

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⁾。

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.

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(pre-pro 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。

* * *

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³⁾，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

(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、洗腸の誤った使用)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

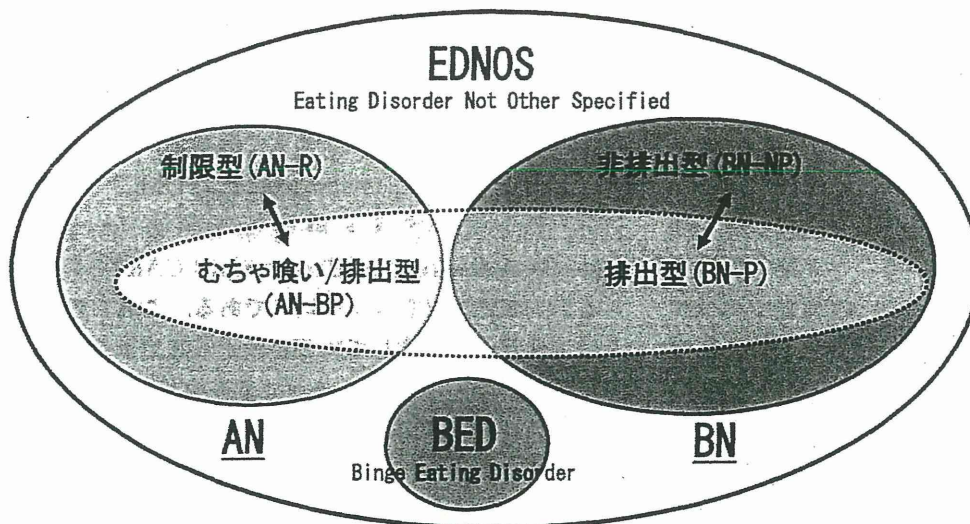
◆診断

- 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・洗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、洗腸の誤った使用を行う
- 非排出型 BN-NP: 現在の神経性食欲不振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・洗腸等の乱用はない

(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

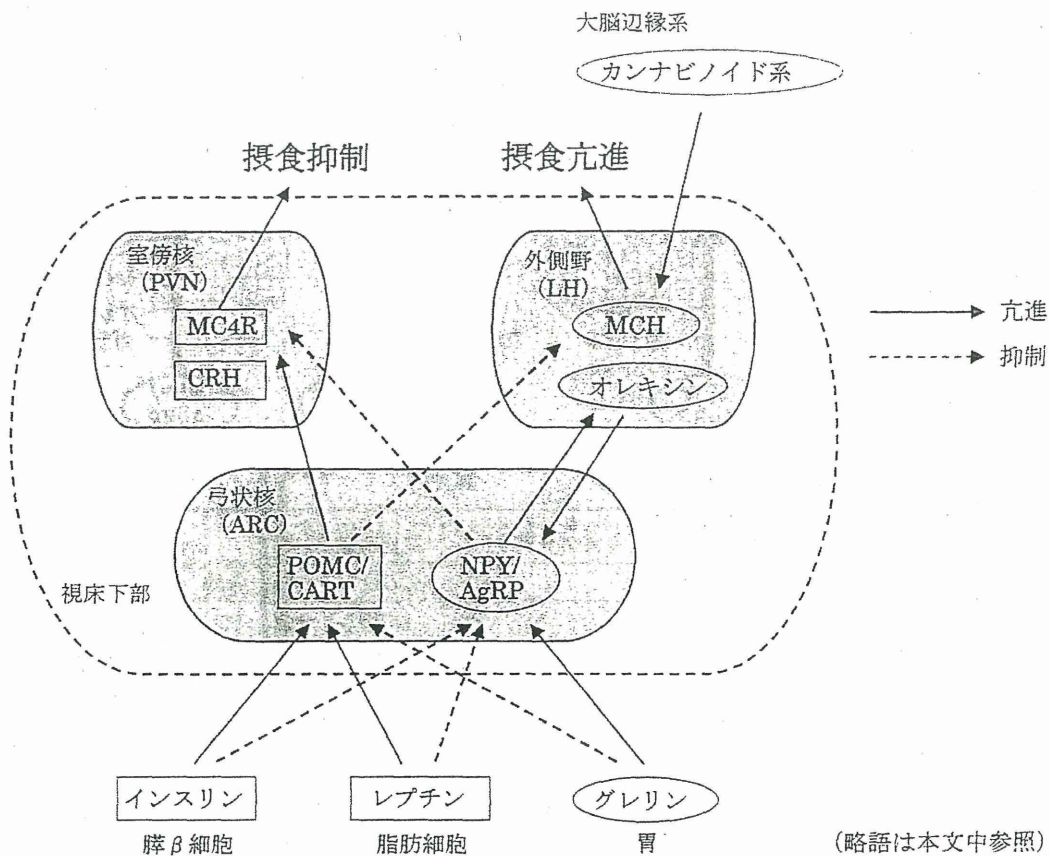
になって摂食調節メカニズムが次第に明らかになっており、生物学的要因、特に摂食障害と摂食調節ネットワークの関係を中心に概説する。なお、BNは病態がより複雑であるため、以下ではANを中心に扱うこととする。

(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



(略語は本文中参照)

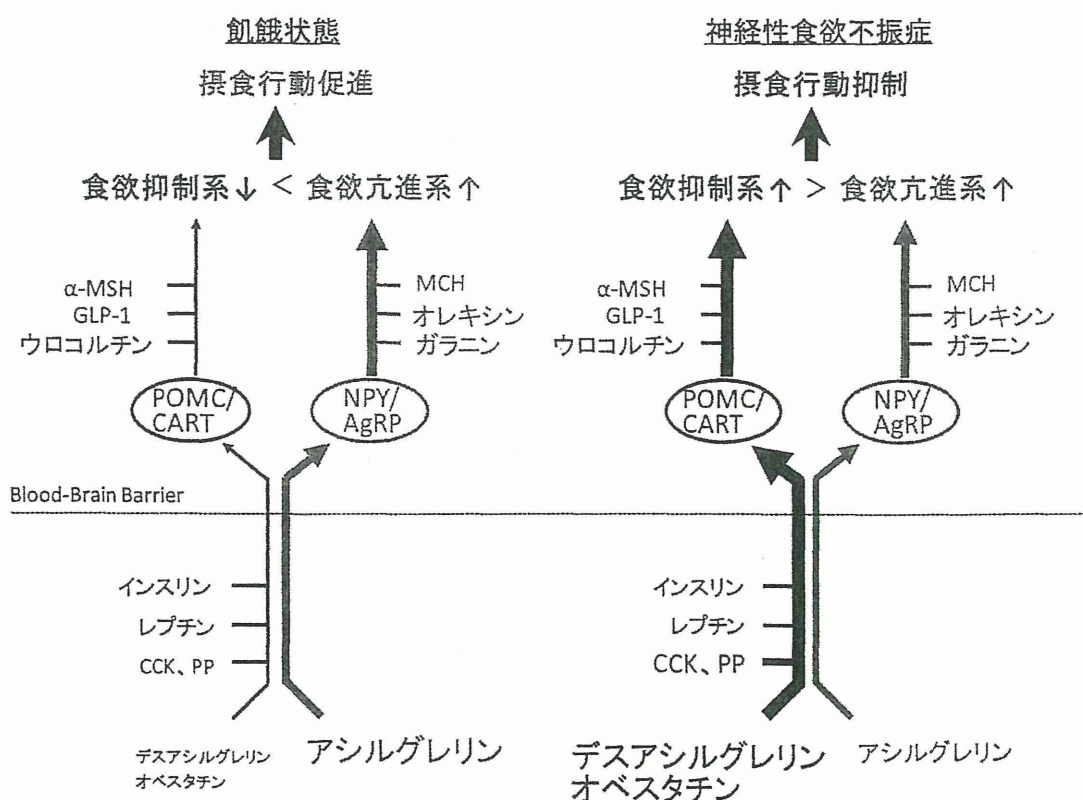
図2 視床下部を中心とした摂食調節機構のモデル

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

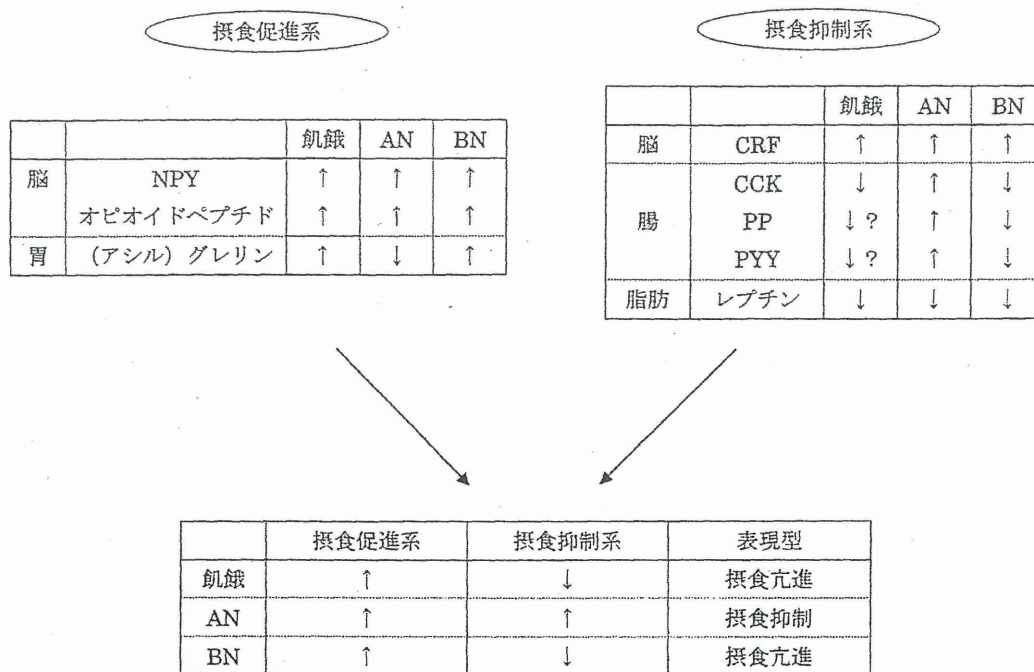
飢餓状態では体脂肪減少などにより食欲抑制系シグナルが抑制され、食欲亢進系シグナルが亢進するため、結果として摂食行動が促される。一方、ANでは飢餓状態であるにもかかわらず食欲抑制系シグナルの亢進を認め、食欲亢進系シグナルの亢進を上回るため摂食行動が抑制される。この一因としてANではデスアシルグレリンやオベスタチンの増加が指摘されている。

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と高い親和性をもち、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⁾。

またシヨ糖、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考えられる。

最近、摂食調節に関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

摂食障害, 特に神経性食欲不振の基礎と臨床について



(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.

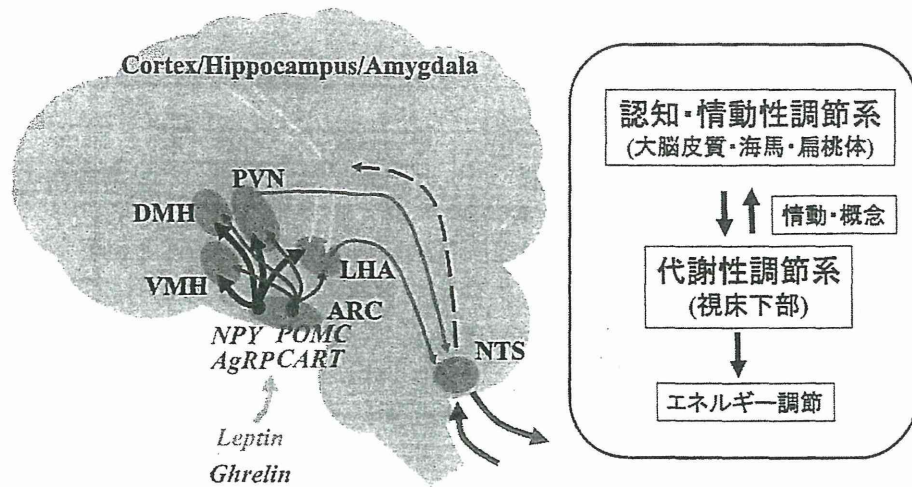


図5 認知・情動・代謝性食行動調節機構

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 solitarius 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²⁴⁾。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²⁵⁾。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²⁶⁾。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応答するだけでなく、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と関連の強い遺伝子座が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(368G>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