

研究方法

2型糖尿病の60歳女性を対象に、リラグルチドによる治療開始前後で、それぞれ食前、食後に以下の検討を行った。リラグルチドは1日1回0.3mgから投与を開始し、1週間かけて0.9mgまで増量し、0.9mg投与時に治療開始後の検討を行った。

1. 食欲および食行動の評価

食欲は100mmのVisual Analogue Scale (VAS) および食物画像に対する食欲スコアを用いて評価した。また、食事の終了から次の食事を食べたいと感じるまでの時間(満腹時間)を計測した。さらに、日本語版DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)を用いて、情動的摂食行動、外発的摂食行動、抑制的摂食行動をそれぞれ評価した。

2. 食欲関連神経活動の評価

食物画像による刺激時の神経活動および非食物画像(風景など)による刺激時の神経活動をfMRIにより測定、食物画像刺激時の神経活動から非食物画像刺激時の神経活動を引いたものを食欲刺激に対する特異的な神経活動とした。神経活動の解析はwhole brain解析とROI (region of interest)解析を行い、ROIの対象エリアは、摂食に関わる事が報告されている9つの脳領域(視床下部、眼窩前頭前野、扁桃核、海馬、島、側坐核、尾状核、被殻、淡蒼球)とした。

研究結果

1. 食欲および食行動の評価

VASおよび食物画像に対する食欲スコアによる検討ではリラグルチド投与により食後の満腹感の増強が認められた。また、満腹時間の延長も認められた。日本語版DEBQによる検討においても情動的摂食行動、外発的摂食行動および抑制的摂食行動のスコアの改善が認められた。

2. 食欲関連神経活動の評価

Whole-brain解析において、空腹時の食欲関連神経活動にリラグルチド投与による有意な変化を認められなかった。一方、食後の食欲関連神経活動はリラグルチド投与により中心前回、中心後回および内側前頭回において増強が認められ、帯状回、舌状回および脳幹において抑制が認められた。

ROI解析では、報酬や情動に関わる領域においてリラグルチド投与による食欲関連神経活動の抑制が認められた。

考察

機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた脳神経活動の解析によりGLP-1アナログであるリラグルチドは主に食後の神経活動を修飾することが明らかとなった。またリラグルチドは情動系、報酬系領域における神経活動を抑制することが明らかとなった。これらの作用が、食後の満腹感の増強や維持、食行動の改善に関与していると考えられた。

結論

機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた脳神経活動の解析は、ヒトの食欲制御機構を解析する手法として有用であると考えられた。

今後、中枢性摂食異常症など他の疾患にも適応を広げ、本研究を更に展開させていきたい。

研究発表

論文発表

1. T. Kusakabe, K. Ebihara, T. Sakai, L. Miyamoto, D. Aotani, Y. Yamamoto, S. Yamamoto-Kataoka, M. Aizawa-Abe, J. Fujikura, K. Hosoda, K. Nakao. Amylin improves the effect of leptin on insulin sensitivity in leptin-resistant diet-induced obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 302: E924- E931, 2012.
2. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, Y. Ochi, K. Ebihara, T. Kusakabe, K. Hosoda, K. Nakao. Impairment of fear-conditioning responses and changes of brain neurotrophic factors in diet-induced obese mice. **J Neuroendocrinol.** 24: 1120- 1125, 2012.
3. D. Aotani, K. Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, H. Iogawa, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao. Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Food-Related Brain Activity in Patients with Lipodystrophy Undergoing Leptin Replacement Therapy. **J Clin Endocrinol Metab.** 97: 3663- 3671,

2012.

4. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, K. Ebihara, M. Inuzuka, Y. Ochi, Y. Yamashita, T. Kusakabe, A. Yasoda, N. Asahara- Satoh, H. Ariyasu, K. Hosoda, K. Nakao. Intracerebroventricular administration of C-type natriuretic peptide suppresses food intake via activation of the melanocortin system in mice. **Diabetes**. 2012. in publication.

学会発表

1. D.Aotani, K.Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama & K. Nakao. Leptin modulates brain neural activity associated with feeding behavior in patients with lipodystrophy. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology, Florence in Italy, May 5- 9, 2012.
2. D.Aotani, K.Ebihara, N. Sawamoto, T. Kusakabe, M. Aizawa-Abe, S. Kataoka, T. Sakai, C. Ebihara, J. Fujikura, K. Hosoda, H. Fukuyama, K. Nakao. Leptin Modulates Brain Activity Associated With Feeding Behavior in Patients With Lipodystrophy. 19th European Congress on Obesity, Lyon, in France, May 9- 12, 2012.
3. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、阿部恵、片岡祥子、酒井 建、細田公則、福山秀直、中尾一和. fMRI を用いた、脂肪萎縮症の食欲異常およびレプチン治療による効果の検討. 第 109 回日本内科学会総会、2010/4/13-15、京都
4. 海老原健、阿部 恵、日下部徹、青谷大介、細田公則、中尾一和. 肥満症治療におけるレプチンの可能性. 第 33 回日本肥満学会、2012/10/11-12、京都

知的財産権の出願・登録状況

なし

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

熱代謝の調節におけるグレリン作用の解析

分担研究者	児島 将康	久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門	教授
	佐藤 貴弘	久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門	
	椎村 祐樹	久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門	
	中村 祐樹	久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門	
	大石 佳苗	久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門	

研究要旨 動物は、低エネルギー環境下において、適切に体温を低下させてエネルギー保持にあたる必要がある。我々は、このような調節作用を持つ候補物質としてグレリンに注目してきた。本研究では、まず、脳内で誘導された低エネルギー条件下におけるグレリンの作用について検討した。2-デオキシ-D-グルコース投与によって、脳内を糖欠乏状態にすると、野生型 (WT) およびグレリン遺伝子欠損 (*ghrl*^{-/-}) の両マウスとも体温が低下したが、*ghrl*^{-/-}マウスでは体温の低下幅が小さかった。一方、メルカプト酢酸ナトリウムによって脂肪酸β酸化を阻害しても、両群の体温変動には差が認められなかった。以上から、グレリンは糖レベルの低下を感知して体温を調節しているものと考えられる。次に、中枢および末梢から分泌されるグレリンが、それぞれどのように体温を調節するのかについて検討したところ、グレリンの脳内投与によって、腹腔温だけではなく脳温も低下することが示された。生理食塩水を脳内に投与しても変化が見られなかったことから、グレリンによる脳温の低下は、グレリンの特異的な作用であると考えられる。一方、末梢から分泌されるグレリンは、脳温は変化させずに、腹腔温のみを低下させた。以上から、中枢および末梢から分泌されるいずれのグレリンも体温を低下させるが、その役割には違いがある可能性が示された。

研究目的

グレリンは、摂食亢進や体温低下などの生理作用をもつホルモンである。

神経性食欲不振症の患者ではグレリンレベルが上昇しているにも関わらず摂食量が減少しており、また、低体温を示す症例も見られる。一方、実験動物のマウスでは、グレリンを投与すると摂餌量が亢進し体温は低下する。また、グレリン遺伝子欠損 (*ghrl*^{-/-}) マウスでは、摂餌量に野生型 (WT) マウスとの差は見られないが、体温は高くなっている。

このように、体温の変化に関しては、神経性食欲不振症の患者で見られる変化と、実験動物で得られてきた成果が類似の変化を示す。したがって、神経性食欲不振症の患者で見られる低体温がなぜ生じるのかを明らかにするために、マウスモデルが有用であると考

えられる。

本研究では、脳内の低エネルギー状態がグレリンによる体温調節に及ぼす効果を明らかにする目的で、実験的に脳内を低エネルギー条件とし、WT と *ghrl*^{-/-}マウスの体温を比較検討した。また、体温調節における中枢性および末梢性グレリンの機能的な差異を明らかにする目的で、中枢あるいは末梢へのグレリン投与に伴う、脳温と腹腔温の変動を検討した。

研究方法

1. 脳内の糖欠乏状態が *ghrl*^{-/-}マウスの体温に及ぼす影響の検討

WT および *ghrl*^{-/-}の 12 週齢雄マウスの腹腔内に、ケタミン麻酔下でテレメトリー自動計測システムの体温測定用送信器 (TA-10TA-F20 [DSI]) の

埋込み手術を行った。手術 2 週間後に、糖利用阻害剤である 2-デオキシ-D-グルコース (2DG) (600 mg/kg [Sigma]) を腹腔内投与した。投与 2 時間後の摂餌量、血糖値を測定した。また、投与 2 時間の体温変動を 5 分ごとに計測した。

2. 脳内の脂肪欠乏状態が *ghrl*^{-/-}マウスの体温に及ぼす影響の検討

WT および *ghrl*^{-/-}の 12 週齢雄マウスの腹腔内に、ケタミン麻酔下でテレメトリー自動計測システムの体温測定用送信器 (TA-10TA-F20 [DSI]) の埋込み手術を行った。手術 2 週間後に、脂肪酸β酸化阻害剤であるメルカプト酢酸ナトリウム (2MA) (600 μmol/kg [Wako]) を腹腔内投与した。投与 2 時間後の摂餌量、血糖値を測定した。また、投与 2 時間の体温変動を 5 分ごとに計測した。

3. 脳温および腹腔温に及ぼす中枢グレリンの作用

WT マウスの右側脳室に、脳温測定用の熱電対温度センサー (Physitemp) の埋込み手術を行った。2 週間後にカニューレ (ユニークメディカル) の埋込み手術を行い、さらに 2 週間後にテレメトリー自動計測システムの体温測定用送信器 (TA-10TA-F20 [DSI]) の埋込み手術を行った。最終手術の 2 週間後に、グレリン (1 μg/kg) を脳室内投与し、脳温と腹腔温を測定した。脳温は、Chart5 ソフトウェア (ADInstruments) でデータの取込みを行った。腹腔温は、テレメトリー自動計測システム (DSI) により測定した。

4. 脳温および腹腔温に及ぼす末梢グレリンの作用

「3. 脳温および腹腔温に及ぼす中枢グレリンの作用」と同様に埋込み手術と体温測定を行った。最終手術の 2 週間後に、グレリン (10 μg/kg) を腹腔内投与し、脳温と腹腔温を測定した。

(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。

本研究で行なうすべての動物実験は、本学規定の拡散防止措置 (PIA) を遵守して行ない、倫理面において

は年度毎に更新の必要な「久留米大学動物実験委員会」の承認を得て実施した。

研究結果

1. WT マウスに 2DG 投与を行って糖取込みを阻害すると、摂餌量および血糖値が上昇することを確認した。しかしながら、WT マウスと *ghrl*^{-/-}マウスの間には差が認められなかった。給餌せずに同様の実験を行うと、WT マウスと *ghrl*^{-/-}マウスのいずれも腹腔温が低下したが、体温の低下幅は *ghrl*^{-/-}マウスで小さかった (図 1)。この時、褐色脂肪組織において産熱関連遺伝子の脱共役タンパク質-1 (*ucp-1*) 遺伝子発現量を検討したところ、*ghrl*^{-/-}マウスで高かった (図 2)。
2. WT マウスに 2MA 投与を行ってβ酸化を阻害すると、摂餌量および血糖値が上昇傾向を示した。しかしながら、WT マウスと *ghrl*^{-/-}マウスの間には差が認められなかった。給餌せずに同様の実験を行うと、WT マウスと *ghrl*^{-/-}マウスのいずれにおいても同程度の腹腔温の低下を示した。
3. 脳温と腹腔温を同時に測定できるシステムを構築した。このシステムで脳温を測定すると、腹腔温と同様、明暗周期にしたがった脳温リズムを形成していることがわかった (図 3)。したがって、このシステムは脳温と腹腔温を同時に測定できるシステムであることが示された。中枢にグレリンを投与すると、投与後すぐに脳温が低下し、投与約 10 分後から腹腔温も低下した (図 4)。一方、生理食塩水を投与しても脳温に変化はなく、腹腔温も投与時に一過性の上昇を示すのみだった。このことから、脳温の低下はグレリンによる特異的な反応であると考えられる。
4. 末梢にグレリンを投与すると、投与約 10 分後から腹腔温が低下したが、脳温は変化しなかった (図 5)。一方、生理食塩水を投与しても、脳温および腹腔温に変化は見られなかった。

考察

低エネルギー状態になると、動物は体温を低下させてエネルギーを保持する。本研究では、実験的に中枢の糖利用を阻害または脂肪酸のβ酸化を阻害して低

エネルギー状態を誘導した。これまでの報告と同じように、いずれの投与によってもエネルギーを取り込むための摂餌量の上昇と、それに伴う血糖値の上昇が見られた。また、この変化は *ghrl*^{-/-}マウスでも同様であることから、グレリン遺伝子が欠損しても摂食調節には影響しないというこれまでの報告に一致した。その一方で、給餌を行わずに同様の実験を行うと、マウスは体温を低下させてエネルギーを保持した。これを *ghrl*^{-/-}マウスと比較検討すると、2DG 投与時のみ体温の低下幅が小さくなったことから、グレリンは脳内の糖欠乏による低エネルギー時に必須であるということが示された。体温は脳の温度を一定に保つために必要な機構であることから、次に、脳温と腹腔温を同時に測定できるシステムを構築した。このシステムを用いた測定より、中枢から分泌されるグレリンは脳温および腹腔温のいずれも低下させること、末梢で分泌されるグレリンは腹腔温のみ低下させることが明らかとなった。本研究では、中枢へのグレリン投与によって脳温が迅速に低下しており、かつ脳温の低下に引き続いて腹腔温の低下が生じていた。このことから、脳温を調節する系が存在すると予想され、グレリンはその一端を担っている可能性が考えられる。

結論

本研究から、脳内の糖欠乏による低エネルギー状態ではグレリンによる体温低下作用が必要であることが示された。さらに、中枢から分泌されるグレリンは、脳温と腹腔温の双方を低下させる作用があることも明らかとなった。脳の温度を一定に保つことは恒常性の維持に必須であることから、本研究で構築した脳温と腹腔温を同時に測定できるシステムによってこれらの温度をモニターすることにより、有用な情報もたらされるものと期待される。

研究発表

論文発表

なし

学会発表

5. 中村祐樹, 佐藤貴弘, 児島将康:「寒冷刺激下における白色脂肪組織での *fabp3* の発現動態について」:第85回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21

名古屋

6. 佐藤貴弘, 中村祐樹, 御船弘治, 寒川賢治, 児島将康:「時間制限給餌に伴うグレリンの分泌動態と体温変動」:第85回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
7. 佐藤貴弘, 大石佳苗, 中村祐樹, 児島将康:「褐色脂肪細胞におけるグレリンの役割」:第30回日本内分泌代謝学サマーセミナー 2012.7.12-14 渋川
8. 中村祐樹, 佐藤貴弘, 児島将康:「白色脂肪組織の脂肪酸代謝における脂肪酸結合タンパク質3の役割について」:第33回日本肥満学会 2012.10.11-12 京都
9. 佐藤貴弘, 中村祐樹, 御船弘治, 寒川賢治, 児島将康:「初代褐色脂肪細胞の *usp1* 発現に対するグレリンおよび成長ホルモンの作用」:第33回日本肥満学会 2012.10.11-12 京都

知的財産権の出願・登録状況

なし

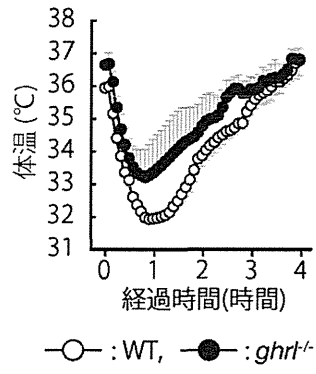


図 1. 2DG 投与後の体温変動

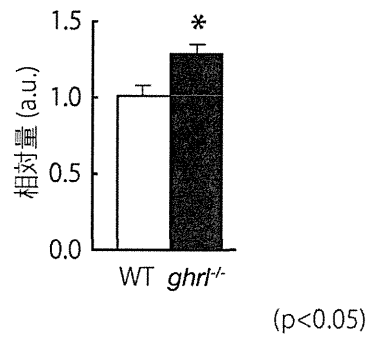


図 2. 2DG 投与後の *ucp1* 発現量

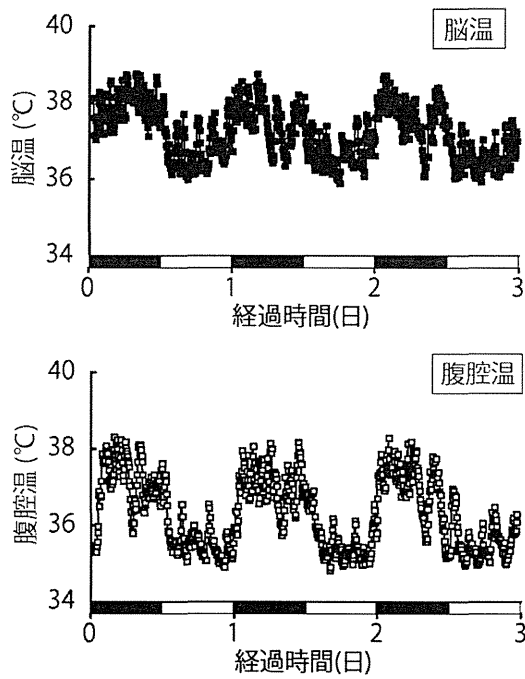


図 3. 脳温と腹腔温の日内リズム

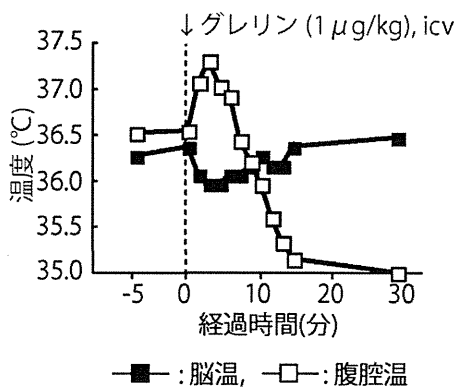


図 4. 脳室内グレリン投与に伴う脳温の推移

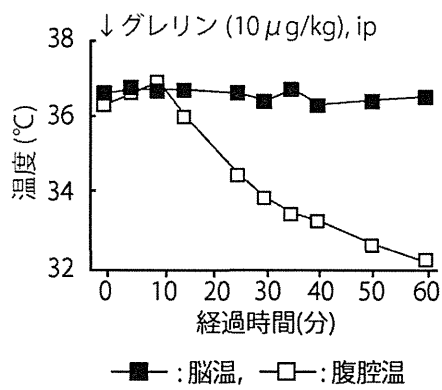


図 5. 腹腔内グレリン投与に伴う脳温の推移

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

エネルギー情報と神経ヒスタミンの応答系

分担研究者	正木 孝幸	大分大学医学部総合内科学第一講座 助教
	千葉 政一	大分大学医学部総合内科学第一講座
	後藤 孔郎	大分大学医学部総合内科学第一講座
	野口 仁志	医療法人財団野口記念会野口病院
	加隈 哲也	大分大学医学部総合内科学第一講座

研究要旨 我々はこれまでに、飢餓条件で活性化される神経ヒスタミンが、視床下部で飢餓による体温低下を抑制し、扁桃体で情動反応を伴う強い食行動抑制反応に深く関与すること、前頭前野、背側海馬などの視床下部神経ヒスタミンと密に連携する神経核は飢餓時の食行動を調節的に制御することを報告してきた。今回我々は、飢餓による神経ヒスタミン活性化モデル動物を用い、1) 12時間絶食におけるエネルギー調節機能、2) 背側海馬の食行動調節機能、3) 側坐核の行動調節機能について解析した。その結果、1) 12時間絶食負荷はヒスタミンH1受容体および褐色脂肪組織UCP1タンパク発現誘導を介して低体温を抑制し、2) 背側海馬では食行動変容を促進的に制御する一方、3) 側坐核では飢餓時の食行動抑制反応には深く関与しない可能性が示唆された。以上より、低栄養により活性化された神経ヒスタミンが、H1受容体およびUCP1を介した体温維持機構および海馬の食行動変容機構をそれぞれ促進的に制御することが示唆された。一方で、側坐核の低栄養状態下の食行動制御機構への関与は限定的である可能性が示唆された。

研究目的

神経性食欲不振症では、摂食量および体重の減少が認められるが、日常生活での活動性や覚醒レベルは亢進していることが多い。また、神経性食欲不振症患者の脳脊髄液中では、ヒスタミン含有量の増加が観察される。視床下部神経ヒスタミンは AMPK 活性が亢進するエネルギー欠乏状態で活性化され、ヒスタミン H₁ 受容体を介して、食行動を抑制し覚醒を促進する。末梢性には、交感神経活動を活性化し、白色脂肪組織での脂肪分解促進作用、褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue: BAT) での uncoupling protein (UCP) 1 誘導にともなう熱産生促進作用を示す。これらのことから、神経性食欲不振症の病態生理には、視床下部神経ヒスタミンの動態が深く関与することが示唆される。一方、視床下部神経ヒスタミンは、ストレス情報処理や情動行動調節に関与する前頭前野辺縁下皮質 (Infralimbic cortex; IL)、扁桃体 (amygdala; AMY)、海馬 (Hippocampus) および側坐核 (Nucleus accumbens ;

NAcc) と密な神経線維連絡を有しており、これら諸核の高次脳機能と視床下部神経ヒスタミンとの間に何らかの機能連関が存在することが示唆される。

平成 24 年度の研究では、飢餓などエネルギー欠乏情報処理における体温および食行動調節機構への神経ヒスタミンの関与について検討した。

研究方法

1. 12時間絶食時の褐色脂肪組織 UCP1 変化に及ぼすヒスタミン H₁ 受容体の役割
野生型マウスおよび HIKO マウスに 12 時間絶食を負荷し、褐色脂肪組織 (BAT) の UCP1 タンパク質量応答についてウェスタンブロット法を用いて解析した。
2. 慢性留置カテーテルを介した無麻酔無拘束ラット背側海馬へのヒスタミン急性投与による食行動の変化
Wistar ラット背側海馬へ外因性にヒスタミンを

急性投与し食行動の変化を対照液投与群との間で比較検討した。

3. 慢性留置カテーテルを介した無麻酔無拘束ラット背側海馬へのヒスタミン急性投与による食行動変容過程の変化

Wistar ラット背側海馬へ外因性にヒスタミンを急性投与し、新しい環境への食行動変容過程の変化を対照液投与群との間で比較検討した。

4. 慢性留置カテーテルを介した無麻酔無拘束ラット背側海馬へのヒスタミン急性投与による記憶学習能の変化

Wistar ラット背側海馬へ外因性にヒスタミンを急性投与し記憶学習能の変化を対照液投与群との間で比較検討した。

5. 慢性留置カテーテルを介した無麻酔無拘束ラット側坐核へのヒスタミン急性投与による食行動の変化

Wistar ラット側坐核へ外因性にヒスタミンを急性投与し食行動の変化を対照液投与群との間で比較検討した。

6. 慢性留置カテーテルを介した無麻酔無拘束ラット側坐核へのヒスタミン急性投与による記憶学習能の変化

Wistar ラット側坐核へ外因性にヒスタミンを急性投与し記憶学習能の変化を対照液投与群との間で比較検討した

(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. 12時間絶食負荷により BAT-UCP1 は有意に低下したが、ヒスタミン H1 受容体阻害は BAT-UCP1 の低下を更に増悪させた。即ち、エネルギー欠乏情報処理においてヒスタミン H1 受容体が BAT-UCP1 を促進性に制御することが判明した(図1)。

2. 背側海馬にヒスタミンを投与したラットでは対照液投与ラットと比較して、食行動に有意な変化は認められなかった(図2)。

3. 背側海馬にヒスタミンを投与したラットでは対照液投与ラットと比較して、新しい給餌位置環境負荷に対する食行動変容過程に有意な促進効果が認められた(図2)。

4. 背側海馬にヒスタミンを投与したラットでは対照液投与ラットと比較して、情動の空間記憶に有意な増強が認められた(図3)。

5. 側坐核にヒスタミンを投与したラットでは対照液投与ラットと比較して、食行動に有意な変化は認められなかった(図4)。即ち、背側海馬は食行動変容の促進に、より重要な役割を持つことが判明した。

6. 側坐核にヒスタミンを投与したラットでは対照液投与ラットと比較して、情動の空間記憶に有意な増強が認められた(図5)。

考察

飢餓などのエネルギー欠乏条件が中枢神経系の AMPK 活性化情報として処理され、NYP やグレリンなどの摂食促進神経ペプチドを介した食行動誘発反応を有意に促進する一方で、これらの摂食促進神経ペプチドらの多くは交感神経の活動性を抑制し褐色脂肪組織による産熱反応を抑制することが広く知られている。これまでの研究で、エネルギー欠乏情報で活性化された神経ヒスタミンが、前頭前野に作用して食行動選択を促進性に制御し、扁桃体に作用して恐怖の情動反応を伴って食行動を強く抑制する一方で、ヒスタミン HI 受容体を介して体温産生を活性化させる機構を駆動することが既に判明した。本研究によって新たに、1) ヒスタミン HI 受容体によるエネルギー欠乏時の体温産生には UCP1 タンパクの誘導促進が関与すること、2) 背側海馬に作用して情動の空間記憶を改善し食行動における適応行動を促進性に制御すること、3) 側坐核に作用して情動の空間記憶を改善することが新たに判明した(図6)。他方、側坐核のエネルギー欠乏情報時における摂食適応行動制御への関与は不明であり、今後の検討課題として残された。

結論

本研究により、飢餓で活性化された神経ヒスタミンが、H1 受容体を介して褐色脂肪組織の UCP1 タンパク質を促進性に誘導し、飢餓による体温低下を抑制する一方、背側海馬で情動の空間記憶を改善し食行動に関連した適応行動を促進性に制御することが判明した。一方で、側坐核は飢餓に伴う情動の空間記憶を改善するが食行動抑制形成には深く関与しない可能性が示唆された。

研究発表

論文発表

1. Masaki, T., Yasuda, T., Yoshimatsu, H. Apelin-13 microinjection into the paraventricular nucleus increased sympathetic nerve activity innervating brown adipose tissue in rats. **Brain Res Bull.** 87, 540-543, 2012.
2. Noguchi, H., Masaki, T., Kakuma, T., Nakazato, M., Yoshimatsu, H. Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. **Endocr J.** 58, 625-632, 2011.
3. Gotoh, K., Masaki, T., Chiba, S., Ando, H., Fujiwara, K., Shimasaki, T., Mitsutomi, K., Katsuragi, I., Kakuma, T., Sakata, T., Yoshimatsu, H. Hypothalamic BDNF regulates glucagon secretion mediated by pancreatic efferent nerve. **J Neuroendocrinol.** 2012.
4. Fujiwara, K., Gotoh, K., Chiba, S., Masaki, T., Katsuragi, I., Kakuma, T., Yoshimatsu, H. Intraportal administration of DPP-IV inhibitor regulates insulin secretion and food intake mediated by the hepatic vagal afferent nerve in rats. **J Neurochem.** 121, 66-76, 2012.
5. Gotoh, K., Masaki, T., Chiba, S., Ando, H., Shimasaki, T., Mitsutomi, K., Fujiwara, K., Katsuragi, I., Kakuma, T., Sakata, T., Yoshimatsu, H. Nesfatin-1, corticotropin-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and neuronal histamine interact in the hypothalamus to regulate

feeding behavior. **J Neurochem.** 124, 90-99, 2013.

6. Yokoo, H., Chiba, S., Tomita, K., Takashina, M., Sagara, H., Yagisita, S., Takano, Y., Hattori, Y. Neurodegenerative evidence in mice brains with cecal ligation and puncture-induced sepsis: preventive effect of the free radical scavenger edaravone. **PLoS ONE** 7, e51539, 2012.
7. Noguchi, H., Murakami, T., Uchino, S., Yamashita, H., Noguchi, S. Remission of anorexia nervosa after thyroidectomy: A report of two cases with Graves' disease and anorexia nervosa. **Thyroid research** 4, 17, 2011.

学会発表

1. 魏会興、千葉政一、北村裕和、伊奈啓輔、青佐泰志、森脇千夏、後藤孔郎、正木孝幸、浜口和之、加隈哲也、藤倉義久、原政英：「後縦隔ヒト褐色脂肪組織の特性」：第 20 回 西日本肥満研究会 2012.7.14-15 愛媛
2. 魏会興、千葉政一、北村裕和、伊奈啓輔、青佐泰志、森脇千夏、後藤孔郎、正木孝幸、浜口和之、加隈哲也、藤倉義久、原政英：「ヒト後縦隔褐色脂肪組織の生物学的特性」：第 33 回日本肥満学会 2011.10.11-12 京都
3. 千葉政一、魏会興、北村裕和、伊奈啓輔、森脇千夏、青佐泰志、後藤孔郎、正木孝幸、浜口和之、加隈哲也、原政英、藤倉義久：「ヒト褐色脂肪組織(brown adipose tissue: BAT)の胸郭局在部位」：第 68 回日本解剖学会九州支部学術集会 2011.10.13 久留米
4. 森脇千夏、千葉政一、北村裕和、魏会興、青佐泰志、伊奈啓輔、後藤孔郎、正木孝幸、加隈哲也、藤倉義久、原政英：「高コレステロール食慢性投与による脳コレステロール合成と神経細胞への影響」：第 16 回日本ヒスタミン学会 2012.10.19-20 岡山

知的財産権の出願・登録状況

なし

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

消化管ペプチドによる末梢からの摂食調節シグナルの解析

分担研究者	中里 雅光	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	教授
	十枝内 厚次	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	
	米川 忠人	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	
	山口 秀樹	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	
	上野 浩晶	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	
	Waise TM Zaved	宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野	

研究要旨 ラットにおいて末梢グレリン投与は迷走神経求心線維の発火頻度を抑制し、摂食亢進する。グレリンと摂食抑制ペプチドであるGLP-1との相互作用による摂餌量と迷走神経求心線維の発火頻度を検討した。明期自由摂餌下において、ラットにグレリン（1.5nmol）の静脈投与30分後にGLP-1（3nmol）を投与するとグレリン単独投与と同様に摂餌量が増加し、迷走神経求心線維の発火頻度は減少した。8時間絶食ラットへのGLP-1投与は、その後のグレリン投与による摂食亢進作用と迷走神経求心線維の発火頻度抑制作用を抑制した。さらにGLP-1受容体欠損マウスに対して、GLP-1（3nmol）を腹腔内投与30分後にグレリン（1.5nmol）を投与すると摂餌量が増加し、グレリン受容体欠損マウスでは、グレリン前投与に対してGLP-1投与は摂餌量低下したことからグレリンとGLP-1は迷走神経を介して、相互に抑制することで、摂食を調節していることが明らかとなった。

研究目的

末梢からの消化管ホルモン投与に対する摂食調節作用には、血液脳関門の通過と末梢神経（迷走神経）からの求心路が主たる役割を呈する。迷走神経はほとんどが無髄の感覚神経からなり、求心性の情報伝達を担っている。解剖学的に迷走神経は胃の粘膜層に貫入し、グレリン産生細胞周辺に達し、グレリン情報は迷走神経に直接入力される可能性を示唆している。ヒトにおいても迷走神経切除後の末梢グレリン投与は摂食亢進作用を呈しないため、摂食調節機序の解明には、迷走神経求心路に関する生理作用を明らかにする必要がある。グレリン投与は迷走神経求心線維の発火頻度を抑制し、GLP-1は亢進する。消化管由来ペプチドにおいて、臨床応用が進行しているグレリンとGLP-1の迷走神経を介した摂食調節機序を明らかにし、両者の相互連関を検証した。

研究方法

1. 明期自由摂餌下と8時間絶食下において、それぞれWistar雄ラットにグレリン（1.5nmol）を静脈投与30分後にGLP-1（3nmol）を投与、逆にGLP-1投与30分後にグレリンを投与し摂餌量を評価した。
2. 麻酔下Wistar雄ラットに対して、横隔膜下迷走神経切断下後に、グレリン（1.5nmol）を静脈投与30分後にGLP-1（3nmol）を投与、逆にGLP-1投与30分後にグレリンを投与し、迷走神経胃枝の発火頻度を測定した。
3. 野生型マウス、グレリン受容体欠損とGLP-1受容体欠損マウスにおいて、1と同様に腹腔内にグレリン（1.5nmol）を投与し30分後にGLP-1（3nmol）を投与、逆にGLP-1投与30分後にグレリンを投与し、摂餌量変化を計測した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に基づき、実験に用いた動物に対して

強い苦痛を伴う方法では、鎮痛剤、麻酔薬を使用した。

結論

GLP-1 先行投与は特異的にグレリンの迷走神経求心路の作用を減弱させることが明らかとなった。グレリンの末梢投与のタイミングにおいては、相互に消化管ホルモン GLP-1 の分泌状態を考慮する必要がある。

研究結果

1. 明期自由摂餌下 Wistar 雄ラットにグレリン(1.5nmol) 静脈投与 30 分後に GLP-1 (3nmol) を投与するとグレリン単独投与と同様に摂餌量が増加した。絶食時には GLP-1 単独投与でも摂餌量は減少するが、GLP-1 前投与後にグレリン投与しても摂餌量は増加しなかった。
2. グレリン投与 30 分後に GLP-1 を投与すると迷走神経求心線維の発火頻度は減少したが、GLP-1 先行投与後にグレリンを投与しても、発火頻度の減少を認めず、増加した (図 1)。
3. GLP-1 受容体欠損マウスに対して、GLP-1(3nmol) を腹腔内投与 30 分後にグレリン(1.5nmol)を投与すると摂餌量が増加した。グレリン受容体欠損マウスに対してグレリンを投与しても摂餌量は増加せず、グレリン前投与にかかわらず GLP-1 の投与は摂餌量を減少させた。

考察

GLP-1 先行投与は特異的にグレリンの迷走神経求心路の作用を減弱させることが明らかとなったが、今実験では GLP-1 とグレリンの静脈投与の血中濃度が消失する 30 分を投与間隔に限定している。生理的状态における末梢神経終末での GLP-1 の局所変化は不明であり、末梢投与によるグレリンの摂食作用が十分に作動するためには下部小腸の GLP-1 分泌動態を明らかにする必要がある。

グレリン産生細胞は胃に分布し、GLP-1 産生細胞は下部小腸に分布することから解剖的位置が異なる。そのため生理的状态では GLP-1 とグレリンが同じ神経線維に相互作用をきたすとは考えにくい。迷走神経節にはグレリン受容体と GLP-1 受容体が共発現する神経細胞とグレリン受容体単独発現もしくは GLP-1 受容体単独発現細胞がしており、それぞれの神経細胞の役割分担が異なることが推定され、胃と下部小腸の神経線維との関連を検証する必要がある。本講座では成長したマウスに対して、迷走神経節特異的にグレリン受容体を抑制したモデル動物を作出し、生理作用を解析するよう進めている。

研究発表

論文発表

1. N. Ogawa, M. Ito, H. Yamaguchi, T. Shiuchi, S. Okamoto, K. Wakitani, Y. Minokoshi, M. Nakazato. Intestinal fatty acid infusion modulates food preference as well as calorie intake via the vagal nerve and midbrain-hypothalamic neural pathways in rats. **Metabolism** 61: 1312-1320, 2012.
2. K. Miki, R. Maekura, N. Nagaya, M. Nakazato, H. Kimura, S. Murakami, S. Ohnishi, T. Hiraga, M. Miki, S. Kitada, K. Yoshimura, Y. Tateishi, Y. Arimura, N. Matsumoto, M. Yoshikawa, K. Yamahara, K. Kangawa. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **PLoS ONE** 7: e35708, 2012.

学会発表

1. 十枝内厚次, 齋藤 健, 山口秀樹, 佐々木一樹, 南野直人, 上田陽一, 中里雅光:「NERPs によるバソプレシン分泌調節機序の解析」: 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
2. ナズニン フェーハナ, 十枝内厚次, 中里雅光: Comparisons among the orexigenic potencies of peptides in normal weight and obese mice. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
3. ワイズ ザベッド, 十枝内厚次, 中里雅光:「Vagal afferents are involved in the interaction between ghrelin and GLP-1 for food intake regulation」: 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012.4.19-21 名古屋
4. ナズニン フェーハナ, 十枝内厚次, 中里雅光:「高脂肪食負荷マウスにおけるグレリンの摂食調節作用」: 第 39 回日本神経内分泌学会学術集会 2012.4.28-29 北九州

5. 十枝内厚次, ワイズ ザベッド, 塩田清二, 新島旭, 中里雅光:「消化管由来ペプチドの迷走神経を介した摂食調節連関」: 第 39 回日本神経内分泌学会学術集会 2012.4.28-29 北九州
6. ナズニン ファーハナ, 十枝内厚次, 中里雅光: 「高脂肪食負荷マウスにおけるグレリンの摂食調節機能の解析」: 第 33 回日本肥満学会 2012.10.11-12 京都
7. 十枝内厚次, ワイズ ティーエムザベッド, 中里雅光: 「迷走神経を介したグレリンと GLP-1 の摂食調節連関」: 第 33 回日本肥満学会 2012.10.11-12 京都

知的財産権の出願・登録状況

なし

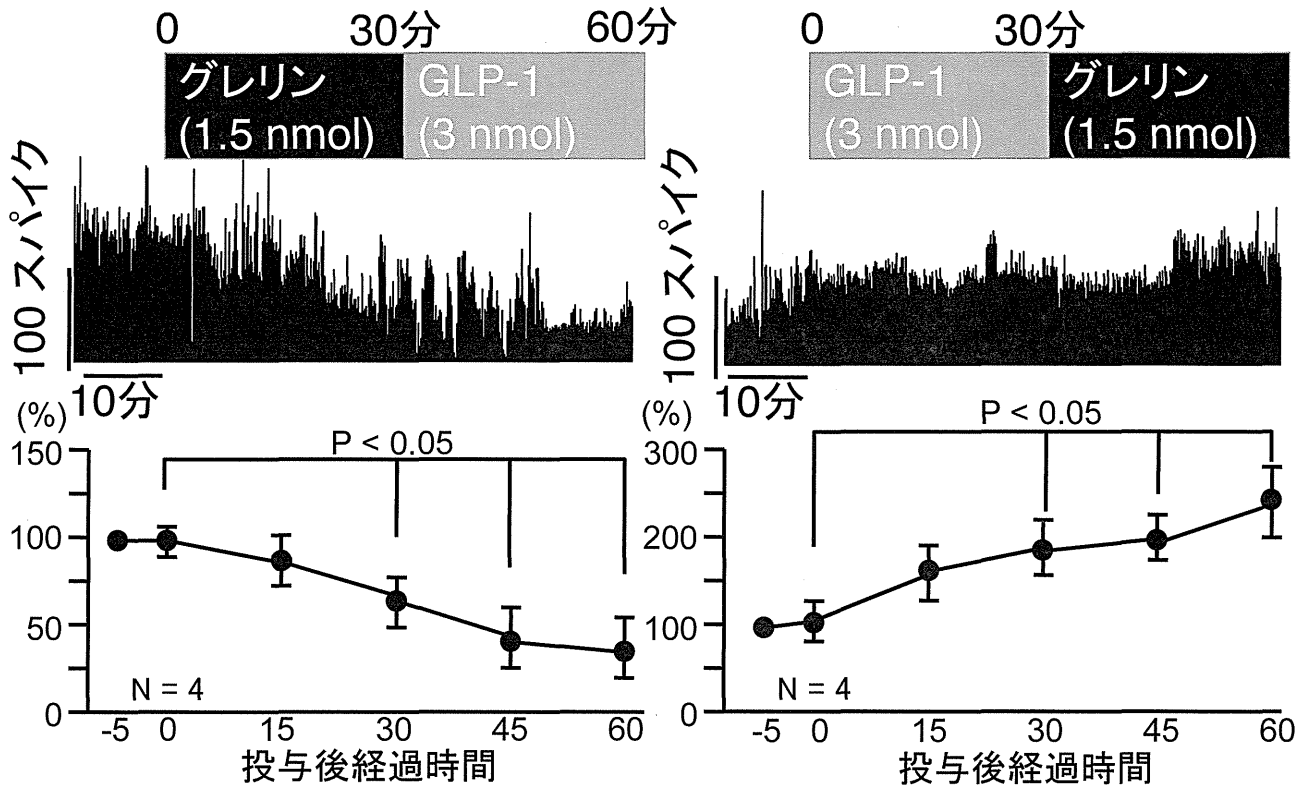


図1

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

神経画像を用いた神経性食思不振症の中枢神経機能障害探索

分担研究者	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	教授
	幸村 州洋	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	
	片山 寛人	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	
	今枝 美穂	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	
	矢野 円郁	中京大学 心理学部	
	河野 直子	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	
	西岡 和郎	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	
	飯高 哲也	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野	
	田中 聡	名古屋大学医学部付属病院精神科	

研究要旨 本研究では、成人神経性食思不振症患者の中枢神経系病態を明確化する目的で、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）およびMRIを用いて検討した。また、各種認知機能検査、心理検査・質問紙検査を平行して行い、画像所見との関連を確認した。言語流暢性課題中のNIRSにおいて、患者群の両側前頭葉眼窩皮質(OFC)で有意に反応低下が見られた。Voxel-based morphometryを用いたMRI構造画像解析では、患者群で頭頂後頭連合野、帯状回、視床の体積減少を認め、視空間認知や体性感覚などの障害を示唆した。NIRSと摂食障害評価尺度に関して、患者群ではOFCの反応性と社会的孤立に負の相関が、CON群では正の相関が見られた。OFCの機能が高いCTL群は適応的に行動し社会的孤立を生じず、OFCの機能が低いED群では社会的に孤立するが自覚が乏しくなる可能性が示唆された。今後、BMI回復後のED患者における変化を検証して、上記の所見が状態依存性か否かを明らかにすることが課題である。

研究目的

神経性食欲不振症(AN)は女性における生涯罹患リスクが0.3-1.0%と比較的高く、さらには5.1/1000人年と他の精神疾患よりも高い死亡率を呈する重大な疾患である。また、ボディイメージの障害や病態の失認、やせ願望など、患者には治療の必要性が認識されないことも多く、治療導入に苦慮する場合も多い。

神経性食欲不振症の病態生理学的な基盤として前頭葉の機能障害があることを示唆する報告は散見されるが、本疾患の高次中枢神経系構造および機能、特に脳画像上の所見については未だ十分な検討がなされておられず、結論は得られていない。

以上を踏まえて、本研究では、成人神経性食思不振症患者の中枢神経系病態を探索する目的で、前頭部に

おける近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）およびMRIによる検討を行った。また認知機能検査、各種心理検査・質問紙検査を平行して行い、画像所見との関連を検討した。

研究方法

患者群として、SCID-I module Hを用いて、アメリカ精神医学会の診断基準DSM-IVTRによる神経性食欲不振症と診断された名古屋大学医学部附属病院精神科入院患者を対象とした。健常対照群としてSCID-NPを用いて精神疾患の既往を認めなかった成人女性被験者を対象とした。研究参加について文書による本人の同意が得られない者、主治医の同意が得られない者、非自発的入院患者、未成年者は除外した。被験者は全員Edinburgh利き手調査にて右利きであ

ることを確認した。

1. NIRS の施行

島津製作所製 FOIRE-3000 を使用した。プローブ 15 個 (3×5) を専用のホルダに装着し 22ch の計測を行った。

i 前頭葉検査

プローブの最下列の中央が国際 10-20 法の Fpz に一致するようにホルダを前額部に取り付け、NIRS による測定をしながら VF 課題を行った。プレタスクとして被験者に「あいうえお」と 30 秒間繰り返し発声させた。次に、タスクとして「あ」「き」「は」「と」「せ」「い」「は」「か」「た」から試験者が選んだ頭文字より始まる言葉を 20 秒間でできるだけ多く言わせ、これを 3 回繰り返し返した。最後に再び「あいうえお」を 70 秒間繰り返し発声させた。その後、Stanford 眠気尺度を調査した。また、NIRS の測定前後で血中酸素飽和度の測定も行った。

ii 後頭葉検査

プローブの最下列の中央が後頭極に一致するようにホルダを後頭部に取り付け、NIRS による測定をしながらチェッカーボード課題を行った。反転するチェッカーボードを 30 秒、十字の固視点を 30 秒、順に凝視させる課題を 5 セット行った。その後、再び Stanford 眠気尺度を調査した。

2. MRI の施行

3T MRI を用いて頭部の撮像を行った。Voxel-based morphometry (VBM) を用いて、構造画像における脳局所の体積変化を評価した。Matlab 上において、解析用ソフト VBM8 により検討した。

3. 認知機能検査

WCST(遂行機能)、CPT-IP (持続的注意)、Stroop Test:Simon task(習慣的に確立した行為の抑制処理能力)を行った。コンピューターで半自動化されており、試験者立会いの下検査が行われた。

NIRS、認知機能検査は 3W 後、回復後任意の時期に再測定し、患者、コントロール、期間ごとに比較検討を行った。

4. 顔認知試験

自己顔、既知顔、未知顔の画像のモーフィングを行い、-9%~+9%の間で顔の画像を伸縮し、どこからが「やせすぎ」「太りすぎ」と感じるかを選択させた。

5. 質問紙・心理検査

i 下記の質問紙を記入させた。

EDI2(摂食障害評価)、BDI(抑うつ評価)、PBI(両親の養育)、SSQ(社会的扶養)、TCI(性格傾向)、BIS(衝動性)、Edinburgh 利き手調査

ii 下記の心理検査を試験者が行った

JART(全般知能)、患者群に SCID-I モジュール H、健常対照群に SCID-NP

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会にて承認を得ている。NIRS による測定は身体への侵襲性はないとされている。

研究結果

1. 患者群は AN17 名、ED-NOS3 名 (3 名とも BMI <14) であり神経性大食症は含まなかった。平均 BMI14.0 と重症例が中心だった。
2. ED 群では Stanford 眠気尺度の点数が有意に高いにもかかわらず、VF 課題の得点も有意に高かった。
3. MRI では、年齢による補正後、ED 群で頭頂後頭連合野、帯状回、右側視床に体積減少を認めた。さらに BMI での補正を加えると、右側視床が有意に体積減少を示す部分として抽出された。
4. 認知機能検査では WCST、CPT では有意差が見られなかったが Stroop Test:Simon task の干渉課題では、患者群において有意にエラー率における Simon 効果が高かった。
5. 質問紙検査では EDI-2 は全ての項目で患者群が有意に高得点だった。患者群で抑うつ、父母の過保護の因子が高く、ソーシャルサポートの満足度は低かった。報酬依存・固執・自己志向性の人格傾向が見られた。
6. VF 課題中の NIRS にて患者群の両側前頭葉眼窩皮質で有意に反応低下が見られた。
7. VF 課題中の NIRS にて患者群では両側 OFC の反

応性と社会的孤立に逆相関が、CTL 群では正の相関が見られた。

考察

これまでに、摂食障害群では両側前頭葉眼窩皮質 (OFC) と右前頭側頭葉で血流低下がみられることが報告されていたが、本研究でも同様の結果となった。一般に OFC は主観的評価に基づく意思決定や不測の事態における結果予測に関与していると言われており、OFC の機能が低い CTL 群は適応的に行動し社会的孤立を生じず、OFC の機能が低い ED 群では社会的に孤立するが自覚が乏しくなる可能性が示唆された。

MRI 構造画像で体積低下の認められた頭頂後頭連合野や視床は、体性感覚や視空間認知、感覚統合に関わっており、患者群においてこれらの機能の異常が示唆された。また帯状回は情動や注意に関与する部分であり、その障害も推測された。

今後の検討課題として、回復後の ED 患者における変化の測定、顔イメージ課題との関連、デジタイザーを用いた空間的一致の精度向上、血中物質との関連、f-MRI での検討などが挙げられる。

結論

本研究により、成人神経性食思不振症では両側前頭葉眼窩皮質の機能が低下しており、社会的孤立との関連が示唆された。また視空間認知や体性感覚の障害も推測された。今後、BMI 回復後の ED 患者における変化を検証して、上記の所見が状態依存性か否かを明らかにすることが課題である。

研究発表

論文発表

1. Y. Watanabe, J. Egawa, Y. Iijima, A. Nunokawa, N. Kaneko, M. Shibuya, T. Arinami, H. Ujike, T. Inada, N. Iwata, M. Tochigi, H. Kunugi, M. Itokawa, N. Ozaki, R. Hashimoto, T. Someya: A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. **Schizophr Res** 137 (1-3):264-6, 2012
2. Y. Uno, T. Uchiyama, M. Kurosawa, B. Aleksic, N. Ozaki: The combined measles, mumps, and rubella

vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder: The first case-control study in Asia. **Vaccine** 30 (28):4292-8, 2012

3. K. Ukai, A. Okajima, A. Yamauchi, E. Sasaki, Y. Yamaguchi, H. Kimura, B. Aleksic, N. Ozaki: Total palliative care for a patient with multiple cerebral infarctions that occurred repeatedly in association with gastric cancer (Trousseau's syndrome). **Palliat Support Care** 1-4, 2012
4. Y. Torii, S. Iritani, H. Sekiguchi, C. Habuchi, M. Hagikura, T. Arai, K. Ikeda, H. Akiyama, N. Ozaki: Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the superior temporal gyrus in schizophrenia: A postmortem study. **Schizophr Res** 134 (2-3):137-42, 2012
5. A. Tamaji, K. Iwamoto, Y. Kawamura, M. Takahashi, K. Ebe, N. Kawano, S. Kunimoto, B. Aleksic, Y. Noda, N. Ozaki: Differential effects of diazepam, tandospirone, and paroxetine on plasma brain-derived neurotrophic factor level under mental stress. **Hum Psychopharmacol** 27 (3):329-33, 2012
6. K. Ohi, R. Hashimoto, Y. Yasuda, M. Fukumoto, H. Yamamori, S. Umeda-Yano, T. Okada, K. Kamino, T. Morihara, M. Iwase, H. Kazui, S. Numata, M. Ikeda, T. Ohnuma, N. Iwata, S. Ueno, N. Ozaki, T. Ohmori, H. Arai, M. Takeda: Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: Evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** 159B (4):405-13, 2012
7. C. Nakazaki, A. Noda, Y. Koike, S. Yamada, T. Murohara, N. Ozaki: Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. **Am J Hypertens** 25 (11):1149-55, 2012
8. W. Nagashima, H. Kimura, M. Ito, T. Tokura, M. Arao, B. Aleksic, K. Yoshida, K. Kurita, N. Ozaki: Effectiveness of duloxetine for the treatment of chronic nonorganic orofacial pain. **Clin Neuropharmacol** 35 (6):273-7, 2012
9. S. Matsunaga, M. Ikeda, T. Kishi, Y. Fukuo, B. Aleksic, R. Yoshimura, T. Okochi, Y. Yamanouchi, Y.

- Kinoshita, K. Kawashima, W. Umene-Nakano, T. Inada, H. Kunugi, T. Kato, T. Yoshikawa, H. Ujike, J. Nakamura, N. Ozaki, T. Kitajima, N. Iwata: An evaluation of polymorphisms in casein kinase 1 delta and epsilon genes in major psychiatric disorders. **Neurosci Lett** 529 (1):66-9, 2012
10. I. Kushima, Y. Nakamura, B. Aleksic, M. Ikeda, Y. Ito, T. Shiino, T. Okochi, Y. Fukuo, H. Ujike, M. Suzuki, T. Inada, R. Hashimoto, M. Takeda, K. Kaibuchi, N. Iwata, N. Ozaki: Resequencing and Association Analysis of the KALRN and EPHB1 Genes And Their Contribution to Schizophrenia Susceptibility. **Schizophr Bull** 38 (3):552-60, 2012
 11. T. Koide, M. Banno, B. Aleksic, S. Yamashita, T. Kikuchi, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, I. Kushima, Y. Nakamura, T. Okada, M. Ikeda, K. Ohi, Y. Yasuda, R. Hashimoto, T. Inada, H. Ujike, T. Iidaka, M. Suzuki, M. Takeda, N. Iwata, N. Ozaki: Common Variants in MAGI2 Gene Are Associated with Increased Risk for Cognitive Impairment in Schizophrenic Patients. **PLoS One** 7 (5):e36836, 2012
 12. T. Koide, B. Aleksic, T. Kikuchi, M. Banno, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki: Evaluation of factors affecting continuous performance test identical pairs version score of schizophrenic patients in a Japanese clinical sample. **Schizophr Res Treatment** 2012 970131, 2012
 13. M. Kitazawa, T. Ohnuma, Y. Takebayashi, N. Shibata, H. Baba, K. Ohi, Y. Yasuda, Y. Nakamura, B. Aleksic, A. Yoshimi, T. Okochi, M. Ikeda, H. Naitoh, R. Hashimoto, N. Iwata, N. Ozaki, M. Takeda, H. Arai: No associations found between the genes situated at 6p22.1, HIST1H2BJ, PRSS16, and PGBD1 in Japanese patients diagnosed with schizophrenia. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** 159B (4):456-64, 2012
 14. T. Kishi, H. Ichinose, R. Yoshimura, Y. Fukuo, T. Kitajima, T. Inada, H. Kunugi, T. Kato, T. Yoshikawa, H. Ujike, G. M. Musso, W. Umene-Nakano, J. Nakamura, N. Ozaki, N. Iwata: GTP cyclohydrolase 1 gene haplotypes as predictors of SSRI response in Japanese patients with major depressive disorder. **J Affect Disord** 142 (1-3):315-22, 2012
 15. T. Kishi, Y. Fukuo, T. Okochi, K. Kawashima, T. Kitajima, T. Inada, N. Ozaki, G. M. Musso, J. M. Kane, C. U. Correll, N. Iwata: Serotonin 6 receptor gene and schizophrenia: case-control study and meta-analysis. **Hum Psychopharmacol** 27 (1):63-9, 2012
 16. H. Kimura, K. Yoshida, M. Ito, T. Tokura, W. Nagashima, K. Kurita, N. Ozaki: Plasma levels of milnacipran and its effectiveness for the treatment of chronic pain in the orofacial region. **Hum Psychopharmacol** 27 (3):322-8, 2012
 17. T. Kikuchi, K. Iwamoto, K. Sasada, B. Aleksic, K. Yoshida, N. Ozaki: Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** 37 (1):26-32, 2012
 18. N. Kawano, K. Iwamoto, K. Ebe, Y. Suzuki, J. Hasegawa, K. Ukai, H. Umegaki, T. Iidaka, N. Ozaki: Effects of mild cognitive impairment on driving performance in older drivers. **J Am Geriatr Soc** 60 (7):1379-81, 2012
 19. N. Kawano, K. Iwamoto, K. Ebe, B. Aleksic, A. Noda, H. Umegaki, M. Kuzuya, T. Iidaka, N. Ozaki: Slower adaptation to driving simulator and simulator sickness in older adults. **Aging Clin Exp Res** 24 (3):285-9, 2012
 20. Y. Horiuchi, S. Iida, M. Koga, H. Ishiguro, Y. Iijima, T. Inada, Y. Watanabe, T. Someya, H. Ujike, N. Iwata, N. Ozaki, H. Kunugi, M. Tochigi, M. Itokawa, M. Arai, K. Niizato, S. Iritani, A. Kakita, H. Takahashi, H. Nawa, T. Arinami: Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet** 159B (1):30-7, 2012
 21. N. Hayakawa, T. Koide, T. Okada, S. Murase, B. Aleksic, K. Furumura, T. Shiino, Y. Nakamura, A. Tamaji, N. Ishikawa, H. Ohoka, H. Usui, N. Banno, T. Morita, S. Goto, A. Kanai, T. Masuda, N. Ozaki: The postpartum depressive state in relation to perceived rearing: a prospective cohort study. **PLoS One** 7

- (11):e50220, 2012
22. M. Hagikura, K. Iwamoto, B. Aleksic, N. Ozaki: What is a rational antidepressant treatment for major depression in patients with Parkinson's disease? **Psychiatry Clin Neurosci** 66 (5):463, 2012
 23. K. Furumura, T. Koide, T. Okada, S. Murase, B. Aleksic, N. Hayakawa, T. Shiino, Y. Nakamura, A. Tamaji, N. Ishikawa, H. Ohoka, H. Usui, N. Banno, T. Morita, S. Goto, A. Kanai, T. Masuda, N. Ozaki: Prospective Study on the Association between Harm Avoidance and Postpartum Depressive State in a Maternal Cohort of Japanese Women. **PLoS One** 7 (4):e34725, 2012
 24. M. Banno, T. Koide, B. Aleksic, T. Okada, T. Kikuchi, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki: Wisconsin Card Sorting Test scores and clinical and sociodemographic correlates in Schizophrenia: multiple logistic regression analysis. **BMJ Open** 2 (6):2012
 25. Y. Adachi, B. Aleksic, R. Nobata, T. Suzuki, K. Yoshida, Y. Ono, N. Ozaki: Combination use of Beck Depression Inventory and two-question case-finding instrument as a screening tool for depression in the workplace. **BMJ Open** 2 (3):2012
 4. 足立康則, 吉田契造, 尾崎紀夫: 自記式質問紙による職域におけるうつ病スクリーニングの妥当性検証. 日本うつ病学会 東京, 2012
 5. 肥田裕丈, 毛利彰宏, 谷口将之, 鶴飼麻由, 尾崎紀夫, 山田清文, 鍋島俊隆, 野田幸裕: 新生仔期の免疫異常と若年期の精神異常発現薬による複合負荷は成体期における精神行動に影響する. 日本神経精神薬理学雑誌 32 (2):101-103, 2012
 6. 尾崎紀夫: 「うつ病対策に関する関連学会共同宣言」の意図するところ. 日本外来精神医療学会 ランチョン 2012
 7. 玉地亜衣, 國本正子, 久保田智香, 水野妙子, 後藤節子, 村瀬聡美, 金井篤子, 尾崎紀夫: 妊産婦の気分変動と血中ストレス関連物質との関連についての検討. 日本生物学的精神医学会: 口頭発表 神戸, 2012
 8. 尾崎紀夫: 女性のこころと身体: 産後うつ病を中心に. 第70回日本心身医学会中部地方会 シンポジウム「心身医学と脳科学」 2012
 9. 河野直子, 岩本邦弘, 江部和俊, 鈴木裕介, 長谷川潤, 梅垣宏行, 飯高哲也, 尾崎紀夫: 高齢ドライバーにおける記憶障害型 MCI が運転技能に及ぼす影響. 第5回運転と認知機能研究会 東京, 2012
 10. 江崎幸生, 北島剛司, 木村宏之, 浅野元志, 宮原研吾, 成田善弘, 尾崎紀夫, 岩田仲生: 境界性パーソナリティ障害の治療脱落における治療者の要因. H24年精神神経学会 2012
 11. 新井誠, 宮下光弘, 市川智恵, 豊田倫子, 前川素子, 大西哲生, 吉川武男, 有波忠雄, 久島周, 尾崎紀夫, 福本素由乙, 橋本亮太, 小池進介, 滝沢龍, 笠井清登, 渡邊琢夫, 山本博, 宮田敏男, 岡崎祐士, 糸川昌成: 統合失調症におけるカルボニルスストレス代謝制御の分子基盤解明. 第7回日本統合失調症学会 名古屋, 2012
 12. 岩本邦弘, 河野直子, 幸村州洋, 笹田和見, 山本真江里, 江部和俊, 野田幸裕, 尾崎紀夫: 低用量ミルタザピンが客観的・主観的鎮静に与える影響
 13. Effects of low-dose mirtazapine on objective and subjective sedation in healthy volunteers. 臨床精神神経薬理学会 2012
 14. 尾崎紀夫: 女性のこころと身体: 産後うつ病を中

学会発表

1. 高木友徳, 藤井祐亘, 岩本邦弘, 入谷修司, 尾崎紀夫: 統合失調症患者の妊娠/出産におけるリエゾン・コンサルテーション活動 —産科との連携における現状と課題—. 第7回日本統合失調症学会 2012
2. 関口裕孝, 松永慎史, 宮田雅美, 東城めぐみ, 羽瀨知可子, 鳥居洋太, 岩田仲生, 吉田眞理, 藤田潔, 入谷修司, 尾崎紀夫: 単科精神科病院における脳理解剖のシステム構築報告. H24年精神神経学会 2012
3. 長島渉, 木村宏之, 佐藤直弘, 伊藤幹子, 徳倉達也, 荒尾宗孝, 吉田契造, 栗田堅一, 尾崎紀夫: 口腔顔面領域における疼痛性障害に対する Duloxetine の効果. 日本臨床神経薬理学会: 口頭栃木県宇都宮, 2012

- 心に
15. 第 70 回日本心身医学会中部地方会 シンポジウム「心身医学と脳科学」 2012
 16. 尾崎紀夫: White matter abnormalities in schizophrenia: genetic, imaging and postmortem study. Neuro2012 名古屋, 2012
 17. 尾崎紀夫: 境界性パーソナリティ障害の薬物療法と病態. うつ病学会シンポジウム: 境界性パーソナリティ障害(BPD)の診断・治療・病態 東京, 2012
 18. 尾崎紀夫: 双極性障害について、知るべきこと、伝えるべきこと. うつ病学会ランチョン 東京, 2012
 19. 尾崎紀夫: 統合失調症患者・家族のニーズを適える研究成果を目指して. 第 7 回日本統合失調症学会: 大会長講演 名古屋, 2012
 20. 小野木千恵, 高崎悠登, 高木友徳, 入谷修司, 尾崎紀夫: 背景の複雑な認知症者の社会支援について-総合病院の精神保健福祉士の立場から-. 第 25 回日本総合病院精神医学会 大田区産業プラザ (PiO), 2012
 21. 小野木千恵, 丸井友泰, 高木友徳, 入谷修司, 尾崎紀夫: 病診・病病連携により紹介受診する精神科患者のアルコール関連問題. 第 32 回日本精神科診断学会 沖縄県, 2012
 22. 小林玄洋, 藤井祐互, 高木友徳, 小野木千恵, 入谷修司, 西岡和郎, 尾崎紀夫: 食道癌術後精神科病床に医療保護入院となった統合失調症の一例. 総合病院精神医学会 2012
 23. 宮田聖子, 野田朋子, 本多久美子, 岩本邦弘, 尾崎紀夫: 加速度センサー内蔵歩数計による睡眠・覚醒リズム評価の検討. 日本睡眠学会第 37 回定期学術集会 パシフィコ横浜, 2012
 24. 宮内倫也, 木村宏之, 杉山由佳, 佐藤直弘, 尾崎紀夫: 身体疾患に併存するうつ病の薬物療法例. 総合病院精神医学会 2012
 25. 久保田智香, 小出隆義, 尾崎紀夫: エジンバラ産後うつ病自己評価票における因子構造の検討: 不安因子に着目して. 不安障害学会 2012
 26. N. Ozaki: Myelin-related abnormality of schizophrenia: genetic, imaging and postmortem study. the 15th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting (PRCP 2012) Symposium Genetics of Schizophrenia Seoul, Korea, 2012
 27. S. Miyata, A. Noda, M. Ito, K. Iwamoto, N. Ozaki: Chronic sleep restriction inhibits brain activity measured by near-infrared spectroscopy. 20th European Congress of Psychiatry Prague, Czech, 2012
 28. I. Kushima: Definition and refinement of the VIPR2 duplication region associated with schizophrenia. WCPG 2012 Hamburg, Germany 2012
 29. M. Banno, T. Koide, B. Aleksic, T. Okada, T. Kikuchi, K. Kohmura, Y. Adachi, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki: Wisconsin card sorting test scores and clinical and sociodemographic correlates in schizophrenia: Multiple logistic regression analysis. 11th World Congress of Biological Psychiatry 2012
 30. A. Yoshimi, N. Takahashi, B. Aleksic, I. Kushima, M. Ikeda, H. Ujike, T. Sakurai, J. D. Buxbaum, J. Sap, N. Iwata, N. Ozaki: Schizophrenia associated polymorphism regulates PTPRA transcript expression in lymphoblastoid cell lines. WCPG 2012 Hamburg, Germany, 2012

知的財産権の出願・登録状況

なし

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

本邦における摂食障害家族会の実態調査

分担研究者 鈴木(堀田) 眞理 政策研究大学院大学 保健管理センター 教授
小原 千郷 東京女子医科大学附属女性生涯健康センター

研究要旨 本邦における摂食障害の家族会の活動実態を明らかにするために、全国の精神保健福祉センターへの聞き取りや文献やインターネット検索で情報が得られた 50 家族会に郵送でアンケートを行った。49 家族会から回答が得られた。家族会は関東、中部、関西地方に集積し、県別では 19 県で家族会の存在を把握できなかった。家族会の目的は、相互支援 48 (98.0%)、疾患の知識や対処技能の学習 43 (87.8%)、医療や福祉の充実のための改善を目的とした社会的運動 8 (16.3%) であった（複数回答）。44 家族会 (89.8%) が一般への情報公開を希望した。

研究目的

摂食障害患者に対する家族の協力は患者の疾患の回復に良い影響を与える。また、摂食障害患者を抱える家族は、疾患の性質上、心身の負担が大きいため、家族に対する支援は欠かせない。家族支援の選択肢の一つとして、家族同士が集まって相互支援する家族会がある。本邦における摂食障害の家族会の実態について、これまでいくつかの個々の報告があるもの、全国レベルの実態調査はない。本研究の目的は、本邦における摂食障害の家族会の活動実態を調査し、家族会の現状を把握することである。

研究方法

全国の精神保健福祉センターへの聞き取りや文献やインターネット検索で情報が得られた 50 家族会に、2012 年 7 月から 11 月に郵送でアンケート調査を行った。また必要に応じて、電話にて活動実態の聞き取りを行った。

アンケートの内容は、会の所在地、主催者名、設立から調査時までの継続年数、会の目的と内容、開催時間や回数等の会の枠組み、参加者のニーズや内訳、開催場所等であった。情報公開の了解が得られた家族会のリストを作成した。

研究結果

1. 本研究方法では、全国に 50 の摂食障害家族会が活動をしていることが判明した。地域別では、北海道 1、東北 1、関東 20、中部 12、関西 7、中国 2、四国 4、九州 3 で、家族会を把握できないのは 19 県あった。50 中 49 家族会がアンケート調査に回答（回収率 98.0%）した。
2. 主に家族が主催するセルフヘルプグループが 19 (38.8%)、専門家が中心的役割を果たすサポートグループ 30 (61.2%) であった。サポートグループの主催者の専門性を図 1 に示した。運営にかかわる専門家の人数 平均 4.1 人 (SD=3.2) で、1 回に参加する専門家の人数は平均 2.6 人 (SD=1.4)