

hypothalamic neuropeptides involved in energy balance regulation. In agreement with the first reports, it has been found no effect on GH secretion *in vivo*.¹³⁰ In rodents, the peripheral administration of obestatin did not affect gastric emptying nor inhibited the prokinetic effects of ghrelin. Moreover, the intestinal contractility was not affected.¹³¹ Zizzani et al.¹³³ confirmed that exogenous obestatin *per se* did not modify food intake in fasted and fed mice. However, they found that obestatin inhibited the orexigenic effects as well as the stimulation of GH levels by ghrelin administration. It remains to be clarified whether obestatin modulates endogenous ghrelin actions.¹³³ Taken together these results suggest that peripheral obestatin is not a satiety signal that play a role in the regulation of gastric emptying and do not support the concept that it is a physiological opponent of ghrelin.

Interestingly, the intracerebroventricular administration of obestatin inhibited water drinking in rats. This effect preceded and was more pronounced than any on food intake and it did not appear to be the result of altered locomotor/behavioural activity. It has been suggested that obestatin not acts in the pituitary to regulate GH secretion but may act in the brain to alter thirst mechanisms. From this point of view, the effects of obestatin on food intake may be secondary to an action of the peptide to inhibit water drink in rats.¹³⁴

Convergent reports affirm that obestatin is not the cognate ligand for GPR39 receptor.^{128,135,136} It has been found that obestatin does not bind GPR39. It has been observed no effects of obestatin on GPR39-transfected cells in various functional assays (cyclic adenosine monophosphate production, calcium mobilization and GPR39 internalization). Similarly observations have been reported by other researches.^{128,136} No specific binding of obestatin could be detected in two different types of GPR39-expressing cells using three radioiodinated forms of obestatin.¹²⁸

GPR39 appears to be involved in gut motor functions,¹²⁴ since in GPR39 knockout mice gastric emptying is accelerated. However, food intake, body weight and adiposity were similar between GPR39 (+/+) and GPR39 (-/-). Obestatin injection did not affect food intake in both phenotypes. It has suggested that the role of GPR39 should be conducted independently of the function of obestatin.¹³⁷ Taken together, existing reports curtail the initial promise that obestatin is a new regulator of appetite and digestive motility.

Despite the sequence homologies between rodent and human obestatin is 87% and 93% for GPR39, the effects of obestatin have yet to be determined in humans.¹²⁶ Some studies were performed in subjects suffering from Prader-Willi Syndrome with contradictory results. Park et al.¹³⁸ reported that plasma obestatin levels are not elevated and are not regulated by insulin in children both suffering from Prader-Willi Syndrome and from obesity. On the contrary, Butler and Bittel¹³⁹ found higher levels of obestatin in infants affected by Prader-Willi syndrome compared to controls.

Obestatin, like ghrelin, is secreted in a pulsatile manner, although their levels were not strictly correlated.¹³³ Obestatin appears to have an extremely fast influx rate to the brain. Absence of the blood-brain barrier permeation by obestatin was in contrast to the saturable transport of human ghrelin reported previously. Obestatin lacked specific bindings and endocytosis, and the small amount internalized showed rapid intracellular degradation. The differential interactions of obestatin and ghrelin with the blood-brain barrier illustrate their distinctive interactions with the CNS.¹⁴⁰ Further studies are necessary to highlight the physiological role of obestatin and GPR39 in both animals and humans.

3. Conclusion

The identification of obestatin, a novel peptide hormone derived from the same gene as ghrelin, has recently added further

complexity to ghrelin physiology. Three peptide hormones (acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin) derive from the same precursor act through distinct receptors and exert opposing physiological actions. This finding highlights the importance of post-translational regulatory mechanisms. Despite the rapid progress, many questions remain unanswered, including the regulation of acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin secretion, the downstream pathways that mediate their effects, and their precise physiologic endocrine and paracrine roles. Further investigations are required to highlight the intricate balance of energy homeostasis and body weight control and to provide a successful treatment of eating disorders, obesity and cachexia.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest and have received no payment in preparation of this manuscript.

References

- Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: from anorexia to obesity – the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003;**144**:3749–56.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;**402**:656–60.
- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of the rat des-Gln¹⁴-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000;**275**:1995–2000.
- Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;**279**:909–13.
- Zhang JV, Ren P-G, Avsian-Kretchmer O, Luo C-W, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;**310**:996–9.
- Duggan JP, Booth DA. Obesity, overeating, and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Science* 1986;**231**:609–11.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;**52**:72–91.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 1999;**59**:4493–501.
- Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, Makino S, Fujimiya M, Nijima A, Fujino MA, Kasuga M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;**120**:337–45.
- Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001;**12**:118–22.
- Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Molec Interventions* 2002;**2**:450–94.
- Gauna G, Delhanty PJD, Hofland LJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:1055–60.
- Thompson NM, Gill DAS, Davies R, et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly *in vivo* by a mechanism independent of the type 1 growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004;**145**:234–42.
- Mondal MS, Date Y, Yamaguchi H, et al. Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat accurate nucleus. *Regul Pept* 2006;**126**:55–9.
- Sato T, Fukue Y, Teranishi H, et al. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-D-glucose administration. *Endocrinology* 2005;**146**:510–6.
- Nakazato M, Muratami N, Date Y, Kojima M et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeling. 2001; 409:194–198.
- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – an hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;**142**:4163–9.
- Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;**141**:4255–61.
- Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005;**54**:18–24.
- Date Y, Marakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;**123**:1120–8.
- Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem* 2003;**278**:8877–80.
- Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 2005;**146**:2255–64.

23. Patterson M, Murphy KG, le Roux CW, et al. Characterization of ghrelin-like immunoreactivity in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:2205–11.
24. Banks WA, Tschöp M, Robinson SM, et al. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;**302**:822–7.
25. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, et al. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 2000;**141**:4797–800.
26. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:881–7.
27. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:3803–7.
28. Shuto Y, Shibasaki T, Wada K, Parhar I, Kamegai J, Suhihara H, Okikawa S, Wakabayashi I. Generation of polyclonal antiserum against the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R): evidence that the GHS-R exists in the hypothalamus, pituitary and stomach of the rats. *Life Sci* 2001;**68**:991–6.
29. Rindi G, Torsello A, Locatelli V, Solcia E. Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Exp Biol Med* 2004;**229**:1007–16.
30. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:4908–11.
31. Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, et al. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000;**143**:R11–4.
32. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;**141**:4325–8.
33. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;**440**:235–54.
34. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:5992–5.
35. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;**407**:908–13.
36. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;**276**:905–8.
37. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci* 2001;**2**:551–60.
38. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004;**18**:439–56.
39. Curie PJ, Mirza A, Fuld R, Park D, Vasselli JR. Ghrelin is an orexigenic and metabolic signaling peptide in the arcuate and paraventricular nuclei. *Am J Physiol Regul Comp Physiol* 2005;**2**:R353–8.
40. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, et al. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes* 2001;**50**:2438–43.
41. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;**50**:227–32.
42. Cowley MA, Grove KL. Ghrelin. Satisfying a hunger for the mechanism. *Endocrinology* 2004;**145**:2604–6.
43. Dornonville de la Cour C, Lindqvist A, Egecioglu E, et al. Ghrelin treatment reverses the reduction in weight gain and body fat in gastrectomized mice. *Gut* 2005;**54**:907–13.
44. le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatti MA, Theodorou NA, Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:4521–4.
45. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiological states. *J Nutr* 2005;**13**:1320–5.
46. delParigi A, Tschöp M, Heiman ML, Salbe A, et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:5461–4.
47. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:4573–8.
48. Schmid DA, Held K, Ising M, et al. Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH and cortisol, but does not affect leptin in normal control. *Neuropsychopharmacology* 2005;**30**:1187–92.
49. Sanchez J, Oliver P, Palou A, et al. The inhibition of gastric production by food intake in rats is dependent on the type of macronutrient. *Endocrinology* 2004;**145**:5049–55.
50. Akamizu T, Takaya K, Irako T, et al. Pharmacokinetics, safety and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 2004;**150**:447–55.
51. Worthley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:8227–32.
52. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ, et al. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology* 2005;**140**:845–50.
53. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, et al. Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol* 2002;**174**:283–8.
54. Toshinai K, Mandal MS, Nakazato M, et al. Up-regulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;**281**:1220–5.
55. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;**50**:1714–9.
56. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RS, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;**24**:RC19–21.
57. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;**287**:E297–304.
58. Cummings DE, Schwartz MW. Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annu Rev Med* 2003;**54**:453–71.
59. Drazen LD, Vahl TP, D'Alessio DA, et al. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology* 2006;**147**:23–30.
60. Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Verbeke K, Janssens J, Peeters T. Influence of ghrelin on gastric emptying and meal-related symptoms in idiopathic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**22**:847–53.
61. Peters TL. Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility. *J Physiol Pharmacol* 2003;**54**:95–103.
62. Fujino K, Inui A, Asakawa A. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol* 2003;**550**:227–40.
63. Tebbe JJ, Mronga S, Tebbe CG, et al. Ghrelin-induced stimulation of colonic propulsion is dependent on hypothalamic neuropeptide Y1- and corticotrophin-releasing factor 1 receptor activation. *J Neuroendocrinol* 2005;**17**:570–6.
64. Tebbe JJ, Tebbe CG, Mronga S, et al. Central neuropeptide Y receptors are involved in 3rd ventricular ghrelin induced alteration of colonic transit time in conscious fed rats. *BMC Gastroenterol* 2005;**5**:5.
65. Murray CD, Martin NM, Patterson M, Taylor SA, Ghatti MA, Kamm MA, Johnston C, Bloom SR, Emmanuel AV. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut* 2005;**54**:1693–8.
66. Sibilia V, Pagani F, Guidobono F, Locatelli V, Torsello A, Deghenghi R, Netti C. Evidence for a central inhibitory role of growth hormone secretagogues and ghrelin on gastric acid secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology* 2002;**75**:92–7.
67. Kobelt P, Tebbe JJ, Tjandra I, et al. CCK inhibits the orexigenic effect of peripheral ghrelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;**288**:R751–8.
68. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, et al. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:1319–24.
69. Prodam F, Me E, Riganti F, et al. The nutritional control of ghrelin secretion in humans: the effects of enteral vs parenteral nutrition. *Eur J Nutr* 2006;**45**:399–405.
70. Paul DR, Kramer M, Rhodes DG, Rumpler WV. Preprandial ghrelin is not affected by macronutrient intake, energy intake or energy expenditure. *J Negative Results Biomed* 2005;**4**:2–10.
71. Leydi HJ, Gardner JK, Frye BR, et al. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:1319–24.
72. Broglio R, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:5083–6.
73. Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer FX, LaFerrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:1902–6.
74. Schaller G, Schmidt A, Plainer J, et al. Plasma ghrelin concentrations are not regulated by glucose or insulin: a double blind, placebo controlled crossover clamp study. *Diabetes* 2003;**52**:16–20.
75. Soriano-Guillen L, Barrio V, Martos G, et al. Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *Eur J Endocrinol* 2004;**151**:119–21.
76. Shiiya T, Nakazato N, Isobe T, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:240–4.
77. Murdolo G, et al. Insulin is required for prandial ghrelin suppression in humans. *Diabetes* 2003;**52**:2923–7.
78. Maffei C, Bonadonna RC, Consolaro A, et al. Ghrelin, insulin sensitivity and postprandial glucose disposal in overweight and obese children. *Eur J Endocrinol* 2006;**154**:61–8.
79. Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC, et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2004;**151**:573–7.
80. Anderwald C, Brabant G, Bernoier E, et al. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentration is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2003;**52**:1792–8.
81. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;**50**:707–9.
82. Baldelli R, Bellone S, Castellino N, et al. Oral glucose load inhibits ghrelin levels to the same extent in normal and obese children. *Clin Endocrinol* 2006;**64**:255–9.
83. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, et al. Increased plasma level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2001;**9**:774–8.

84. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associate d with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034–8.
85. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:R5–9.
86. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623–30.
87. Hellstrom M, Geliebter A, Naslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, Yeomans MR. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 2004;92:S47–57.
88. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, et al. Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2003;149:R1–3.
89. Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology* 2002;120:669–81.
90. Cummings DE, Shannon MH. Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2999–3002.
91. Tritos NA, Mun E, Betka A, et al. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res* 2003;11:919–24.
92. Komer J, Bessler M, Cirilo LJ, et al. Effects of Roux-en Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:359–65.
93. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, et al. Vagotomy dissociated short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 2003;144:5184–7.
94. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594–602.
95. Stoeckli R, Chanda R, Langer I, et al. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12:346–50.
96. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effects of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3177–83.
97. Weigle DS, Cummings DE, Newby PD, et al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1577–86.
98. Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2576–82.
99. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul Pept* 2003;111:1–11.
100. Kalra SP, Kalra PS, Neuropeptide Y, a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine* 2004;22:49–56.
101. Bagnasco M, Kalra PS, Kalra SP. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology* 2002;143:726–9.
102. Barazzoni R, Zanetti M, Stebel M, et al. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003;124:1188–92.
103. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999;20:68–100.
104. Ueno N, Dube MG, Inui A, et al. Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology* 2004;145:4176–84.
105. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, et al. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2005;82:41–8.
106. Chan JL, Bullen J, Lee JH, et al. Ghrelin levels are not regulated by recombinant leptin administration and/or three days of fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:335–43.
107. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003;52:947–52.
108. Chen CY, Chao Y, Chang FY, et al. Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats. *Int J Mol Med* 2005;16:695–9.
109. Tshinali K, Yamaguchi H, Sun Y, et al. Des-acyl ghrelin induced food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2006;147:2306–14.
110. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, et al. Structure–activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:142–6.
111. Broglio F, Gottero C, Prodam F, et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Endocrinol Invest* 2004;89:3062–5.
112. Akamizu T, Shimomiya T, Irako T, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacylated ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6–9.
113. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology* 2005;146:355–64.
114. Balzani G, Filigheddu N, Cutrupi S, et al. Ghrelin and de-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2004;159:1029–37.
115. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *Eur J Endocrinol* 2001;150:173–84.
116. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell line. *Eur J Endocrinol* 2004;150:173–84.
117. Muccioli G, Pons N, Ghe C, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1 growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004;498:27–35.
118. Chen CY, Inui A, Asakawa A, et al. Des-acyl ghrelin acts by CRF type 2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology* 2005;129:8–25.
119. Gauna C, Meyler FM, Janssen MJL, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5035–42.
120. Lucidi P, Murdolo G, di Loreto C, et al. Metabolic and endocrine effects of physiological increments in plasma ghrelin concentrations. *Nutr Metab Cardiovasc Disease* 2005;15:410–7.
121. Gauna C, Meyler FM, Janssen JA, et al. Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5035–42.
122. Dun SL, Brailoiu GC, Brailoiu E, et al. Distribution and biological activity of obestatin in the rat. *J Endocrinol* 2006;191:481–9.
123. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, et al. Obestatin inhibits feeling but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:RC16–8.
124. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006;131:1131–41.
125. Jackson VR, Nothacker HP, Civelli O. GPR39 receptor expression in the mouse brain. *Neuroreport* 2006;17:813–6.
126. Nogueiras R, Tschop M. Separation of conjoined hormones yields appetite rivals. *Science* 2005;310:985–6.
127. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH, despite the presence of GHRP39 in the pituitary of rats. *Regul Pept* 2007;138:141–4.
128. Holst B, Egerod KL, Schild E, et al. GPR39 signaling is stimulated by zinc ions but not by obestatin. *Endocrinology* 2007;148:13–20.
129. Bassil AK, Haglund Y, Brown J, et al. Little or no ability of obestatin to interact with ghrelin or modify motility in the rat gastrointestinal tract. *Br J Pharmacol* 2007;150:58–64.
130. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:21–6.
131. de Smet B, Thijs T, Peeters TL, et al. Effects of peripheral obestatin on gastric emptying and intestinal contractility in rodents. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:211–7.
132. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, et al. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006;29:RC13–5.
133. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, et al. Obestatin partially affects ghrelin stimulation on food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology*; 2007. ahead of print January 4.
134. Samson WK, White M, Price C, et al. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R637–43.
135. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2007;315:350–1.
136. Lauwers E, Lauduyt B, Arckens L, et al. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:21–5.
137. Tremblay F, Perreault M, Klamann LD, et al. Normal food intake and body weight in mice lacking the orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Endocrinology* 2007;148:501–6.
138. Park WH, Oh YJ, Kim GY, et al. Obestatin is not elevated or correlated with insulin in children with Prader-Willi syndrome. *J Endocrinol Metab* 2007;92:229–34.
139. Butler MG, Bittel DC. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:415–21.
140. Pan W, Tu H, Kastin AJ. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides* 2006;27:911–6.

NPY受容体

— 摂食調節ペプチドと摂食障害

Neuropeptide Y receptors



小木曾和磨(写真) 浅川明弘 乾 明夫

Kazuma OGISO, Akihiro ASAKAWA and Akio INUI

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心身内科学, 同病院心身医療科

◎ニューロペプチド Y(NPY)は中枢神経系を中心に非常に多く分布しており、その生理作用は摂食調節やエネルギー調節のほか、行動、情動系、アルコール摂取、消化管運動、痙攣調節など多岐にわたっている。NPY受容体には6種類のサブタイプが存在し、各サブタイプのアゴニスト、アンタゴニスト化合物投与による薬理作用の検討やトランスジェニック動物を用いた各サブタイプ遺伝子のノックアウトあるいは過剰発現による表現型の観察により、その生理作用が検討されている。摂食調節におけるNPY受容体の役割についても広く研究されており、とくにY1およびY5受容体が摂食亢進作用として、Y2受容体が摂食抑制作用として報告されている。しかし単一受容体サブタイプだけでは摂食調節機構を説明することは困難であり、NPY受容体サブタイプ間における相互作用や他の神経ペプチドによる代償作用あるいは重複作用が想定されている。



ニューロペプチド Y(NPY), NPY受容体, 摂食調節, エネルギー調節, 摂食障害

生活習慣病が問題となる現在、肥満の原因である食行動の調節機構が注目されている。とりわけ摂食調節ペプチドの研究が盛んに行われており、ニューロペプチド Y(neuropeptide Y: NPY)およびその受容体もそのひとつである。本稿ではNPY受容体と摂食との関連を中心に概説する。

● ニューロペプチド Y(NPY)

NPYは中枢投与により強い摂食亢進を示し、ほかにもエネルギー消費の減少、褐色脂肪組織の代謝抑制、白色脂肪組織における脂肪合成の亢進作用などがあり、エネルギーバランスを正に向ける作用がある。NPYは36個のアミノ酸からなる神経ペプチドで、NPY遺伝子はヒト7番染色体のlocus 7p15.1に存在する。NPY遺伝子は4つのエクソンからなり、pre-pro NPYが合成された後、NPYとC末端ペプチドが産生される。またNPY断片としてNPY2-36, NPY13-36, NPY20-36, NPY22-36などが存在するが、NPYの摂食亢進作用はNPY1-36(whole)がもっとも強い。

NPYは中枢神経系と末梢神経系に存在し、とくに齧歯類やヒトでは中枢神経系にもっとも豊富に広く分布する。脳内では視床下部、扁桃核、海馬、孤束核、青斑核、側坐核および大脳皮質に分布しており、ノルエピネフリン、GABA、AgRP(agouti-related protein)などと共存している。とくに視床下部の弓状核(arcuate nucleus: ARC)に多く存在し、室傍核(paraventricular nucleus: PVN)、視床下部背内側核(dorsomedial hypothalamus: DMH)、視床下部外側野(lateral hypothalamic area: LHA)などに投射し、摂食調節の中心的役割を果たしていると考えられている。一方、末梢神経系では交感神経に存在し、末梢組織では血管、肺、腎、副腎、胃、大腸、心臓、脾など多くの組織に分布する。

● NPY受容体の生理作用

NPY受容体はG蛋白質共役型の7回膜貫通型の受容体であり、すくなくとも5種類のサブタイプ(Y1, Y2, Y4, Y5, Y6)がクローニングされている。Y3受容体は実験的にはその存在が想定されて

表 1 各受容体の代表的な内因性リガンド

受容体サブタイプ	リガンド
Y1	NPY, PYY
Y2	PYY, NPY3-36, NPY13-36
Y4	PP
Y5	NPY

いるが、単独の遺伝子としては存在しない。Y6 受容体はほとんどの動物で正常な構造を保持しておらず、マウスのみ機能的な蛋白質である。Y7 受容体も発見されているが、哺乳類には存在しない。Y1 受容体は Y4 および Y6 受容体と高い相同性を有しており、アミノ酸配列の約 50% が一致する。Y2 受容体はほかのサブタイプともっとも相同性

表 2 各受容体サブタイプの薬理的検討およびトランスジェニック動物を用いた検討¹⁶⁾

(1) 薬理的検討		
①動物実験		
Y1 受容体	アンタゴニスト	・自発的な摂食量の低下, 絶食時の摂食の低下, 自由摂食あるいは NPY により誘発される摂食の減弱
	アゴニスト	・用量依存的に摂食を亢進
Y4 受容体	アゴニスト	・絶食下における摂食を抑制
Y5 受容体	アンタゴニスト	・自発的な摂食量の低下, 絶食時の摂食の低下, 自由摂食あるいは NPY により誘発される摂食の減弱 ・体重増加率の減少, 脂肪量の減少, 満腹下での摂食行動の亢進 ・NPY により誘発される摂食行動への影響なし ・PP による摂食亢進作用は阻害するが, NPY による摂食亢進作用は阻害しない
	アゴニスト	・摂食亢進 ・過食, 体重増加, 高コレステロール・高インスリン・高レプチン血症の誘発
②臨床研究		
Y2 受容体	アゴニスト	・エネルギー摂取量の減少, 高率に副作用あり
Y4 受容体	アゴニスト	・Prader-Willi 症候群の摂食阻害作用なし
Y2Y4 受容体	アゴニスト	・肥満者の摂食を抑制
Y5 受容体	アンタゴニスト	・肥満者の体重減少について統計学的有意差は認めたが, その差は小さく臨床的意義は乏しい ・食事ダイエット後の体重増加抑制作用について統計学的有意差は認めたが, その差は小さく臨床的意義は乏しい
(2) トランスジェニック動物を用いた検討		
NPY KO		・インスリン欠損による糖尿病マウスの過食を減弱 ・レプチン欠損 <i>ob/ob</i> マウスの内分泌学的変化を減弱 ・“おいしいもの” に対する摂食行動を減弱 ・インスリンによる低血糖に対する摂食行動を減弱
NPY 過剰発現		・摂食行動, 摂食量とも変化なし (通常食) ・スクロース負荷で体重増加, 一過性の摂食量の増加, 高血糖, 高インスリン血症あり
Y1 KO		・脂肪量増加, 摂食量はほとんど変化なし, 絶食による誘発された摂食行動の減弱 ・絶食マウスで軽度高インスリン血症あり ・レプチン欠損 <i>ob/ob</i> マウスの過食の減弱 ・NPY の中枢投与による摂食亢進作用の減弱
Y2 KO		・体重増加, 摂食量増加, 脂肪沈着 ・レプチンへの反応減弱, NPY による摂食亢進作用は変化なし, 絶食後の摂食や体重増加は変化なし ・摂食量の増加はあるが, 一過性の体重減少あり, 血漿 PP 値の増加
Y4 KO		・体重の減少, 白色脂肪の減少, 血漿 PP の基礎値の増加, 24 時間当りの摂食量の減少
Y2Y4 KO		・暗期の水分摂取の亢進 ・Y2 受容体あるいは Y4 受容体単独の欠損に比べて脂肪量, レプチン血症, インスリン血症の著明な減少と摂食量の増加
Y1Y2Y4 KO		・Y1 単独欠損よりも NPY 過剰発現マウスにおける体重増加を減弱
Y5 KO		・遅発性の体重, 摂食, 脂肪量の増加を伴う肥満が発現

が乏しい(アミノ酸配列の30%以下)。各受容体サブタイプの内因性リガンドについて表1に示し、生理的に重要と考えられるY1, Y2, Y4, Y5受容体について以下に概説する。また各受容体サブタイプの生理作用を検討する目的で、多くの薬理的検討やトランスジェニック動物を用いた研究が報告されており、その一部を表2に示す。

1. Y1受容体

Y1受容体は多くの生理作用にかかわっており、NPYによる自発的な食行動の亢進に関与していると考えられている。また、摂食行動やエネルギーバランスの変化により視床下部のY1受容体の機能や発現量に可塑性がみられることが報告されており、Y1受容体のシグナル伝達の程度により摂食行動や肥満が亢進することが示唆されている¹⁾。さらにY1受容体は迷走神経背側核(dorsal vagal complex: DVC)にも存在し、胃の近位部を弛緩させると考えられている²⁾。またストレス反応との関連も指摘されており、抗うつ様の作用に関与している可能性がある³⁾。

2. Y2受容体

Y2受容体はN末端にグリコシル化部位を有する。また細胞外側に2つのシステインがS-S結合しており、1つのシステインがN連結グリコシル化のために細胞質側末端に存在している。NPYおよびPYYに高い親和性を示し、NPY3-36およびNPY13-36についてもNPYと同様の親和性がある。Y2受容体はラットでは内側視索前野、視床下部前核、PVN、ARC、LHAを含む視床下部においてY1受容体より発現量が多く、乳頭体核では発現量が少ない。ほかにも大脳皮質、海馬、扁桃体、線条体、側坐核などに発現している。このように中枢神経系において広く分布するY2受容体であるが、とくにARCに高濃度に分布する。ARCではシナプス前受容体として存在し、NPYを介して摂食や体重調節とも関連していると考えられている。

Y2受容体アゴニストのひとつであるPYY3-36の末梢投与により、摂食抑制作用と体重減少作用を示す。一方で長期ではY2受容体アゴニストによる摂食抑制作用が減弱するという報告もある⁴⁾。またラットではY2受容体は食後期の十二指腸の

消化管運動を空腹期のパターンに変換させる作用がある。ストレス反応との関連性には十分な証拠はないが、Y2受容体ノックアウトマウスではストレス反応の消失やCRFレベルが低いなどストレスとの関連を示唆する報告がある³⁾。

3. Y4受容体

Y1, Y2およびY5受容体への親和性はNPYおよびPYYとも同程度であるが、PPに対する親和性は低い。一方、Y4受容体はNPYやPYYよりもPPへの親和性が高く、PPの受容体と考えられている。ヒトではY4受容体は骨格筋、冠動脈、腸管、膵、前立腺、子宮に多く存在し、肺、腎などは発現量が少ない。これらの末梢組織だけでなく、視床下部を含む脳全体に分布している。Y4受容体の生理作用として消化管運動の調節や摂食抑制作用が報告されている³⁾。

4. Y5受容体

Y5受容体蛋白は他の受容体に比べて100アミノ酸ほど大きい。これは細胞内ループが長いためであるが、C末端はY1, Y2およびY4受容体に比べて短い。Y5受容体遺伝子の転写はY1受容体と同じDNA配列の逆ストランドから行われ、共発現していると考えられている。Y5受容体は中枢神経系に広く分布しているが、Y1, Y2受容体よりは少ない。マウスではY5受容体発現細胞にはY1受容体を共発現していることが多い(逆にY1受容体発現細胞にはY5受容体は発現していないことが多い)。Y1とY5受容体は大脳皮質、海馬、視床下部、扁桃体、脳幹などNPYのおもな作用部位と一致して分布している。内側視索前野やARCはY1, Y2およびY5受容体発現細胞が存在し、PVNにはそのほかにY4受容体も存在する。

Y5受容体はY1受容体と同様に摂食亢進作用に関連していると考えられている。またY5受容体はY1, Y2, Y4受容体と異なり、NPY断片であるNPY2-36の脳室内投与後よりNPY投与と同等の摂食亢進作用をもつ。このことは、NPYによるY5受容体の摂食亢進作用はY1, Y2およびY4受容体とは別の経路で関与していることを示唆している。Y5受容体を活性化するアゴニストの力価は、 $NPY > PYY = NPY2-36 = PYY3-36 > NPY13-36$ である⁵⁾。

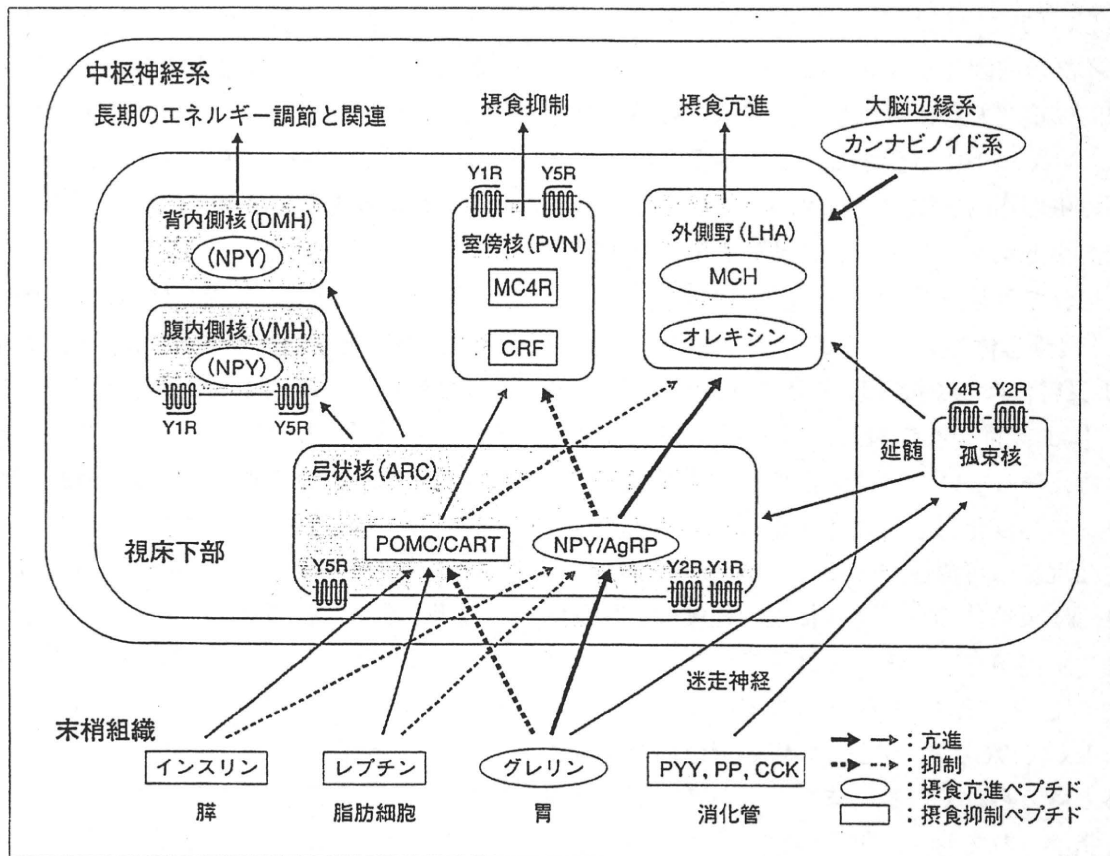


図1 視床下部を中心とした摂食調節機構

視床下部はエネルギー調節の中樞である。弓状核(ARC)、室傍核(PVN)、視床下部腹内側核(ventromedial nucleus: VMN)、背内側核(dorsomedial nucleus: DMH)、外側野(LHA)などが摂食・エネルギー調節とかかわっている。最近になってさらに孤束核、扁桃核、腹側被蓋野(ventral tegmental area: VTA)などの報酬系も重要であることが指摘されている¹⁵⁾。このなかでとくにARCに存在する2つの神経核が摂食調節に重要であり、ひとつは摂食亢進作用のあるNPYとAgRPを含むNPY/AgRPニューロン、他方はプロオピオメラノコルチン(proopiomelanocortin: POMC)とコカイン・アンフェタミン調節転写産物(cocaine and amphetamine-regulated transcript: CART)を含むPOMC/CARTニューロンである。NPY、AgRPとも脳室内投与により摂食亢進作用を示すことが確認されている。POMCは食欲抑制作用のある α -MSHの前駆物質であり、POMC/CARTニューロンの活性化により摂食が抑制され、エネルギー消費が亢進する。NPY/AgRPニューロンとPOMC/CARTニューロンはたがいに拮抗しており、末梢の栄養状態を反映したシグナル(インスリン、レプチン、グレリンなど)の入力を受けてエネルギー・摂食の恒常性に中心的な役割を果たす。

NPY受容体と摂食調節

視床下部のY1、Y2、Y5受容体がおもに摂食調節と関連し、各受容体が異なったメカニズムでエネルギー調節にかかわっていると考えられている(図1)。これらの受容体が脳内で持続的に活性化していることが示されており、Y1受容体の持続的な活性化により栄養素分配の変化のみで体重増加をきたす。Y2受容体の持続的な活性化は摂食低下による一過性の体重減少をきたすが、エネルギー消費にはほとんど影響はない。Y5受容体の活性化は過食や栄養素分配効果により体重増加や脂肪増加に働き、エネルギー代謝の抑制をもたらす。ま

たY1あるいはY5受容体を活性化するとNPYによる摂食亢進がみられるが、Y1受容体やY5受容体をロックアウトしても、摂食抑制による体重減少ではなく遅発性の摂食亢進を伴う肥満がみられる。一方で、リガンドであるNPYをロックアウトしたマウスでは摂食行動や体重に変化はみられない。これらの結果は、摂食・体重が代償的に調節されていることを示している。

Y5受容体ロックアウトマウスを用いた検討では、ARCにおけるPOMC/CART遺伝子の発現変化と代償機構との関連が指摘されており、摂食行動の中樞性代償調節としてPOMC/CART遺伝子

の発現が重要であると考えられる⁶⁾。また、Y1 受容体を遮断した状態(Y1 受容体アンタゴニスト投与あるいは Y1 受容体をロックアウトした状態)で Y5 受容体アンタゴニストを投与すると、Y1 受容体のみを遮断した状態に比べてより強い抗肥満作用がみられることが報告されている⁷⁾。このことは、Y1 および Y5 受容体が摂食調節において相乗的な相互作用を有することを示唆しており、Y5 受容体が Y1 受容体の細胞内シグナル伝達に影響を及ぼす可能性があることも推察されている。また、肥満マウスに対し Y2 受容体アゴニスト(PYY3-36)と Y5 受容体アンタゴニストを同時投与したところ、各単体投与に比べ、より大きな体重減少が得られた(相加効果)。このことは Y2 受容体刺激と Y5 受容体遮断が異なった経路で抗肥満作用を呈することを示している⁸⁾。

Y4 受容体についても摂食や栄養状態との関連が示唆されている。脳幹の Y4 受容体の mRNA レベルは、末梢からレプチンを投与した場合や絶食 48 時間後に餌を与えた場合に増加する。レプチン濃度は絶食時に低下し摂食により増加することから、脳幹の Y4 受容体はレプチンによる食欲不振に関与しているのかもしれない⁹⁾。

サイド メモ 1

摂食障害の治療抵抗性

摂食障害はいまでも治療抵抗例をよく経験するが、その理由として、①多くの摂食障害患者にみられる認知の歪みがきわめて強固であること、②摂食障害に至る背景が症例によって多様であること、があげられる。①については辺縁系、視床下部などを中心とした情動・報酬系と新皮質系を中心とした高次機能の統合の結果、強固な認知が形成されていることが想定される。NPY やグレリンなどがこれらの認知性摂食調節機構についてかかわっている可能性があるが十分な解明には至っておらず、手探りで治療を行っている現状がある。②については患者背景の多様性が標準的な治療の確立を困難にしていると考えられる。したがって、今後は認知性摂食調節機構の解明とランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)のようなエビデンスレベルの高い結果を集積し、標準化された治療法が確立されることが望まれる。

● 摂食障害との関連

若い女性を中心に増加傾向にある摂食障害は、神経性食欲不振症(anorexia nervosa : AN)と神経性過食症(bulimia nervosa : BN)に分類される。AN は制限型(AN-R)とむちゃ喰い/排出型(AN-BP)に分類され、BN は排出型(BN-P)と非排出型(BN-NP)に分類される。さらにどちらの診断基準も満たさない分類不能型(eating disorder not otherwise specified : EDNOS)も多く、全摂食障害患者の半数近くは EDNOS に該当すると考えられている(「サイドメモ 1」参照)。

その病態は前述の摂食調節ネットワークの乱れにより、結果的に摂食行動の異常が惹起されることが想定されている。たとえば、飢餓状態では末梢からの飢餓シグナル、すなわち脂肪量低下によるレプチン分泌低下や胃からのグレリン分泌増加などにより、NPY/AgRP ニューロンの亢進および POMC/CART ニューロンの抑制の結果、摂食行動が促される。しかし AN の場合、生理的には飢餓状態であるにもかかわらず摂食行動はむしろ抑制されている。この理由として、AN 患者では摂食亢進シグナルが飢餓状態に比較して強くないことが考えられる。すなわち AN 患者では NPY やグレリンなどの摂食亢進ペプチドの代償的な増加は認められるものの、その増加幅は空腹や飢餓に比べて少ないことが報告されている。これは摂食亢進シグナルが摂食抑制ペプチド(CRF, CCK など)の脱抑制によって抑えられている可能性がある¹⁰⁾。ほかにも AN 患者ではグレリン増加の主体がデスアシルグレリンであることなどが加わり、相対的に摂食抑制系が優位となり、飢餓状態にもかかわらず摂食行動が抑制されるという病態が推定される。

NPY と摂食障害の関連性を直接示した報告は乏しいが、AN 患者の血中 NPY および脳脊髄液(CSF)中 NPY レベルが高値であることが報告されている。しかし、摂食障害患者にみられる NPY 増加が病態の原因であるのか、あるいは結果であるのかについては、結論は出ていない。たとえば AN 患者の CSF 中 NPY レベルは栄養状態の改善とともに回復することが報告されており¹¹⁾、この結果からは飢餓状態そのものが NPY 高値の原因

であることが示唆される。一方で血中 NPY が AN の栄養状態改善後に有意に低下したものの、体重や BMI の変化に比較して低下幅は少なく、体重改善後にも残存する AN 患者の摂食・体重調節の異常との関連を示唆する報告もある¹²⁾。また、体重が保たれている BN 患者においても血中 NPY レベルは高値であり、AN 患者と比較してもさらに高値であることから、NPY 分泌調節の異常が BN 患者の異常な食行動(過剰な食欲など)の原因となっている可能性も示唆されている¹³⁾。さらに、一般的に空腹時は活動が亢進することが知られているが、NPY が空腹時の行動変化に影響を及ぼす可能性が指摘されている。とくに NPY の処置により空腹時の過活動が増強し活動時間が増加した結果、摂食量が減少し体重が減少するという所見は、AN 患者が低体重かつ視床下部における NPY 産生が亢進している状態にもかかわらず過活動であり、摂食量が非常に少量であることと一致する¹⁴⁾。

サイド
メモ
2

NPYと情動系

本稿では摂食調節を中心に概説したが、NPY と情動系の関連を示唆する報告も多い。とくに Y1 と Y2 受容体は大脳皮質、海馬、扁桃体などに多く分布し、これらは気分障害、ストレス反応、記憶などと関連した領域に一致するため、その関連性を検討した研究が多い。最近では Y4、Y5 受容体についても情動との関連が指摘されている。実際、気分障害や不安障害患者では血中および脳脊髄液中の NPY が低いことが報告されている。さらに、NPY を投与することで実験動物の不安行動や抑うつ状態が改善することが示されており、Y1、Y2、Y5 受容体が抗不安作用や抗うつ作用を有するという報告もある。一方でヒトではうつ病との関連に否定的な報告もあるが、最近になって NPY の前駆物質(prepro NPY)の遺伝子多型が気分障害や不安障害と関連している可能性が指摘されている。

いずれも仮説レベルであるが、NPY が認知性摂食調節機構にかかわっている可能性が示唆される(「サイドメモ 2」参照)。

おわりに

NPY は中枢神経系における分布量も多く、受容体の多様性からさまざまな生理作用と関係していると考えられ、とくに摂食・エネルギー調節にかかわる物質として注目されている。各受容体の生理作用についてもしだいに明らかになりつつあるが、代償性や重複性の問題があり、生理作用発現までのメカニズムの解明には至っていない。さらに摂食調節機構については情動とのかかわりも強く、ほかの神経ペプチドとの関連を含め総合的に検討する必要がある。

文献

- 1) Eva, C. et al. : *Front Neuroendocrinol.*, 27 : 308-339, 2006.
- 2) Kobayashi, M. et al. : *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 290 : R290-R297, 2006.
- 3) Julio, C.M. et al. : *Brain Res.*, 1314 : 194-205, 2010.
- 4) Parker, S.L. et al. : *Br. J. Pharmacol.*, 153 : 420-431, 2008.
- 5) Michel, M.C. et al. : *Pharmacol. Rev.*, 50 : 143-150, 1998.
- 6) Higuchi, H. et al. : *World J. Gastroenterol.*, 14(41) : 6312-6317, 2008.
- 7) Mashiko, S. et al. : *Eur. J. Pharmacol.*, 615 : 113-117, 2009.
- 8) Moriyama, R. et al. : *Peptides*, 30 : 1318-1322, 2009.
- 9) Yahya, A. et al. : *Peptides*, 27 : 2731-2737, 2006.
- 10) Inui, A. : *Mol. Psychiatry*, 6 : 620-624, 2001.
- 11) Kaye, W. : *Physiol. Behav.*, 94 : 121-135, 2008.
- 12) Oswiecimska, J. et al. : *Neuro Endocrinol. Lett.*, 26 (4) : 301-304, 2005.
- 13) Baranowska, B. et al. : *Neuro Endocrinol. Lett.*, 22 (5) : 356-358, 2001.
- 14) Nergardh, R. et al. : *Psychoneuroendocrinology*, 32 : 493-502, 2007.
- 15) Morton, G. J. et al. : *Nature*, 443 : 289-295, 2006.
- 16) Kamiji, M.M. and Inui, A. : *Endocr. Rev.*, 28(6) : 664-684, 2007.

* * *

摂食障害，特に神経性食欲不振症の基礎と臨床について

小木曾和磨 鮫島真理恵 網谷東方
濱田聡史 浅川明弘 乾 明夫

キーワード：摂食障害，神経性食欲不振症，グレリン，ニューロペプチドY，一塩基多型
eating disorder, anorexia nervosa, ghrelin, NPY: neuropeptide Y,
SNP: single nucleotide polymorphism

はじめに

現在の医学の流れとして予防医学の重要性が認識され，メタボリックシンドロームや生活習慣病と関連して肥満の問題が扱われることが多い。確かに全体としてみれば肥満は増加傾向にあるが，若い女性に限ってみれば肥満よりはむしろやせ・体重減少が問題になっている現状がある¹⁾。やせている体型が美しいという心理社会的背景から，若い女性がダイエットに執心していることがその理由と考えられるが，さらに近年「やせ」の病的状態とも言える神経性食欲不振症の増加が問題となっている。神経性食欲不振症はその成因が複雑であり治療に難渋する例も多いが，最近になって摂食調節系のメカニズムが次第に明らかになっており，その臨床応用が期待されている。特に摂食亢進ペプチドであるグレリンは現在臨床試験中であり，摂食障害治療の新たな試みが展開中である。本稿では摂食障害について，新しい知見を踏まえながら特に神経性食欲不振症を中心にその基礎と臨床について概説する。

摂食障害の定義

摂食障害は通常，神経性食欲不振症 (Anorexia nervosa: AN) と神経性過食症 (Bulimia nervosa: BN) に分類される。その診断基準としては，DSM-IV-TR の診断基準が用いられることが多い (図 1-a)。AN は制限型 (AN-R) とむちゃ喰い/排出型 (AN-BP) に分類さ

れ，BN は排出型 (BN-P) と非排出型 (BN-NP) に分類される。さらに AN・BN のどちらの診断基準も満たさない分類不能型 (eating disorder not otherwise specified; EDNOS) も多く，全摂食障害患者の半数近くは EDNOS に該当することが推定されている (図 1-b)。一方，厚生労働省研究班より作成された我が国の診断基準を図 1-c に示す。DSM-IV と比べ，るいその体重設定の違い (標準体重の -80%) や発症年齢の項目などが特徴といえる。また，標準体重の算出についても BMI ではなく日本人の体型を考慮した平田の方法などが推奨されている。

摂食障害の疫学

摂食障害の疫学的研究はその方法や対象あるいは適応する診断基準によりばらつきがみられる。AN については，その発症率は Hsu らの報告では年間 10 万人あたり 1.43 (12~25 歳女性) であり，最も高い発症率は 50 (18 歳女性) であった²⁾。その他にも多くの報告例はあるが，年齢別にみると 10 代後半から 20 代前半で発症率が高く，男性より女性の方が発症率が高い (女性: 男性は約 10:1) ことは共通している。有病率は一般人口対象研究では約 0.7% 程度³⁾，医療機関対象研究では 0~1.3%⁴⁾ であると考えられている。我が国では，推定患者数は女性人口 10 万人に対して 4.9, 10~29 歳の女性では 14.8 であった⁵⁾。さらに最近の報告では中学~大学女性の 200~600 人に 1 人が神経性食欲不振症であると報告されている⁶⁾。

BN については AN より発症率が高いとされており，Turnbull らの報告では女性の発症率は 10 万人あたり 12.8 であり⁷⁾，女性の有病率は約 1~3% と推定さ

鹿児島大学大学院心身内科学：鹿児島大学病院心身医療科
〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番 1 号

摂食障害、特に神経性食欲不振症の基礎と臨床について

(a) 摂食障害の診断基準 (DSM-IVTR)

神経性食欲不振症

◆診断

- A 年齢と身長に対する正常体重の最低限、またはそれ以上を維持することの拒否 (期待される体重の 85%)
- B 体重が不足している場合でも、体重が増えること、または肥満することに対する強い恐怖
- C 自分の体重または体型に対する感じ方の障害、自己評価に対する体重や体型の過剰な影響、または現在の低体重の重大さの否認。
- D 初潮後の女性の場合無月経 (月経周期が連続して少なくとも 3 回欠如)

◆病型

制限型 AN-R: 現在の神経性食欲不振症のエピソード期間中、規則的にむちゃ食いや排出行動(自己誘発性嘔吐、または下剤、利尿剤、浣腸の誤った使用)を行ったことがない。

むちゃ食い/排出型 AN-BP: 現在の神経性食欲不振症のエピソード期間中、規則的にむちゃ食いや排出行動を行っている。

神経性過食症

◆診断

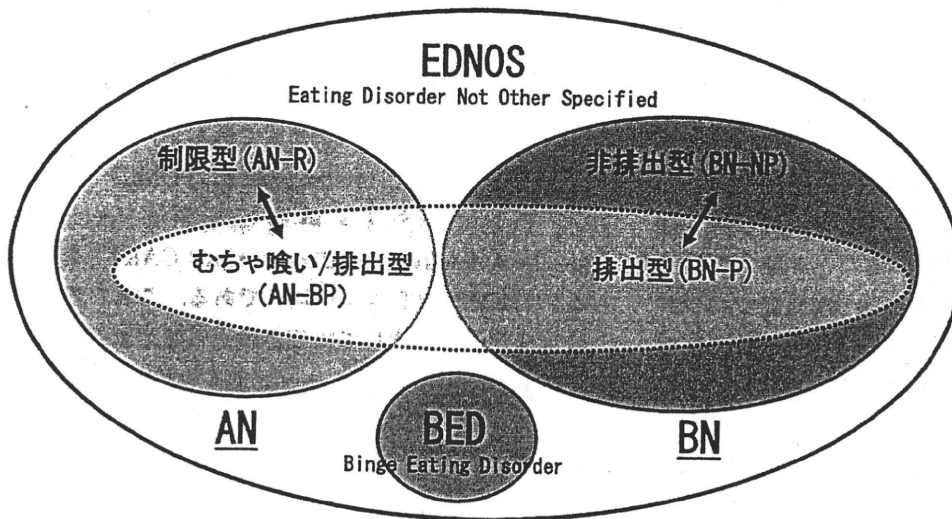
- A むちゃ喰いのエピソードの繰り返し
 - (1) 他とはっきり区別される時間帯に、明らかに多い食べ物を食べる
 - (2) そのエピソードの間は、食べることを制御できないという感覚
- B 体重の増加を防ぐための不適切な代償行為。例えば自己誘発性嘔吐、下剤・利尿剤・浣腸その他薬剤の誤った使用、絶食、過剰な運動
- C むちゃ喰いおよび不適切な代償行為は、少なくとも 3 ヶ月間週 2 回見られる
- D 自己評価は体型および体重の影響を過剰に受ける
- E 障害は神経性食欲不振症のエピソード期間中にのみ起こるものではない

◆病型

排出型 BN-P: 現在の神経性過食症のエピソード期間中、定期的に自己誘発性嘔吐、または下剤、利尿剤、浣腸の誤った使用を行う

非排出型 BN-NP: 現在の神経性過食症のエピソード期間中、絶食・過剰な運動などの不適切な代償行為は行うが、定期的な自己誘発性嘔吐・下剤・利尿剤・浣腸等の乱用はない

(b) 摂食障害の病型



(c) 摂食障害の診断基準 (厚生労働省特定疾患・神経性食欲不振症研究班 平成元年)

1. 標準体重の - 20%以上のやせ
2. 食行動の異常 (不食、大食、隠れ食いなど)
3. 体重や体型についての歪んだ知識 (体重増加に対する極端な恐怖など)
4. 発症年齢: 30 歳以下
5. (女性ならば) 無月経
6. やせの原因と考えられる器質性疾患がない

図 1 摂食障害の診断基準および病型

表1 中枢神経系及び末梢臓器における主な摂食調節物質の一覧

中枢神経系	
摂食亢進系	摂食抑制系
NPY	POMC
AgRP	α -MSH
オレキシン	CART
MCH	CRH
ガラニン	ウロコルチン
ノルアドレナリン (α 2)	NPB (neuropeptide B)
カンナビノイド系	NPW (neuropeptide W)
	セロトニン
	ヒスタミン
	ノルアドレナリン (α 1, β)
末梢臓器	
グレリン (胃)	レプチン (脂肪)
低グルコース	CCK (上部小腸)
FFA (遊離脂肪酸)	PYY (上部小腸)
	GLP-1
	高グルコース
	インスリン
	グルカゴン

(略語は本文中参照)

れている。我が国の疫学調査では先の1993年の厚生省調査研究班の報告では、BNの推定患者数は女性人口10万に対し2.2、10~29歳の女性では6.7となっている。

EDNOSについては正確な把握は不明であるが、全摂食障害患者の約半数を占めていることが推定されており、2002年の国内高校生(女子)の調査ではAN 0.2%、BN 2.2%、EDNOS 9.1%という結果が示されている。また、1990年代後半より我が国の摂食障害の若年女性を中心とした発症率の増加が危惧されており、最近10年間でANは3倍、BNは4倍、EDNOSは2~3倍に増加したと推定されている。

同一患者において症状が移行するケース(AN-RからAN-BPやBNへの移行など)も多々認められる。また以前はAN-Rが多いとされたが近年ではAN-BPの増加が指摘されている。

摂食障害の病因・病態

摂食障害の発症には生物学的要因、心理学的要因、社会学的要因などの多要因が複雑に絡み合った多次元モデルとして捉えられることが多く、一つの視点のみではその病態を説明できないことが多い。しかし最近

になって摂食調節メカニズムが次第に明らかになっており、生物学的要因、特に摂食障害と摂食調節ネットワークの関係を中心に概説する。なお、BNは病態がより複雑であるため、以下ではANを中心に扱うこととする。

(1) 摂食障害の生物学的要因

1) 摂食調節中枢と神経ペプチド

摂食を調節する中枢として以前より満腹中枢である視床下部腹内側核(ventromedial hypothalamus: VMH)と摂食中枢である視床下部外側野(lateral hypothalamus: LH)が知られていた。しかし近年になって摂食を調節する様々な神経ペプチドが発見され、視床下部の弓状核(arcuate nucleus: ARC)、室傍核(paraventricular nucleus: PVN)なども摂食と重要な部位であることが認識され、より詳細な視床下部内ネットワークが明らかになりつつある。さらに末梢組織から分泌される神経ペプチドによって、食欲が調節されるメカニズムも明らかとなってきた(中枢・末梢における主な神経ペプチドの一覧を表1に示す)。

最も代表的な回路の一例として、ARCに存在する摂食調節ニューロンがある(図2)。一つは摂食亢進ペプチドであるニューロペプチドY(neuropeptide Y: NPY)とアグーチ関連タンパク(agouti-related protein: AgRP)を含有するNPY/AgRPニューロンであり、他方は摂食抑制ペプチドであるプロオピオメラノコルチン(pro-opiomelanocortin: POMC)とコカイン・アンフェタミン調節転写産物(cocaine and amphetamine-regulated transcript: CART)を含有するPOMC/CARTニューロンである。これらのニューロンは互いに拮抗していると考えられており、ともにPVNにあるメラノコルチン4型受容体(melanocortin-4 receptor: MC4R)を発現するニューロンとシナプスを形成する。MC4Rの内因性リガンドは α メラニン細胞刺激ホルモン(alpha-melanocyte-stimulating hormone: α MSH)であり、その作用は摂食抑制に働く。NPY/AgRPニューロンはNPY受容体を介して(cAMPレベルを下げることにより)MC4Rを間接的に抑制し、さらにAgRPは α MSHに対する拮抗作用により直接的にMC4Rを抑制することで結果的に摂食促進に働く。POMC/CARTニューロンはPOMCから α MSHが生成され、主としてPVNにおけるMC4Rを活性化し、結果として摂食抑制に働く⁸⁾。また、どちらのニューロンも末梢からの情報入力を受けており、胃底腺内分泌細胞(X/A様細胞)から分泌さ

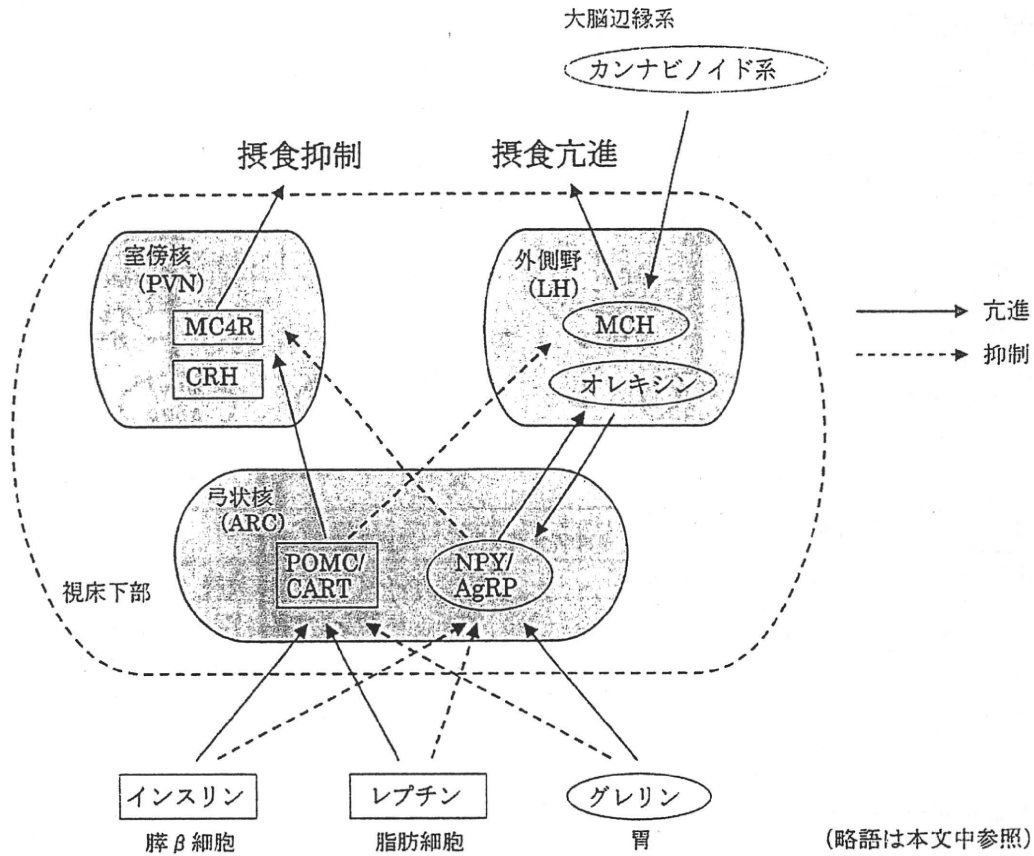


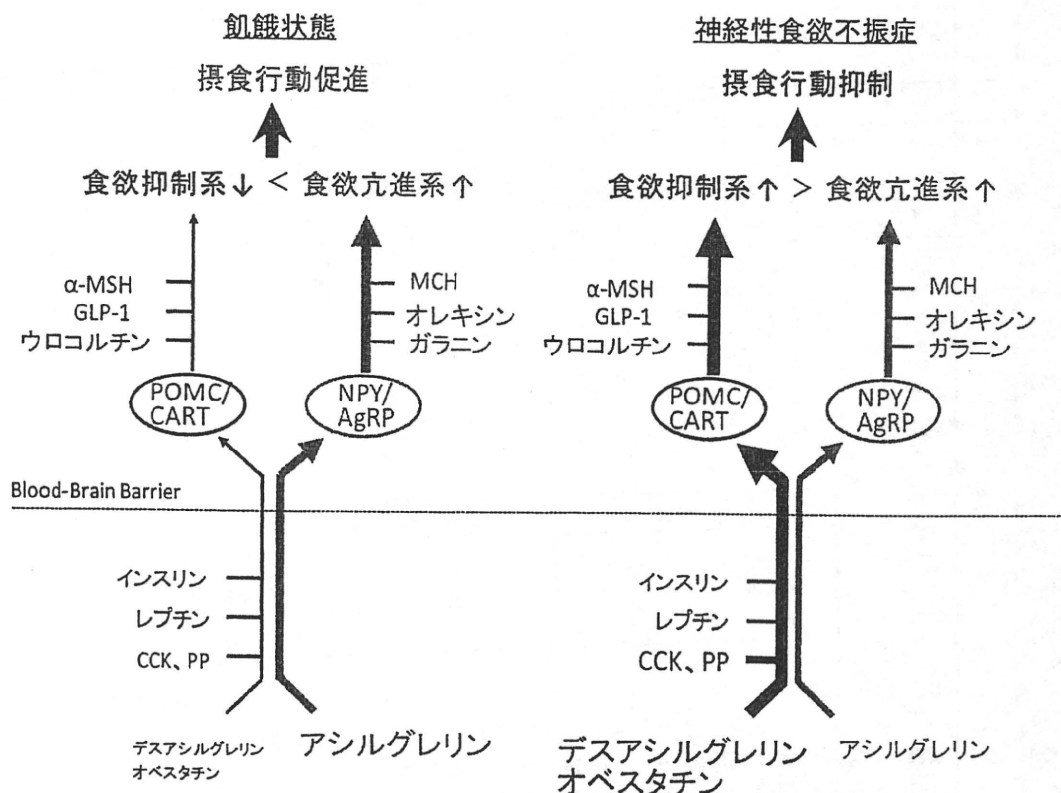
図2 視床下部を中心とした摂食調節機構のモデル

視床下部弓状核のNPY/AgRPニューロンが摂食亢進系、POMC/CARTニューロンが摂食抑制系シグナルとなる。末梢組織からエネルギー代謝・脂肪量を反映する情報として分泌されるインスリン、レプチン、グレリンなどがNPY/AgRPニューロンとPOMC/CARTニューロンに入力する。これらのニューロンはそれぞれ室傍核と外側野に投射し、外側野のオレキシンニューロンなどを介する摂食亢進系と室傍核のMC4Rなどを介する摂食抑制系に出力し、そのバランスにより摂食行動がコントロールされていると考えられる。

れるグレリンはNPY/AgRPニューロンを活性化するとともにPOMC/CORTニューロンを抑制することで摂食行動を促進する。一方、脂肪細胞から分泌されるレプチンや膵β細胞から分泌されるインスリンは逆にNPY/AgRPニューロンを抑制するとともにPOMC/CORTニューロンを活性化することにより摂食行動を抑制する。他にも末梢からの調節物質として、CCK、ペプチドYY (PYY) などが知られており摂食調節の一役を担っている。ただし実際の調節機構はさらに複雑であり、たとえばNPY/AgRPの作用(摂食亢進・体重増加)発現のためにはNPY/AgRPニューロンに共存するGABAの作用が必要であることも動物実験レベルで示されている⁹⁾。AgRPについてもその摂食亢進作用が長時間持続することは知られていたが、転写因子であるDmbx1がAgRPの作用に重要である

ことが報告されている¹⁰⁾。

ARCとPVNのほかにも摂食調節に関わる部位はいくつかあり、その中の一つであるLHには摂食促進作用のあるメラニン凝集ホルモン(melanin-concentrating hormone: MCH)とオレキシン発現ニューロンが存在する。これらのニューロンはARCのNPY/AgRPニューロンやPOMC/CORTニューロンとシナプスを形成しMC受容体やNPY受容体を介して摂食行動の調節に関与している。またVMHにはグルコース受容ニューロン(グルコース投与により活動が亢進するニューロン)が、LHにはグルコース感受性ニューロン(グルコース投与により活動が抑制するニューロン)が存在し、これらのニューロンも摂食活動に関わっていることが想定されている¹¹⁾。また、PVNに存在するコルチコトロピン放出因子(corticotropin-



(略語は本文中参照)

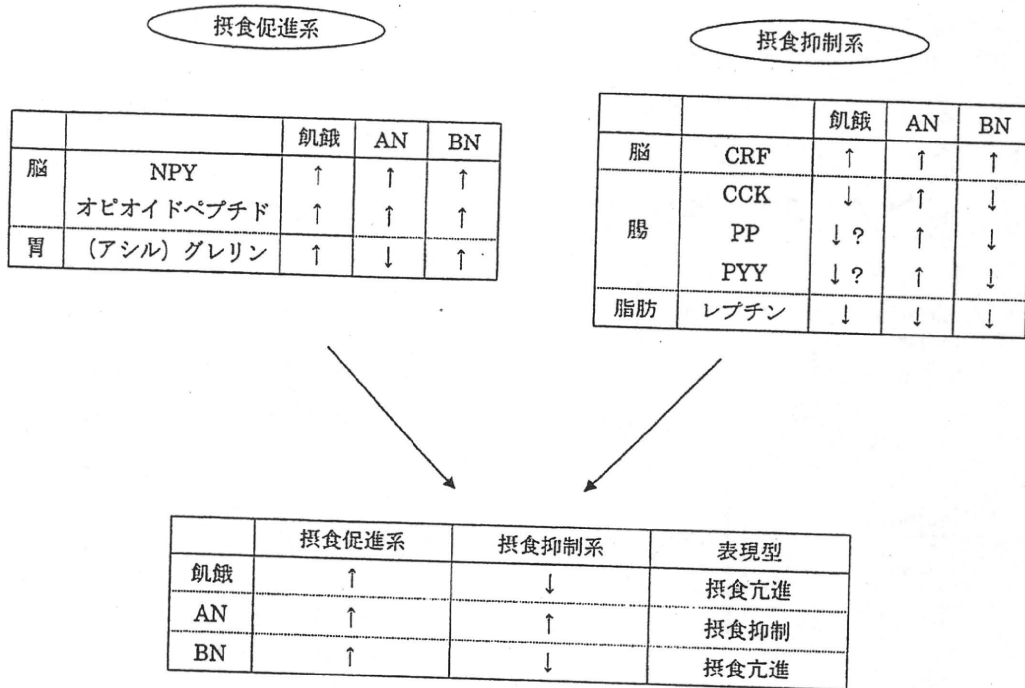
図3 飢餓状態と神経性食欲不振症における摂食行動のモデル

飢餓状態では体脂肪減少などにより食欲抑制系シグナルが抑制され、食欲亢進系シグナルが亢進するため、結果として摂食行動が促される。一方、ANでは飢餓状態であるにもかかわらず食欲抑制系シグナルの亢進を認め、食欲亢進系シグナルの亢進を上回るため摂食行動が抑制される。この一因としてANではデスアシルグレリンやオベスタチンの増加が指摘されている。

releasing factor : CRF) ニューロンはストレス反応に重要な役割を果たしており、心理ストレスと摂食行動の抑制に関連している。ラットでは心理ストレス負荷による摂食抑制がCRF-1型受容体(CRF-R1)を介していることが報告されている¹²⁾。さらにCRFと類似構造をもつウロコルチンIII(UcnIII)がCRF-R2と高い親和性を持ち、CRFと同様に脳室内投与によりCRF-R2を介した摂食抑制作用を示すことが示されている¹³⁾。

またショ糖、脂肪などを多く含んだ嗜好性の高いいわゆる「おいしいもの」については、黒質、大脳皮質、海馬などに多く存在するカンナビノイド受容体が重要な役割を果たしている。カンナビノイド系はレプチンにより抑制的に制御されている一方でグレリンにより促進的に制御されていると考えられている。カンナビノイド受容体欠損マウスでは「おいしいもの」の摂食量が減少したことなどから、カンナビノイドは快・報酬系への作用及び摂食調節に関与しているとされる。

最近、摂食調節に関係する神経ペプチドの中でも臨床応用の可能性からグレリンが注目されている。グレリンはGH分泌を促進する受容体の一つであるgrowth hormone secretagogue receptor (GHS-R)の内在性リガンドとして胃より発見された¹⁴⁾。28アミノ酸残基からなるペプチドで、N末端から3番目のセリン残基がオクタン酸によりアシル化されている(脂肪酸のアシル化がGHS-R1aへの結合、活性発現に重要である)。胃粘膜X/A様細胞で産生されたグレリンは、求心性迷走神経を介して延髄孤束核に入力し、ノルアドレナリンニューロンを介してARCのNPY/AgRPニューロンを活性化し、POMC/CORTニューロンを抑制する。その結果、グレリンの強力な摂食促進作用(脳室内投与ではNPYと同等)のほか、エネルギー消費抑制、体重増加作用を示すと考えられている。ヒトの血漿グレリン濃度は食前に上昇し食後速やかに基礎値に戻る。またグレリンとは別にアシル化されていない



(略語は本文中参照)

図4 摂食障害における摂食調節のペプチドの動態

飢餓は病期により異なるが, 一般的には摂食促進系の亢進と摂食抑制系の抑制により摂食行動が促進すると理解される。ANでは飢餓状態にもかかわらず両者とも亢進しており, 結果的に摂食が抑制される。摂食促進・抑制系の両者が亢進している状態がAN特有な不安定でアンビバレントな食行動と関連している可能性がある。BNについては摂食抑制系も抑制されており, 過食行動の一因をなしていることが推測される。

いデスアシルグレリンがより高濃度に血漿中に存在していることが明らかとなっている。デスアシルグレリンはグレリンとは反対に食欲や消化管運動に抑制的に働き, CRF-R2を介して上部消化管の空腹期運動を抑制する¹⁵⁾。さらに最近, オーフアン受容体のひとつであるGPR39のリガンドとしてグレリンと共通のプロホルモンから生成されたオベスタチンがラットの胃から同定された¹⁶⁾。その作用やGPR39のリガンドであるか否かについて議論のあるところではあるが, グレリンファミリーペプチドのひとつとして今後の研究が期待される。

このように摂食調節は非常に多くのネットワークによって構成されており, カスケードをなす多様な流れとして理解されている。この複雑さゆえ摂食調節ペプチドの意義を評価することが困難であったが, 近年個々の因子の発現量を調節したトランスジェニックマウスを用いることにより, 各因子の作用についての評価が試みられている。たとえばNPYのノックアウトマウスでは摂食や体重に明らかな異常は認められず,

薬理的検討から推測されたNPYの重要性と反する結果となった。しかしジフテリアトキシンによりNPY/AgRPニューロンを新生児期に破壊したマウスではNPYノックアウトマウスと同様に食行動に軽微な影響を及ぼすのみであったが, 成長後のマウスでは著明な摂食量の低下を認めた¹⁷⁾。これは摂食調節の代償機構の存在を証明する結果であるが, 一方では摂食調節ネットワークの理解を一層困難にする結果であった。すなわち摂食調節ネットワークの中で, 神経ペプチドが発現する部位や時間(成長過程)により作用が異なる可能性があり, その解析には標的ペプチドの遺伝子発現を部位・時間により調節する必要があると考えられる。そこで現在ではCre-loxPシステムやウイルスベクターの利用により, 任意の組織・時間で遺伝子発現を調節するモデル動物の開発が行われており, これらのモデル動物を応用することにより, 摂食調節ネットワークの解明の一助となることが期待されている。

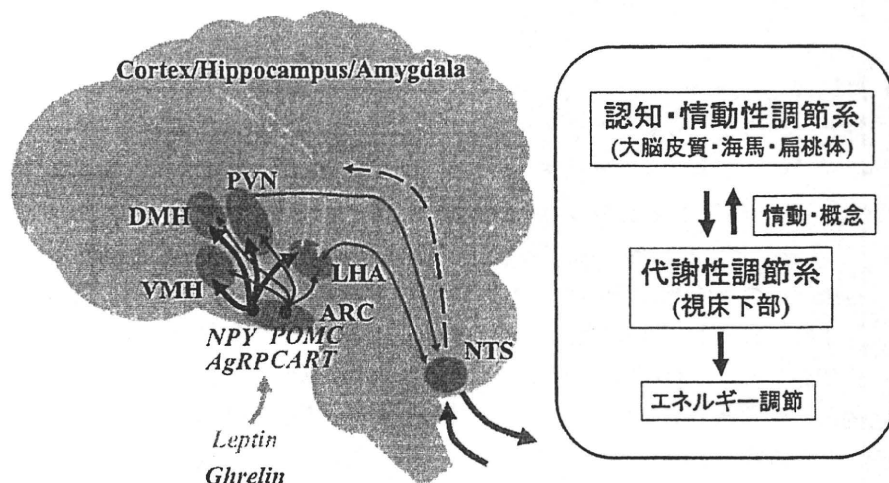


図5 認知・情動・代謝性食行動調節機構

代謝調節系の中心である視床下部に対し、上位より認知情動性調節系が入力し、下位より末梢情報が入力する。それらの入力情報が統合されて摂食行動が発現する。その結果、エネルギー代謝状態と異なる摂食行動が発現することもある。

(DMH: dorsomedial hypothalamus 背内側核, NTS: nucleus tractus solitaries 孤束核)

2) 摂食障害と摂食調節機構

摂食障害の病態では上記の摂食調節ネットワークの乱れにより、結果的に摂食行動の異常が惹起されることが想定されている。実際にはかなり複雑であるが、簡略化すれば摂食行動は摂食促進系である NPY/AgRP と摂食抑制系である MC/CART により調節されていると考えられる。たとえば、飢餓状態では末梢からの飢餓シグナル、すなわち脂肪量低下によるレプチン分泌低下や胃からのグレリン分泌増加などにより、NPY/AgRP ニューロンの亢進および MC/CART ニューロンの抑制の結果、摂食行動が促される。しかし、摂食障害、特に AN の場合生理的には飢餓状態であるにもかかわらず摂食行動はむしろ抑制されている(図3)。その理由として AN 患者では、①グレリン増加の主体がデスアシルグレリンであること、②摂食抑制シグナルが亢進していること、③摂食亢進シグナルが飢餓状態より強くないことが考えられる。①については最近、AN 患者のデスアシルグレリンとオベスタチンがグレリンよりも多いことが報告されている¹⁸⁾。特にデスアシルグレリンは食欲・体重に抑制的に作用するため摂食亢進系応答にも異常が生じているものと推測される。グレリンのアシル化酵素である ghrelin O-acyltransferase (GOAT) 活性の違いがかかわっている可能性がある。②については明らかな原因は不明であるが、低体重・飢餓状態が長期間継続した結果、AN

患者では摂食抑制系ペプチドである CCK, PP, PYY などが増加するものと考えられる。③については AN 患者の摂食亢進ペプチド(グレリン, NPY など)の代償的な増加は認められるものの、その増加幅は空腹や飢餓に比べて少ないことが報告されている。これは摂食亢進シグナルが摂食抑制ペプチド(CRF, CCK など)の脱抑制によって抑えられている可能性がある¹⁹⁾。以上の3点から AN 患者では摂食亢進系と抑制系の両者の活性化を認めるが、前述のとおり摂食亢進系シグナルが軽度抑制された状態であるため、飢餓状態にもかかわらず摂食行動が抑制されるという病態が推定される。さらに摂食促進・抑制系の両者の活性化は、AN 特有の不安定でアンビバレント(満腹感と食への強い欲求)な食行動の原因であることも考えられている。また、AN 患者は拒食型から過食型への移行が高率に認められるが、この一因として AN 患者のグレリン分泌は脳相で増幅されているが、食欲抑制系因子である CCK, PP などが相対的に減少した結果、食行動が変化し過食が出現する可能性が指摘されている²⁰⁾。

一方、過食を伴う AN-BP や BN では CCK, PP, PYY などの食欲抑制系ホルモンは低下し、過食行動(むちゃ食い)の一因をなすものと考えられている。また、体重が正常である BN 患者でもグレリン濃度が上昇していることから、過食行動がグレリン増加と関連している可能性もある。

上記の点を踏まえ, 各病態における摂食調節ペプチドの動態を図4に示す。

3) 認知性調節機構と摂食障害

上記の視床下部と末梢組織とのネットワークを中心とした摂食調節機構はいわばエネルギー代謝調節の中核とみることができる。一方, 摂食行動には認知・情動などが関わっていることは経験的にも明らかであり, その情報は視床下部の上位として位置づけると考えやすい(図5)。すなわちヒトの摂食調節機構はエネルギー出納にのみ依存しているわけではなく, ストレスや報酬, 社会的因子が大きく関与しており, 認知性調節機構のかかわりを無視することはできない。

しかし認知の機構については複雑であり未解明の部分も多い。その中でもいくつかの神経ペプチドと認知性調節機構のかかわりについての報告がある。たとえば最近になってグレリンが空腹感を促進するだけでなく, 報酬系に関与する食行動にも関わっている可能性が指摘されている。functional MRI (fMRI) を用いて, 食物を描いた絵を健常者に提示しそのシグナル(血流)の増強を解析した結果, グレリンにより扁桃体, 眼窩前頭皮質, 前頭皮質, 線条体などの報酬系に関わる領域のシグナルの増強を認めた²¹⁾。さらに報酬系の一部である腹側被蓋野と線条体はドーパミン作動性ニューロンであるが, グレリンにより修飾を受けており, 動物実験で末梢性に投与したグレリンにより腹側被蓋野のドーパミン作動性ニューロンを刺激し摂食行動を促進した結果と一致した²²⁾。またグレリンは不安・注意を増強し, 海馬のニューロンのスパインシナプス形成を促進することで空間的学習や記憶が強化されることが報告されている²³⁾。これらの報告を考え合わせると, グレリンは飢餓に対する行動反応を統合する役割があるのかもしれない。

他にも食欲抑制系であるPYYについては, 健常者のPYY投与により前頭眼窩野皮質の血流増加を認めるが, 低PYY条件下では視床下部血流と摂食量に正の相関を認めた²⁴⁾。このことはPYYが摂食中枢である視床下部の上位にも作用し, 味や快・不快に関わる認知調節機構に関与していることを示している。また, レプチンについては空腹に関わるとされる島, 頭頂, 側頭葉の活性化を抑制し, 満腹に関わる前頭前野の活性化を促進することが報告されている²⁵⁾。拒食, 過食を繰り返す摂食障害では血中レプチンはエネルギーの過不足に应答するだけでなく, リフィーディングや食の高次機能における病態への関与が想定される。

ヒトの摂食障害において認知性調節機構が果たす役割は重要であり今後も系統だった解明が待たれる。

4) 摂食障害と遺伝子研究

遺伝子の異常が摂食行動の異常として発現する例がいくつか報告されており, 遺伝子と摂食行動の関係についても研究が行われている。たとえばレプチン遺伝子異常やレプチン受容体遺伝子異常による過食・肥満症例や, 同様にPOMC遺伝子異常, MC4R遺伝子異常, NTRK2遺伝子異常による過食・肥満症例が報告されている。これらは過食・肥満の遺伝子異常であるが, 摂食障害についても同様に遺伝子の異常を伴う症例の存在が想定されている。事実, 摂食障害の遺伝的要因についてはこれまでの双生児研究や家族研究により, AN・BNともに遺伝性は70~80%, 家族内一親等における相対危険度はANで11~12倍, BNでは約4倍と報告されている。

摂食障害の原因となる候補遺伝子の探索は, おもに気分と摂食調節に関与するとされるセロトニン, 体重・摂食・エネルギー消費に関連した神経ペプチド, 神経栄養因子などをターゲットに行われてきた。候補遺伝子解析の結果, セロトニンについてはセロトニン2A受容体(5HT2A)遺伝子のプロモーター領域における-1438 G/A多型と摂食障害の関連について弱い関連性があることが示唆されている²⁶⁾。その他にもAgRPのG706A多型とANとの関連やノルエピネフリントランスポーター(NET)遺伝子のプロモーター領域の多型とAN-Rの関連のほか, うつ病との摂食調節との関連が指摘されている脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor: BDNF)のVal66Met多型とANとの関連についても報告されている。また前述のAgRPと関連した転写因子Dmbx1欠損(マウス)によりAN-Rと類似した病態(摂食低下, 体重減少, 過活動)が惹起され, さらにAN-Rと相関の強い遺伝子座がDmbx1と極めて近い部位に報告されていることは, AN-Rの病因の一つとして関連している可能性がある。

グレリンについてもその遺伝子多型と摂食障害の関連性が報告されている。グレリンの前駆体であるプレプログレリン遺伝子は4つのエクソンと3つのイントロンからなっているが, これまでにいくつかのエクソン領域の一塩基多型(SNP)が報告されている。たとえばLeu72Met(408C>A)SNPは肥満の早期発症との関連が報告されており²⁷⁾, Arg51Gln(368 G>A)SNPの51Glnアレル保有者は血中のグレリンとIGF-1の濃

表2 摂食障害患者の典型的な症状と身体的合併症

	AN	BN
精神症状		
やせ願望	+	+ (必ずしも強くない)
肥満恐怖	+	+
ボディイメージ障害	+	+
病識不全	+	-
抑うつ, 不安, 強迫症状, 失感情症	+	+
活動性	亢進	低下
食行動	拒食	過食
身体症状		
体重減少	+	-
無月経	+	一部は無月経
身体的合併症		
	①徐脈 (≤ 60/分) ②低体温 (≤ 36℃) ③低血圧 (≤ sBP 90 mmHg) ④骨量減少, 骨粗鬆症 ⑤貧血, 白血球・血小板減少 ⑥低 Na・K 血症 ⑦ ALT・AST 上昇 ⑧低血糖 (≤ 70 mg/dl) ⑨歩行困難などの運動障害 ⑩意識障害	重篤な合併症なし

度が低下していることが報告されている²⁸⁾。その中でプレプログレリン遺伝子について Leu72Met (408C>A) SNP と 3056C>T SNP により構成される4つのハプロタイプの頻度の推定値を比較したところ, BN-P では Leu72Met SNP の Met72 (408A) アレル と 3056T>C SNP の 3056C のアレルの頻度が高く, この2つの SNP によるハプロタイプのうち, Met72 (408A)-3056C の頻度が高いことが判明した²⁹⁾。つまりプレプログレリン遺伝子の変異が BN-P の罹患感受性と関連していることが示唆された。しかしいずれも少数の摂食障害感受性遺伝子が同定されたのみで, 推定される遺伝要因を説明するには不十分である。今後はますます摂食障害患者におけるゲノムワイド相関解析による新規疾患感受性遺伝子群・SNP の同定が進むことが期待される。

(2) 摂食障害の心理学的要因

摂食障害発症には何らかの心的外傷体験を伴うことが多いが, その体験内容は一般的にはそれほど深刻感を伴わない「粗大な契機」であることが多い。体験内容として比較的共通してみられるのは, 肥満恐怖心を惹起する体験(友人に太っていると指摘されるなど), 女性としての成熟を拒む心理(初経の衝撃など), 自分

の領域や心の内部へ侵入される体験などがある。

摂食障害の準備因子としては家庭の問題を中心とした中等度の慢性ストレスがあり, その上で誘発因子として分離, 喪失, 家族のホメオスタシスの破壊, 新しい環境の要求, 自己評価を失う恐れなどにより発症すると考えられている。持続因子としては認知の障害, 自我機能の低下, 二次性疾病利得, 文化の影響, 自己制御感・自己効力感(self-efficacy), 医原性因子などがあげられる。この持続因子は言い換えれば摂食障害患者の心理的特性と考えることも出来る。古典的には成熟拒否, 幼年期への憧憬, 男子羨望, 肥満嫌悪, 瘦身への偏愛, 禁欲と主知主義, 厭世的観念がある。さらに付け加えると, ①内的空虚感: 寂しさ・孤独感, 内的な空虚感の存在, ②不安定な同一性: 未熟な同一性をスリムな体型になることにより同一性を支えようとし自分の拠り所とする, ③自己像への不満, ④両親との心的距離間: 両親とのこころの距離間が開いている, などが特徴であると考えられている。

また, 摂食障害患者のパーソナリティ傾向については強迫性や精神病的気質に分けて考えられることが多い。さらに細かく分類を試みた一例として以下の分類がある。すなわち, ①幼児的な家族内対人関係の葛藤

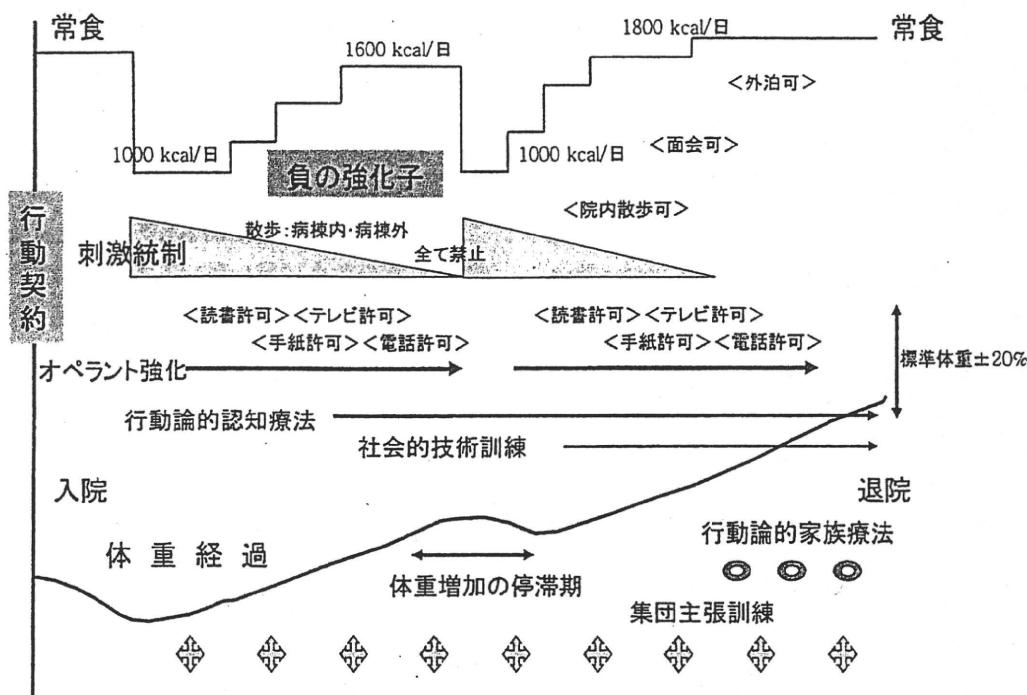


図6 神経性食欲不振症のオペラント技法に基づく統合的治療プログラムの一例
当施設で行っている行動療法の一例。入院後約2週間程度行動観察や病態把握を行った後、症状の持続と固定化の原因となっているもの、たとえばやせに対する友人からの称賛や家族からの気遣いなどを排除するため、家族・友人との面会・連絡を遮断する(刺激統制)。その後、望ましい食行動再形成と適応行動の強化のための手続きを行う(オペラント強化)。具体的には散歩、テレビ、手紙などの行動を制限し、摂食状態・体重増加が順調であればそれらの制限を順番に解除していく。そして身体面・行動面の改善が認められるにしたがい次第に認知的治療に比重を移していく方法である。

を持ち続けて外界への関心を失い、満たされぬ母への依存欲求と敵意、母からの分離・固体化の困難、同胞葛藤などにかかわり続ける未熟なパーソナリティ、②自己顕示的で見栄が目立ち、外観も派手で治療者を振り回そうとするヒステリー的なパーソナリティ、③感情表出が少なく知的向上心が強く、情緒的なものや性的なものに関心を示さず、「理想の体重」に固執して完璧な努力を続ける強迫パーソナリティ、④執拗に身体の違和感や苦痛感を訴え、自己の身体状態に関心を奪われて身体的愁訴を主張する心気傾向、⑤情緒的な人間関係がもてず孤立した生活態度であり、対象を転々と変えて執着を残さず、厭世的であり知的向上心が強い分裂気質、⑥強い不安や内的空虚感を招き、愛情希求的であるがそれが満たされないと、自傷・攻撃などの激しい行動化を示し、被虐的挑発、見捨てられ不安、転移の分裂などが目立つ境界パーソナリティに分類される³⁰⁾。これらのパーソナリティが独立あるいは混在しながら、さらに思春期特有の心性(身体変化の受容

と同一性形成の困難、やせ願望など)が加わって、摂食障害の発症・持続因子となるものと考えられる。

摂食障害の臨床症状

ANは精神症状と身体症状に分けて考えられる(表2)。精神症状の中核は認知行動の歪みであり、具体的には強いやせ願望や肥満恐怖・嫌悪、ボディーイメージの障害など、体重・体型への歪んだ認識が特徴である。また低体重にもかかわらず過活動的であり、やせている状態を病気と認識しない病識不全などもみられる。そのほかにみられる精神症状として抑うつ、不安、強迫症状、失感情症などがあげられる。一方、身体症状の中核は低体重と無月経であるが(前述の厚生労働省診断基準より)、むしろ問題となるのは低体重に起因する身体的合併症である。身体的合併症としては徐脈、低体温、低血圧、骨塩減少・骨粗鬆症、貧血、低Na・K血症、肝逸脱酵素上昇、低血糖、運動障害、意識障害などがある。特に致命的となる重篤な合併症として、

低血糖昏睡、感染症、腎不全、不整脈、心不全、電解質異常などがあげられる。また、意識障害・運動障害などの発生頻度は入院時の体重と逆相関の関係にあり、一般的にはやせの程度が強いほど重症な身体的合併症を伴う。これらの重篤な身体的合併症が摂食障害の死亡率が高値である一因となっている。また、極度の低体重のときに急激に強制栄養を行うと Refeeding 症候群を呈する。Refeeding 症候群とはグルコース利用が亢進した結果惹起される低リン血症を主体とした病態であり、意識障害、心不全、不整脈などを呈し死亡する例もある重篤な合併症である。

一方 BN は過食を中心とした異常行動(むちゃ喰い、隠れ食い、嘔吐や下剤・利尿薬乱用による排出行動など)が中核となる。BN は体重が保たれており、一般的には AN のような致死的な身体的合併症は少ないが、自己嫌悪や衝動性が強いことがあり、自傷行為などの問題行動をとることがあり注意が必要である。

また、摂食障害患者においては併存障害すなわち comorbidity (複数の特定の障害が同一の人にある特定の期間存在すること) を認めることが多い。具体的には、気分障害(大うつ病、双極性障害 II 型、気分変調性障害など)、不安障害(強迫性障害、社会不安障害、全般性不安障害、パニック障害など)、物質依存性障害(アルコール依存、薬物乱用)、人格障害(境界性人格障害、強迫性人格障害、回避性人格障害など)、統合失調症、虚偽性障害などがある。これらの comorbidity と摂食障害患者の経過中に認められる精神症状(抑うつ、強迫性など)を混同すると治療が混乱することがあるため注意を要する。

摂食障害の治療

摂食障害の治療には行動療法、認知行動療法、家族療法、精神力動的療法、対人関係療法、薬物療法など多くの治療法がある。それぞれ一定の効果について報告されているが、一般的には摂食障害は治療抵抗性であり、これらの治療を組み合わせると多面的にアプローチされることが多い。

AN については入院と外来治療の二つの方法がある。AN 患者は体重減少をきたしていることから本来は入院治療が原則であり治療も長期にわたることが多いが、最近では医療費・在院日数の関係から入院期間を短縮させ、外来治療への移行を早める傾向がある。しかし入院期間については中途半端な入院期間は逆に再入院率を増加させる報告もあり³¹⁾注意が必要である。

入院治療における治療内容を比較した報告がないため、経験的に治療を行っているのが現状である。当施設においても症例により治療法を選択しているが、以前より行っている行動療法の 1 例を図 6 に示す。

外来治療については精神分析療法と家族療法が有効であったという報告があるが³²⁾十分なコンセンサスが得られているとは言い難い。その他にも機器によるセルフモニタリングを利用し満腹感や身体活動をフィードバックさせ、生理的的症状に焦点をあてた治療法や³³⁾、経鼻経管栄養を併用することがより良好な体重増加が得られたとの報告もある³⁴⁾。AN の薬物療法については SSRI が有効であるとの報告もあるが³⁵⁾、現在では AN 患者の低体重期には SSRI は無効であると考えられている(セロトニン合成に利用されるトリプトファンが不足していることが想定されている)。しかしながら AN 患者でも体重回復後であればフルオキセチンが再発防止に有効であると考えられている³⁶⁾。また強迫思考のある低体重 AN 患者にオランザピンを投与したところ体重が増加したとの報告もある³⁷⁾。

さらに最近では摂食調節機構に焦点をあてた摂食障害の新しい治療法として、末梢投与で唯一摂食亢進作用を示すグレリンの臨床応用が検討されている。機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia: FD) による食欲不振や心不全・COPD (chronic obstructive pulmonary disease) に起因する悪液質患者にグレリンを 1 日 2 回、2~3 週間程投与したところ、空腹スコアの増加、摂食量・体重の増加を認めた^{38),39)}。摂食障害についても、摂食障害患者ではデスアシルグレリンの増加により図 3 に示した病態が想定されており、グレリン(アシルグレリン)投与により食欲・体重ループの正常化、さらには飢えに対する正常な応答が形成されることが期待されている。実際、AN 患者 (AN-R) についてもグレリン投与により空腹感と摂食量を認めたことが最近報告されており⁴⁰⁾、現在も第 3 相臨床試験として進行中である。またグレリン投与による AN 患者の認知機能の変化や摂食行動の変化についても興味深いところである。今後の展開が期待される。

BN については体重減少を伴わないことから外来治療が中心となり、認知行動療法の有効性が確立されている⁴¹⁾。薬剤治療については、BN ではうつ症状を伴うことが多いため以前より心理療法の補助として抗うつ薬の有効性が検討されてきた。その結果イミプラミン、アミトリプチン、デシプラミン、トラゾドンなどで過食嘔吐の頻度の減少や抑うつ状態の改善が報告されて