける絶食負荷の影響  
10週齢の野生型マウス（摂食群10匹・24時間絶食負荷群10匹）および DN-FOXO1マウス（摂食群10匹・24時間絶食負荷群8匹）に対して、負荷前後の体重測定・腓腹筋重量測定を施行した。24時間の絶食により、野生型マウスでは24%体重が減少したが、DN-FOXO1マウスでは18%の減少にまで体重減少率が有意

に抑制され、同時に絶食後の骨格筋重量の有意な減少も抑制されていた（図2）。

### 考察

カロリー制限により骨格筋において FOXO1 の発現は著しく誘導され、FOXO1 トランスジェニックマウスでは、骨格筋量の減少あるいはミトコンドリアを豊富に有する 1 型筋線維（赤筋）の減少による骨格筋の質的な変化を起こすため、骨格筋萎縮に重要な役割を果たす可能性がある。本研究により得られた DN-FOXO1 トランスジェニックマウスは絶食による体重減少/筋肉重量減少が抑制されており、絶食によりもたらされる骨格筋萎縮の分子機構の解明につながる事が期待される。

### 結論

極端なダイエットにより骨格筋は著しい代謝変化をきたしており、中でも我々は絶食やカロリー制限により骨格筋において遺伝子発現が誘導されるフォークヘッド型転写因子 FOXO1 に着目した。FOXO1 トランスジェニックマウスは著明な筋萎縮を示し、DN-FOXO1 トランスジェニックマウスは絶食による体重減少/筋肉重量減少が抑制された。これらのマウスの解析による筋萎縮分子機構の解明は、中枢性摂食異常症の病態生理の理解につながるものと思われる。

### \*健康危険情報

なし

### 研究発表

#### 論文発表

1. Ito, T. Suganami, A. Yamauchi, M. Degawa-Yamauchi, M. Tanaka, R. Kouyama, Y. Kobayashi, N. Nitta, K. Yasuda, Y. Hirata, W. A. Kuziel, M. Takeya, S. Kanegasaki, Y. Kamei, and Y. Ogawa. Role of C-C chemokine receptor 2 in bone marrow cells in the recruitment of macrophages into obese adipose tissue. *J. Biol. Chem.* 35715–35723 (2008).
2. N. Satoh, A. Shimatsu, Y. Kato, R. Araki, K. Koyama, T. Okajima, M. Tanabe, M. Ooishi, K. Kotani, and Y. Ogawa for the Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness

independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertens. Res.* 31, 1921-1930 (2008).

3. H. Yamada, M. Yoshida, Y. Nakano, T. Suganami, N. Satoh, T. Mita, K. Azuma, M. Itoh, Y. Yamamoto, Y. Kamei, M. Horie, H. Watada, and Y. Ogawa. In vivo and in vitro inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial adhesion molecules by eicosapentaenoic acid. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 2173-2179 (2008).
4. Y. Kamei, S. Miura, T. Suganami, F. Akaike, S. Kanai, S. Sugita, A. Katsumata, H. Aburatani, T. G. Unterman, O. Ezaki, and Y. Ogawa. Regulation of SREBP1c gene expression in skeletal muscle: role of RXR/LXR and FOXO1. *Endocrinology* 149, 2293-2305 (2008).
5. T. Toyoda, Y. Kamei, H. Kato, S. Sugita, M. Takeya, T. Suganami, and Y. Ogawa. Anti-inflammatory effect of peroxisome proliferator activated receptor  $\alpha$  ligands in the interaction between adipocytes and macrophages in obese adipose tissue. *Obesity* 16:1199-1207 (2008).
6. S. Yura, H. Itoh, N. Sagawa, H. Yamamoto, H. Masuzaki, K. Nakao, M. Kawamura, H. Mogami, Y. Ogawa, and S. Fujii. Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient ob/ob mice. *Obesity* 16:1289-1295 (2008).
7. 亀井康富、小川佳宏：骨格筋機能と FOXO1 タンパク質。生化学 第80巻第11号 (2008)

#### 学会発表

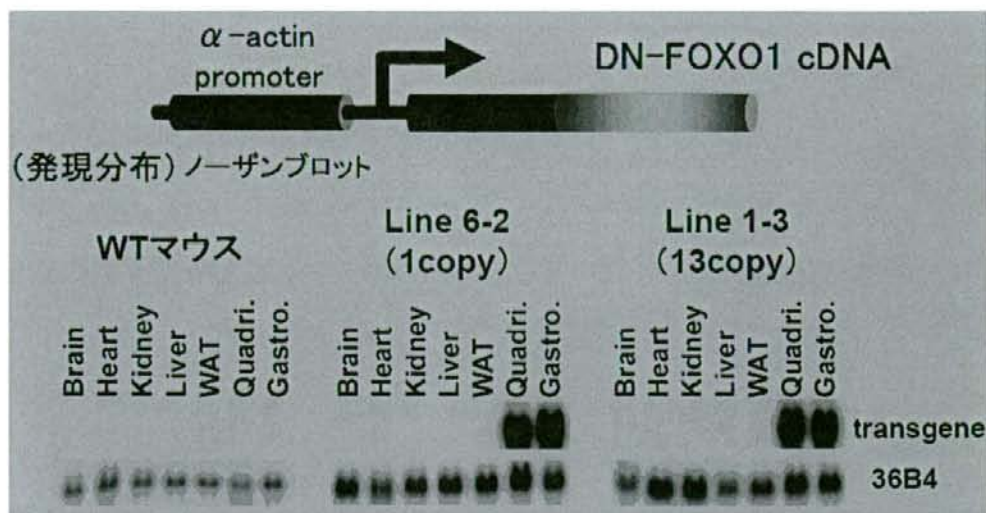
1. 小川佳宏、菅波孝祥：脂肪細胞とマクロファージの相互作用：第51回日本糖尿病学会年次学術集会，2008.5.22-24，東京
2. 小川佳宏：エピジェネティクスと生活習慣病：第53回大会 日本人類遺伝学会，2008.9.27-30，神奈川
3. 菅波孝祥、小川佳宏：肥満脂肪組織における脂肪細胞とマクロファージの相互作用：第29回日本肥満学会，2008.10.17-18，大分
4. 田中都、菅波孝祥、杉田聡、竹屋元裕、笠原正登、亀井康富、小川佳宏：中枢神経系を介するレプチンの炎症調節作用：マウス腎尿管間質障害モデルを用いて：第29回日本肥満学会，2008.10.17-18，大分
5. 伊藤綾香、菅波孝祥、田中都、神山隆治、平田結喜緒、亀井康富、小川佳宏：脂肪細胞組織へのマクロファージ浸潤と単球遊走能：リアルタイム細胞動態測定装置を用いた解析：第29回日本肥満学

会，2008.10.17-18，大分

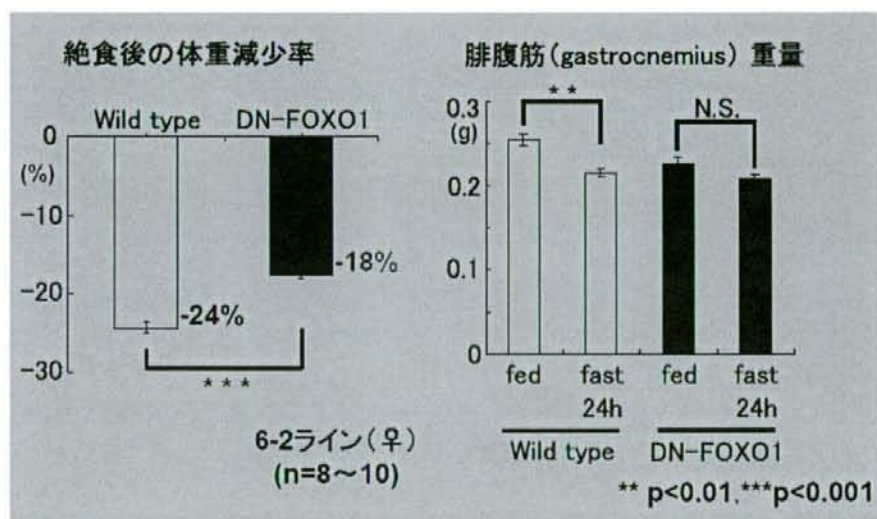
6. 赤池史子、亀井康富、菅波孝祥、金井紗綾香、岡淳一郎、三浦進司、江崎治、小川佳宏：骨格筋で核内受容体 RXR  $\gamma$  を過剰発現させた遺伝子改変マウスは食餌性肥満に抵抗性を示す：第29回日本肥満学会，2008.10.17-18，大分
7. 亀井康富、三浦進司、菅波孝祥、赤池史子、金井紗綾香、杉田聡、勝又阿貴、江崎治、小川佳宏：骨格筋における SREBP1c 遺伝子の発現調節：LXR/RXR/FOXO1 の役割：第29回日本肥満学会，2008.10.17-18，大分
8. 山本貴信、菅波孝祥、木曾美奈子、亀井康富、磯部光章、東山繁樹、小川佳宏：脂肪細胞における HB-EGF shedding の分子機構の検討：第29回日本肥満学会，2008.10.17-18，大分
9. 小川佳宏：Adipose tissue remodeling: CBI 学会2008，2008.10.22-24，東京
10. 袁焯梅、菅波孝祥、中川信貴、下田百合、北嶋繁孝、小川佳宏：飽和脂肪酸/TLR4/NF  $\kappa$  B 経路における新規炎症抑制性転写因子 ATF3 の機能的意義の検討：第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会，2008.12.9-12，兵庫
11. 伊藤綾香、菅波孝祥、山内明、山内三郎子、神山隆治、田中都、平田結喜緒、金々寄史朗、亀井康富、小川佳宏：TAXIScan による肥満脂肪組織へのマクロファージ浸潤機構の解析：第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会，2008.12.9-12，兵庫

#### 知的財産権の出願・登録状況

なし



(図1) 骨格筋特異的に DN-FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウスの作製



(図2) DN-FOXO1 マウスの表現型

中枢性摂食異常症の病態と  
内側前頭前野の corticotropin-releasing factor との関連に関する検討

分担研究者 芝崎 保 日本医科大学大学院医学研究科 生体統御科学 教授  
大島 久幸 日本医科大学生理学講座（生体防御学）

**研究要旨** 内側前頭前野 (mPFC) はストレス反応調節に重要な役割を担う部位であり、中枢性摂食異常症患者の精神活動の異常に関与することが示唆されている。mPFCへの入力情報は corticotropin-releasing factor (CRF) の修飾を受けることが報告されているが、mPFCにおけるCRFの不安やストレス反応調節機序への役割については明らかになっていない。そこで本研究では、ラットの内側前頭前野にCRFを局所投与し、高架式十字迷路におけるラットの行動を解析した。その結果、両側への計0.1  $\mu\text{g}$  のCRFの局所投与では不安が増幅し、CRF 2  $\mu\text{g}$  の投与では不安が減弱することが示され、内側前頭前野の不安調節機序へのCRFの関与が示唆された。

**研究目的**

神経性食欲不振症(AN)の病因・病態には慢性的な心理ストレスが関与しており、ストレス反応発現に重要な神経ペプチドである corticotropin-releasing factor (CRF)は AN の病因・病態と深い関連があると考えられている<sup>1)</sup>。また、脳機能画像研究から中枢性摂食異常症患者の精神活動の異常に内側前頭前野が関与することを示唆する報告がある。内側前頭前野はストレス負荷によって c-fos 遺伝子発現が顕著に見られる部位であり、また、ストレスに対する自律神経、内分泌、行動反応の調節にも重要な役割を担う部位である。前頭前野は自律神経を介して情動に伴う呼吸、心血管系および消化器系の機能調節に関与している。また、海馬と同様にグルココルチコイド受容体が多く発現し、HPA系の調節に関与している。さらに、内側前頭前野は青斑核からのノルアドレナリン神経の入力を受け、その情報を視床下部室傍核へ送り、HPA系の調節に関与していると考えられている。また、ドパミン神経やセロトニン神経は内側前頭前野への重要な入力系であるが、内側前頭前野でのドパミンやセロトニンの作用はCRFにより修飾されることがラットの脳スライス標本を用いた研究において報告されている。前頭前野のII層III層の介在ニューロンではCRFが産生され、錐体細胞にはCRF 1型受容体が多く発現しており、電気生理学的にもCRFが錐体細胞を興奮させ、その作用はCRF 1型受容体の拮抗薬により阻止されることが報告されている<sup>2)</sup>。しかしながら、前頭前野にお

けるCRFの行動学的役割については詳しく検討されていない。

本研究では、内側前頭前野にCRFを局所投与し、不安行動への影響について高架式十字迷路課題を用いて検討し、内側前頭前野のCRFの不安やストレス反応調節機序への関与について検討した。

**研究方法**

ペントバルビタール麻酔下でWistar系雄ラットを脳定位固定装置で固定し、内側前頭前野の両側に26Gのステンレス製のガイドカニューレを留置する手術を行った。5日間以上の回復期間後、CRF (0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.0  $\mu\text{g}/0.5\mu\text{l}/\text{site}$ )、または生理食塩水を外径200  $\mu\text{m}$ のステンレス製インジェクションカニューレをガイドカニューレ内に挿入し脳内に局所投与した。その後、高架式十字迷路(各アーム50×11cm、高さ63cm)上の動物の行動を5分間動画記録し、画像解析ソフト(MazeScan: CleverSys社製)を用い、オープンアームおよびクローズドアームにおける動物の滞在時間と各アームへの進入回数を解析した。実験終了後、脳を灌流固定し、冠状切片を作成し、カニューレ刺入位置を確認した。

(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

両側合わせて0.1 μg の CRF の局所投与を行ったときはオープンアームでの滞在時間の割合 ( $p=0.72$ ) および進入回数 ( $p<0.05$ ) が生理食塩水投与群に比べ減少し、不安が増幅したことが示唆された。一方、CRF 2 μg の局所投与では、滞在時間の割合 ( $p<0.05$ ) および進入回数 ( $p=0.73$ ) が増加し、不安が減弱することが示唆された (図1)。クローズドアームでの滞在時間は、オープンアームでの滞在時間の変化を反映した変化を示し、CRF 2 μg の局所投与で滞在時間の割合の有意な減少が認められた。また、クローズドアームへの進入回数には、CRF の投与用量による変化は見られず、オープンアームで観察された行動変化は CRF 投与による活動性の変化にものではないことが示唆された (図2)。

## 考察

本研究の結果から、内側前頭前野への CRF 局所投与による高架式十字迷路における動物の不安行動には、低用量では不安増幅、高用量では不安減弱の二相性の影響が見られた。内側前頭前野は前辺縁皮質 (prelimbic cortex) と下辺縁皮質 (infralimbic cortex) があるが、前辺縁皮質の損傷実験ではフリージングなどの恐怖行動の増加が見られたのに対し、下辺縁皮質の損傷実験では高架式十字迷路課題で不安減弱が示唆される結果が報告されており、内側前頭前野では近接した領域で正反対の役割を担うことが示唆されている。また、前頭前野への CRF の局所投与を行った研究においても前中心内側皮質 (precentral medial cortex) への投与では不安減弱、内側前頭前野ではストレスによる不安行動の増強が報告されており、不安調節機序における前頭前野および前頭前野での CRF の作用は詳細な検討が必要であると考えられる。また、本研究で用いた2 μg の CRF 局所投与は薬理学的実験としても高用量であり、0.1 μg の CRF の局所投与でも生理学的あるいは病態生理学的に脳内に生じうる可能性のある CRF 濃度を超えていると推測されることから、内側前頭前野の内因性の CRF が動物の不安行動調節にどれほどの影響を与えているかは不明である。今後この点を CRF 受容体の拮抗薬を用いて明らかにする必要があると考えられる。

今回報告できなかった摂食行動への影響について

も明らかにする予定であり、消化管活動に関与する自律神経への影響について検討することも考えられる。さらに、内側前頭前野の機能に関しては左右差が存在することが注目されている。中枢性摂食異常症患者の脳機能画像研究においてもその異常には左右差があることが明らかになっており、左右差についても検討しなければならないと考えられる。

また、前頭前野では幼少期のストレスが前頭前野の錐体細胞や介在細胞の成長に影響を与え、これがその後のストレス対処能力の形成に影響し、ストレス性疾患発症機序における脆弱性の個人差の形成に関与するのではないかと考えられている。今後これら機構における CRF の役割について詳細に検討することによって、中枢性摂食異常症の病因・病態について明らかにすることができると考えられる。

## 結論

内側前頭前野への CRF の局所投与は高架式十字迷路における動物の行動に影響を与え、内側前頭前野の不安の調節機序への CRF の関与が示唆された。

## 参考文献

1. Hotta, M., Shibasaki, T., Masuda, A., Imaki, T., Demura, H., Ling, N. and Shizume, K. The response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 62(2):319-324,1986
2. Cortical sources of CRF, NKB, and CCK and their effects on pyramidal cells in the neocortex. Gallopin T, Geoffroy H, Rossier J, Lambollez B. *Cereb Cortex*. 16(10):1440-52. 2006

## \*健康危険情報

なし

## 研究発表

### 論文発表

1. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats. Iwasaki-Sekino A, Mano-Otagiri A, Ohata H,



Yamauchi N, Shibasaki T. Psychoneuroendocrinology. 2009 in press

2. Ohwada R., Hotta M., Sato K., Shibasaki T., Takano K. The relationship between serum levels of estradiol and osteoprotegerin in patients with anorexia nervosa. Endocrin J 54:953-959, 2007

1. 大畠 久幸, 芝崎 保 神経性食欲不振症の病態における corticotropin-releasing factor の役割に関する考察 「中枢性摂食異常症の病態と神経・摂食調節物質」 第4回日本摂食障害学会 2008 (東京)

学会発表

知的財産権の出願・登録状況

なし

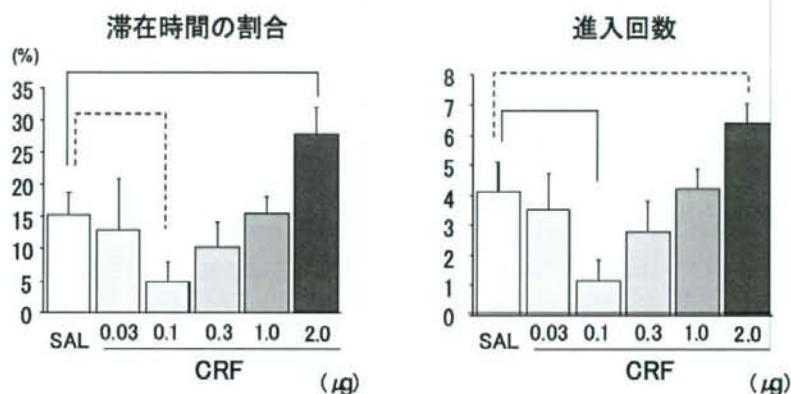


図1. 内側前頭前野へのCRF局所投与の高架式十字迷路のオープンアームの行動への効果

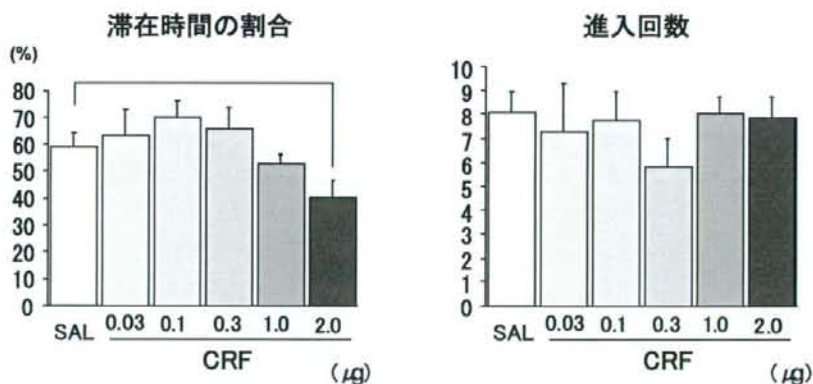


図2. 内側前頭前野へのCRF局所投与の高架式十字迷路のクローズドアームの行動への効果

## 低用量ストレプトゾトシン／高脂肪食負荷マウスを用いた レプチン感受性調節機構に関する検討

分担研究者 中尾 一和 京都大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科 教授  
海老原 健 京都大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科

**研究要旨** 視床下部におけるレプチン作用メカニズムの解明は中枢性摂食異常症の病態理解に繋がるものと期待される。肥満や糖尿病がレプチン感受性に及ぼす影響について高脂肪食負荷やストレプトゾトシン投与を用いて検討を行った。高脂肪食やインスリンは視床下部におけるレプチン感受性変化を介して食欲調節に関与することが示唆された。食事内容やインスリン分泌能は中枢性摂食異常症の発症や病状を修飾する可能性が考えられる。

### 研究目的

脂肪細胞由来ホルモン、レプチンは主に視床下部に作用することにより強力な食欲抑制をもたらす重要な食欲調節因子であり、視床下部におけるレプチン作用メカニズムの解明は中枢性摂食異常症の病態理解に繋がるものと期待される。一方、肥満者では血中レプチン濃度が上昇しているにもかかわらず過食や肥満が是正されないレプチン抵抗性の状態にあることが知られており、視床下部におけるレプチン感受性は様々な代謝関連因子により修飾を受けているものと考えられる。そこで今回、肥満や糖尿病がレプチン感受性に及ぼす影響について検討を行った。

### 研究方法

C57B/6J マウスに 45%高脂肪食を 4 週間負荷し肥満およびインスリン抵抗性を誘導した HFD マウス、低用量ストレプトゾトシン投与によりインスリン分泌低下を伴う糖尿病を誘導した STZ マウス、STZ マウスに 45%高脂肪食を 4 週間負荷することによりインスリン分

泌低下とインスリン抵抗性を併せ持つ 2 型糖尿病モデル STZ/HFD マウスを作製。これらのマウスに対し浸透圧ミニポンプを用いて 2 週間のレプチン投与を行い、摂食、体重、糖脂質代謝に対する効果を検討した。

### 研究結果

HFD マウスでは摂食量の増加とともに体重、体脂肪量、血中レプチン濃度の増加が認められた。また随時血糖に明らかな変化を認めないもののインスリン濃度の上昇が認められインスリン抵抗性が誘導されたものと考えられた。STZ マウスにおいては摂食量の増加は認められたが、体重、体脂肪量、血中レプチン濃度に明らかな変化は認められなかった。また STZ マウスではインスリン濃度の低下とともに高血糖が認められた。一方、STZ/HFD マウスでは HFD マウスあるいは STZ マウスより強力な摂食量の増加が認められ、有意な体重、体脂肪量、血中レプチン濃度の増加も認められた。また STZ マウスと比較しインスリン濃度に変化はないものの血糖のさらなる上

昇が認められ、インスリン抵抗性の誘導が考えられた。

これらのマウスにレプチン投与を行ったところ対照マウス、STZマウス、STZ/HFDマウスでは摂食量の抑制とともに体重、体脂肪量の減少が認められ、またインスリン感受性の改善を伴った血糖の低下も観察された。一方、HFDマウスではレプチンによる摂食量、体重、体脂肪量の変化は認められず、インスリン感受性の改善も認められなかった。

### 考察

肥満症や糖尿病において食事療法は最も重要な治療の一つであるが、食事療法の遵守は臨床困難であることが多い。この原因として肥満者ではレプチン抵抗性により、また1型糖尿病に代表されるインスリン分泌低下型糖尿病では血中インスリンおよびレプチン濃度の低下により過食がもたらされることが報告されている。一方、2型糖尿病における食欲調節についてはこれまで報告が少なく不明な点が多い。今回の研究により2型糖尿病ではレプチン抵抗性と血中インスリンあるいはレプチン濃度低下の両者により、高脂肪食による肥満者や1型糖尿病患者より強力な食欲の亢進を来す可能性が考えられた。また同じ高脂肪食下においてもSTZ/HFDマウスではHFDマウスと異なりレプチンが治療効果を発揮することから、高脂肪食によるレプチン抵抗性の誘導においてインスリン作用が重要な役割を有していることが示唆された。

### 結論

高脂肪食やインスリンは視床下部におけるレプチン感受性変化を介して食欲調節に関与することが示唆された。食事内容やインスリン分泌能は中枢性摂食異常症の発症や病状を修飾する可能性が考えられる。

### \*健康危険情報

なし

### 研究発表

#### 論文発表

T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, L. Miyamoto, M. Hirata, F. Miyanaga, H. Hige, D. Aotani, T. Fujisawa, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia*: 52, 675-683, 2009.

#### 学会発表

青谷大介、海老原健、日下部徹、平田雅一、髭 秀樹、藤澤 武、藤倉純二、益崎裕章、細田公則、中尾一和。肥満を伴った糖尿病モデルマウスにおけるレプチンの治療効果。第81回日本内分泌学会学術総会 青森 2008.5.16-18

青谷大介、海老原健、日下部徹、平田雅一、髭 秀樹、藤澤 武、藤倉純二、益崎裕章、細田公則、中尾一和。肥満を伴った糖尿病モデルマウスにおけるレプチンの治療効果。第29回日本肥満学会 大分 2008.10.17-18

### 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 摂食調節ペプチドのグレリン欠損による自律神経機能の破綻

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** 摂食促進ホルモンのグレリンについて、グレリン欠損マウスを作成し、その遺伝的背景をC57BL/6Jに整えた上で摂食行動などの解析を行った。グレリン欠損マウスは致死性でなく、形態的な異常は見られない。またグレリン欠損マウスの体重、摂食量、行動に目立った変化はなかった。われわれは最近、摂食亢進ホルモンのグレリンが、自律神経によってコントロールされている生体機能（体温調節、血圧・心拍数、消化管運動など）の正常な維持に必要であることを見いだした。目立った表現型の報告のないグレリン・ノックアウトマウス（以下グレリンKOマウス）について、このマウスの表現型を詳細に解析したところ、グレリンKOマウスは自律神経系の異常を示すことがわかった。グレリンKOマウスは自律神経によってコントロールされている生体機能（体温調節、血圧・心拍数など）の日内リズムが欠如し、ベースラインが不安定で変動が大きい。以上のような自律神経の異常は、グレリン投与によって回復することから、グレリンが自律神経の正常な機能維持に必要であることがわかった。

### 研究目的

研究分担者らは1999年に胃組織から、オーファン受容体 GHS-R (growth hormone secretagogue receptor: 成長ホルモン放出促進因子受容体) の内因性リガンドであるグレリン (ghrelin) の発見、構造決定に成功した。グレリンは強力な成長ホルモン (GH) 分泌促進活性をもつアミノ酸28個からなるペプチドであり、3番目のSer残基の側鎖が脂肪酸であるn-オクタン酸 (C8:0) によってアシル化修飾を受けており、さらにこの脂肪酸修飾が活性発現に必須であるという極めてユニークな構造をしている。申請者らはこれまでの研究で、胃がグレリンの主な産生臓器であり、胃から分泌されたグレリンが血流を介して下垂体に作用し、GH分泌を刺激するという、新しいGH分泌調節経路を示した。またグレリンが強力な摂食亢進作用を有し、慢性

投与によって肥満を誘発することを見出した。このような研究からグレリンは摂食抑制ホルモンであるレプチンと作用の点で拮抗するホルモンであり、中枢における食欲の調節や摂食障害の病態と密接な関連がある。さらにグレリンは全身のエネルギー消費・代謝の調節、肥満との関連、循環調節系における心血管の保護作用など、幅広い生理的役割が示唆されており、摂食障害や心不全などでグレリンの補充による治療応用が期待されている。

中枢性摂食異常症の患者においては単に摂食障害だけでなく、その他の様々な異常を訴える。これらは血圧・体温・消化管機能などの自律神経系の異常が多い。本研究計画では摂食調節ペプチドのグレリンの遺伝子改変マウスを使って、グレリンと自律神経機能の関連を調べた。