
中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 25 年度

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

中枢性摂食異常症に関する調査研究

研究代表者	小川 佳宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 糖尿病・内分泌・代謝内科 教授
研究分担者	根本 崇宏	日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学 准教授
	児島 将康	久留米大学分子生命科学研究科遺伝情報研究部門 教授
	正木 孝幸	大分大学医学部総合内科学第一 助教
	中尾 一和	京都大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科 教授
	久保 千春	九州大学病院 病院長
	中里 雅光	宮崎大学医学部神経呼吸内分泌代謝学 教授
	尾崎 紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科精神科 教授
	鈴木（堀田）真理	政策研究大学院大学保健管理センター 教授
	堀川 玲子	国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長
	遠藤 由香	東北大学病院心療内科 助教
	岡本 百合	広島大学保健管理センター 准教授
	間部 裕代	熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達学 助教
	横山 伸	長野赤十字病院精神科 部長

研究要旨 本調査研究の目的は、中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせ、本症の新しい対処法・治療法の開発することである。このため、分子生物学あるいは発生工学的手法を駆使した中枢性摂食調節機構に関する基礎研究、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための基礎研究と臨床研究、臨床現場に有効な対処法・治療法に関する臨床研究を遂行した。基礎研究では、飢餓適応における骨格筋代謝の分子機序解明、低栄養母体出生児の推測される神経内分泌学的異常、神経ヒスタミン、褐色脂肪細胞様組織とあるいは消化管ペプチド GLP-1 の生理的・病態生理的意義を明らかにした。臨床研究では、末梢栄養情報に応答した中枢神経系機能調節の生理と病態、近赤外線スペクトロスコピーによる神経性食思不振症の神経画像解析、飢餓状態における脂肪酸代謝、神経性食欲不振症に合併した骨粗鬆症の治療に関する研究、小児・思春期摂食障害における内分泌障害の回復に関する研究を実施した。学校現場を対象とした全国疫学調査に向けて、全国ネットワーク拠点（宮城県、長野県、愛知県、広島県、福岡県、宮崎県、熊本県）に加えて北海道、長野県、山口県、広島県、宮崎県における実態調査を実施し、発症の若年化と増加傾向が明らかになった。

研究目的

本調査研究の目的は、中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせ、本症の新しい治療法と予防法の開発を推進することである。このため、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための基礎研究と臨床研究、臨床現場に有効な対処法・治療法の開発のための臨床研究を推進する。現在、確立しつつある摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワークを活用して、東京都内にお

ける本症の疫学調査を開始するとともに他の地域（宮城県、長野県、愛知県、広島県、福岡県、熊本県、宮崎県）における疫学調査を実施し、全国における本症の発症頻度を把握する。本研究の推進により、難治性疾患としての中枢性摂食異常症の克服に向けて有効な予防法と治療法に関する基盤データの集積とインフラの整備を推進し、患者自身の QOL の向上のみならず、本症患者と予備軍の減少により医療福祉行政における経済損失の抑制につなげたい。

研究方法

基礎研究では、摂食・エネルギー代謝調節関連分子あるいは受容体の遺伝子改変動物を用いて、中枢性摂食異常症の成因と病態に関する摂食・エネルギー代謝調節の分子機構と中枢性摂食異常症における主要な中枢性神経伝達分子の病態生理的意義を検討した。臨床研究では、機能的磁気共鳴画像法（functional MRI, fMRI）や近赤外線スペクトロスコピーなどの方法論も導入し、摂食障害の病態の解析を開始した。「摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指したWG」により、小学生・中学生・高校生を対象とした全国疫学調査を実施した。

（倫理面への配慮）

健常者及び中枢性摂食異常症患者を対象とした臨床研究は、その意義を十分に説明し、同意を得た上で、各研究施設で定められた臨床研究の規定に従って慎重かつ注意深く進めた。全国疫学調査では分担研究者が所属する各施設の現状を踏まえて、倫理委員会の承認を得た上で、養護教諭、被験者と保護者から同意を得た。実験動物を用いた基礎研究は、実験動物飼育及び保管に関する基準、各研究施設における実験動物委員会の指針に基づき、実験動物愛護を配慮して行った。

研究結果と考察

< 飢餓適応における骨格筋代謝の分子機序解明 >

従来、絶食・飢餓などのエネルギー欠乏状態には転写因子 FOXO1 の遺伝子発現がマウス骨格筋において著しく増加することを見出した。本年度は、FOXO1 過剰発現遺伝子改変マウスの骨格筋においてグルタミン合成酵素（GS）遺伝子の発現とグルタミン含有量が増加することを明らかにした。活性型 FOXO1(3A) は C2C12 筋芽細胞において GS 遺伝子発現を増加させること、Luciferase assay 法と ChIP assay 法により FOXO1 が直接 GS 遺伝子プロモータに結合して活性化することが明らかになった。以上により、FOXO1 によるグルタミン合成とアンモニア除去は生体の重要な飢餓適応の一つとなる可能性がある。（小川）

< 低栄養母体出生児の推測される内分泌学的異常 >

本年度は、妊娠中の母親のカロリー摂取制限により生じる出生時低体重児の胎児期の栄養状態の関与の有無を明らかにするために妊娠中にカロリー摂取制限

した母ラットからの出生時低体重ラット仔の解析を行った。出生時低体重ラットの一部では DNA のメチル化の変化により GH 受容体発現を主に制御する miR-322 の発現が亢進し、肝や心での IGF-1 の産生量や血中 IGF-1 濃度の低下により短体長低体重を呈した。IGF-1 の低下や短体長は一部の次世代にも遺伝した。やせ女性や神経性食欲不振症患者の妊娠中は胎児を良好な栄養状態に維持すること、母体の栄養状態を良好に維持することが重要であると考えられる。（根本）

< 誘導された褐色脂肪細胞様組織での FABP3 の役割 >

近年、白色脂肪組織に出現する Beige 細胞でも熱産生が行われていることや、成人のヒトにも熱産生能を有する Beige 細胞が存在することが明らかとなった。しかしながら、Beige 細胞における熱産生は、神経性食欲不振症における低体温、グレリンによる体温調節にも関与していると考えられるが役割は明らかでない。本年度は、中枢からの交感神経刺激により Beige 細胞における熱産生、脂肪酸代謝がどのように変化するのか検討した。寒冷刺激や交感神経系の活性化により末梢の白色脂肪組織中の Beige 細胞では、熱産生蛋白質である UCP1 の上昇とともにそのエネルギー源を供給する脂肪酸酸化に関連する蛋白質 FABP3 の発現が上昇することが明らかとなり、末梢脂肪組織における熱産生に重要な役割を果たしていることが示唆された。（児島）

< 飢餓を伴う中枢性摂食異常症病態生理モデル動物の検討 >

本年度は、中枢性摂食異常症モデル動物作成を目標として、1) 12 時間絶食におけるエネルギー調節における中枢性神経ヒスタミン（HA）機能、2) 飢餓シグナル AMPK 賦活化剤中枢性投与の食行動誘発応答におけるヒスタミン H1 受容体の役割、3) 扁桃体への慢性 HA 負荷による影響について検討した。その結果、1) 12 時間絶食負荷は中枢性 HA を介して低体温を抑制すること、2) 飢餓時の食行動促進反応を中枢性ヒスタミン H1 受容体が抑制的に調節すること、3) 扁桃体への HA 慢性投与により体重、食行動の有意な抑制が認められた。以上より、飢餓時の食行動促進反応に対し、神経 HA が視床下部および扁桃体において食行動を抑制的に制御する可能性が示唆された。（正木）

< 末梢栄養情報にตอบสนองした中枢神経系機能調節の生理と病態 >

末梢のエネルギー過剰や枯渇の情報を

脳に伝えるホルモン（レプチン、GLP-1）が、中枢性摂食異常症の病態に関与すると考えられる大脳辺縁系や新皮質等の高次摂食中枢の神経活動に及ぼす影響を明らかにするため、ヒトに対するレプチンあるいはGLP-1を投与して機能的磁気共鳴画像法 fMRI により解析した。ホルモン特異的応答性脳領域の検出に成功した。レプチンとGLP-1作用のクロストークの可能性を考え、摂食異常を呈する高脂肪食・低用量ストレプトゾトシンマウスにホルモンを単独ないし併用投与した。その結果、本モデルの摂食量、体重の増加はいずれもレプチン、GLP-1の単独と比べ併用でより強く抑制され、呼吸商は併用によってのみ抑制された。（中尾）

< 飢餓状態における脂肪酸代謝 > 本年度は神経性食欲不振症（AN）の脂肪酸代謝を検討した。入院 AN 患者 39 名を食行動により制限型（AN-R）とむちゃ食い排出型（AN-BP）に分類して体脂肪量や脂肪酸濃度を測定し、経時的に健常群（15 名）と比較した。AN-R 群と AN-BP 群の体脂肪量に有意差は認められなかった。AN-R 群では入院時、生体の脳機能維持に関与している極長鎖飽和脂肪酸を含む C（炭素数）:20~24 の飽和脂肪酸が上昇、必須脂肪酸は正常範囲であった。AN-BP 群では、糖から合成可能な C:12~24 までの飽和脂肪酸と一部の必須脂肪が上昇していた。入院 3 ヶ月後（退院時）には、2 群とも、C:14~24 までの広範囲に渡って脂肪酸が上昇していた。以上より、AN-R 群では極長鎖脂肪酸の高値が認められ、AN-BP では糖質から合成可能な脂肪酸濃度が上昇することが明らかになった。（久保）

< 健常者と糖尿病患者に対する GLP-1 投与による摂食行動変化 > 摂食抑制ペプチド GLP-1 は糖尿病患者に使用され、インスリン分泌亢進作用以外に循環器系、消化器系にも作用し、多面性を持ち合わせている。本年度は、テストミール摂取後に糖尿病患者と健常者に対して GLP-1 と生食の皮下投与を 1 週間間隔で同一対象者に施行し、経時的に満腹感と空腹感の VAS（visual analogue scale）、血圧調節、消化管ホルモンの変動を検討した。糖尿病患者と健常者ともに単回投与では GLP-1 による摂食行動には影響を及ぼさなかった。糖尿病患者、健常者ともに食事後にかかわらず GLP-1 投与により収縮期、拡張期血圧がともに上昇し、血中アドレナリンの上昇が認められた。糖尿病患者、

健常者ともにインスリンの初期分泌増強を確認し、活性型 GIP の初期分泌抑制とグルカゴンとグレリンの後期分泌亢進が認められた。（中里）

< 神経画像を用いた神経性無食欲症の中枢神経機能障害探索 > 本年度は、神経性食思不振症患者（AN）の中枢神経系病態を明確化するために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。1）摂食障害（ED）群と健常被験者（CTL）群で NIRS を用いて測定した課題下前頭葉血流変化と Eating Disorder Inventory-2 得点との関係性を検討した。ED 群では CTL 群に比較して有意に血流変化が小さく、対人不安定尺度（SIS）得点が高かった。両側眼窩前頭皮質（OFC）における血流変化と SIS 得点は ED 群では正に相関し、CTL 群では負に相関した。ED 群では OFC 活性が低いほど対人不安定の自覚が乏しくなると考えられた。2）MRI 構造画像の VBM 解析の結果、ED 群では CTL 群に比較して年齢による補正後に前頭前野、頭頂連合野、帯状回で、年齢に加えて BMI による補正後も左側視床枕で、体積が小さかった。視床枕の病態による視覚情報の処理の障害が元来あり、やせによる連合野、帯状回の病態による認知・実行機能や視空間認知の障害が加わり ED の病態が形成されたと考えられた。（尾崎）

< 神経性食欲不振症に合併した骨粗鬆症に対するエルデカルシトールの治療効果の検討 > 本年度は、新しい活性型ビタミン D3 製剤であるエルデカルシトールの骨代謝に対する効果を前向きに検討した。低体重で骨密度の低下があり、血中 25hydroxy VD が 20mg/dl 未満のビタミン D 欠乏を有する女性患者 12 名にエルデカルシトール 0.75μg/日を内服させた。1 名は高カルシウム血症を併発し、2 名は内服のコンプライアンスが不良であった。内服 1 ヶ月後から骨吸収マーカーである I 尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTx）と骨形成マーカーである血清オステオカルシン（OC）の低下傾向を認め、投与後 6 カ月目に NTx は前値の 58±18%、血清 OC は前値の 58±14% に低下し、1 年後も維持していた。有意な体重増加はなかったが、1 年後の腰椎骨密度は 9.0±4.1% 増加した。ビタミン D 不足を伴う神経性食欲不振症患者では、エルデカルシトールは亢進した骨吸収を改善して腰椎骨密度の増加作用を示したので、本症に合併した骨粗鬆症の治療法として有用であると考えられた。（鈴木）

＜小児・思春期摂食障害における内分泌障害の回復過程＞

10歳から16歳までに発症した中枢性摂食障害（AN）女子14名、男子2名を対象とした。いずれも発病前に二次性徴の進行を認めていた。各症例においてANの回復後から性腺機能回復までに要する時間を検討した。回復までの期間は中央値23ヶ月。二次性徴回復は、体重の回復と前後して同時期に認められたが、タンナーステージの進行には体重減少前の体重まで復することが必要であった。続発性無月経からの月経の自然再開は10名中4名で認め、体重の回復後さらに10ヶ月以上を要した。学童思春期発病のANでは、体重の回復後も性腺機能（視床下部-下垂体-性腺系）の障害が持続して正常な生殖能獲得に障害となるため、社会的な啓発が必要と考えられた。（堀川）

＜中枢性摂食異常症の全国疫学調査＞ 2013年度は、北海道、長野県、山口県、広島県、宮崎県で各道県の教育委員会の了解を得て、養護教諭へ質問紙法で摂食障害の疫学調査を行った。北海道、広島県、山口県では初めての疫学調査であった。神経性食欲不振症は小学校4年生の男女児に認められ、中学2～3年生から患者数が急増する傾向が確認された。女子高校生では、疑い例を含む有病率は0.17～0.56%であった。男子においても増加していることが示唆された。又、患者の半数が受診していなかった。患者が多い米国の有病率と同等が高いことが明らかになったので、本邦におい

ても、摂食障害の予防、早期発見、早期受診、学校での対応について指針を作成して普及させる施策が急務であると考えられた。女子高校生では正常体重でも摂食行動調査票（EAT-26）における食事制限ややせ願望の得点が高いことが明らかになった。また、診断にはEAT-26と身長体重の実測値だけでなく面も必要であるが、EAT-26はハイリスクグループのスクリーニングには有用であった。又、EAT-26得点と自閉症スペクトラム指数総得点が相関することが明らかになった。（鈴木、堀川、遠藤、横山、尾崎、岡本、久保、間部、中里）

E. 結論

臨床現場において有効な中枢性摂食異常症に関する対処法・治療法の開発を目指して、本症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を推進した。基礎研究により中枢性摂食異常症に関連する病態と中枢性摂食調節の分子機構が明らかになり、臨床研究により中枢性摂食異常症の病因・病態の臨床的理解が進んだ。摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワークを活用して、本症の実態把握に向けた全国疫学調査を実施した。

F. 健康危険情報

特になし

