

201324013B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 23～25 年度
総合研究報告書

主任研究者 小川 佳宏

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 23～25 年度
総合研究報告書

主任研究者 小川 佳宏

平成 26 (2014) 年 3 月

<目 次>

I.	総合研究報告書	
	中枢性摂食異常症に関する調査研究	1
	東京医科歯科大学糖尿病・内分泌・代謝内科 小川佳宏	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	14
	雑誌	14
	書籍	21
III.	平成 23～25 年度 研究者名簿	22
IV.	研究成果の刊行・別刷（平成 23・24・25 年度）	23

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 23～25 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）
総合研究報告書

研究課題：中枢性摂食異常症に関する調査研究

課題番号：H23-難治一般-010

研究代表者：所属機関 東京医科歯科大学医歯学総合研究科

氏名 小川佳宏

研究分担者：所属機関 日本医科大学大学院医学研究科

氏名 根本崇宏

所属機関 久留米大学分子生命科学研究所

氏名 児島将康

所属機関 大分大学医学部

氏名 正木孝幸

所属機関 京都大学大学院医学研究科

氏名 中尾一和

所属機関 九州大学病院

氏名 久保千春

所属機関 宮崎大学医学部

氏名 中里雅光

所属機関 名古屋大学大学院医学系研究科

氏名 尾崎紀夫

所属機関 政策研究大学院大学保健管理センター

氏名 鈴木真理

所属機関 国立成育医療研究センター

氏名 堀川玲子

所属機関 東北大学病院

氏名 遠藤由香

所属機関 広島大学保健管理センター

氏名 岡本百合

所属機関 熊本大学医学部附属病院

氏名 間部裕代

所属機関 長野赤十字病院

氏名 横山 伸

A 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、本症の新しい予防法と治療法の開発の手掛かりを得ることである。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。特に、本調査研究により確立した「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」を活用して、首都圏における中枢性摂食異常症の疫学調査を推進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開始する。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る。

B 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（NIRS）などの方法論を新たに導入し、摂食障害の病態を解析した。「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ワーキンググループ」により「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」を形成し、小学生・中学生・高校生を対象とした全国疫学調査のパイロット研究を開始・実施した。小児思春期摂食障害の評価におけるEAT26の有用性の検証とともに、基幹医療施設のネットワークの充実に向けて、本邦における摂食障害家族会の実態調査を実施した。

（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。全国横断的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、当該教育委員会の了承と養護教諭、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。

C 研究結果

1. 成因・病態に関する研究

<飢餓と過食に対する生体反応>

中枢性摂食異常症において認められる全身の飢餓応答として、飢餓における骨格筋代謝と骨格筋萎縮に関連する遺伝子発現制御の分子機構を解析した。Forkhead protein-O1 (FOXO1) はフォークヘッド型の転写因子であるが、生体代謝の同化ホルモンであるインスリンと拮抗することが知られている。従来、飢餓状態で FOXO1 遺伝子の発現が骨格筋において著しく増加すること、骨格筋特異的 FOXO1 過剰発現マウスでは骨格筋の萎縮が生じることを示してきた。本研究では骨格筋アミノ酸代謝の主要な制御因子として FOXO1 の機能的意義を検証し、FOXO1 が骨格筋のグルタミン合成酵素の遺伝子発現の亢進により飢餓時のアミノ酸代謝およびアンモニア消去に関与することを証明した。(小川)

<妊娠中の栄養状態とストレス過剰反応>

神経性食欲不振症発症に対する胎児期の栄養状態の関与と妊娠中に摂取カロリー制限をした母親からの出生児の成長後の影響を明らかにするため、妊娠中の摂取カロリー制限を行った母ラットからの出生時低体重ラット仔 (SGA ラット) を用いた解析を行った。SGA ラットは新規環境での多動や拘束ストレス負荷後の摂餌量の強い低下を示した。また、追いつき成長を示さない短体長低体重ラット仔 (SGA-NCG) は、肝での GH 受容体と IGF-1 の発現量の低下と心での IGF-1 発現量の低下を示した。更に、これら IGF-1 発現量の低下は妊娠中に自由摂餌下で飼育した次世代にまで影響を及ぼすことが明らかになった。(根本)

<グレリンの自律神経制御作用>

摂食促進ホルモンであるグレリンの欠損マウス (ghrl^{-/-}マウス) の表現型を検討した。ghrl^{-/-}マウスは絶食時の体温低下が小さく、低エネルギー状態でのエネルギー保持が困難になっていた。脳内を糖欠乏状態にすることにより ghrl^{-/-}マウスの体温の低下幅が野生型マウスに比較して小さかった。グレリンの脳内投与により、腹腔温だけでなく脳温も低下した。グレリンの末梢投与では脳温を変化させず、腹腔温のみを低下させることが明らかになった。(児島)

<情動異常とエネルギー代謝調節>

飢餓状態において中枢性ヒスタミンが飢餓誘発性の体温低下作用に対して拮抗すること、中枢性ヒスタミンは高次脳の責任神経核として扁桃体に作用して飢餓状態の体温維持作用を持つことを証明した。更に

扁桃体におけるヒスタミンの中枢性作用を検討し、ラット扁桃体のヒスタミン慢性負荷により体重と食行動の有意な減少と活動量の有意な増加が認められた。(正木)

<食欲制御に関与する脳神経活動領域の同定>

ヒトの食欲評価法として fMRI による脳神経活動測定の意義の確立のために末梢の栄養状態を中枢に伝達するホルモンが食欲に与える影響を解析した。①レプチン欠乏により過食を呈する脂肪萎縮症患者 10 名と健常者 10 名を比較し、空腹時食欲スコア (visual analog scale:VAS) と fMRI シグナルに差はないが健常者では食後に認められる VAS の低下と fMRI シグナルの減少が患者では障害されていること、②レプチン補償療法によりこの障害が解除されることを示した。③2 型糖尿病に対する GLP-1 (リラグルチド) 治療が食後の満腹感を増強し、報酬・情動関連領域の脳神経活動を抑制することを示した。④インスリン分泌不全と抵抗性を有する 2 型糖尿病モデルマウスにレプチンと GLP-1 を共投与することにより、単独投与よりも強力な摂食抑制がもたらされることを示した。(中尾)

<低栄養状態における有効な栄養療法の確立>

神経性食欲不振症患者の低栄養状態からの回復過程を、体組成・安静時基礎代謝・脂肪酸代謝の側面から詳細に検討し、さらに、中鎖脂肪酸投与によるグレリン活性化を介した食欲の変動を評価した。入院治療後の体重増加と食事量、体組成、安静時基礎代謝、血液生化学検査量との関連を観察研究で評価し、介入研究として入院後より中鎖脂肪酸 (1 日 6g) 経口投与し、グレリンの活性化や食事量の変化を評価した。BMI が 12-13kg/m² 以下の神経性食欲不振症患者の体重増加期は、脂肪合成よりも除脂肪合成が優位であった。やせが進行しても安静時代謝量は正常に近い状態に維持されていた。過食行動を示す神経性食欲不振症患者では、過食期に糖質や脂質が吸収され、糖質から合成が可能な脂肪酸の一部は上昇するが、中鎖脂肪酸を 1 日 6g 経口投与すると活性化型グレリンが有意に上昇した。(久保)

<消化管ホルモンの早期治療効果判定法の確立>

ラットにグレリンの静脈投与 30 分後に GLP-1 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することが明らかになった。絶食ラットに GLP-1 投与 30 分後にグレリンを投与しても摂餌量は増加せず、スパイク数はむしろ増加し、GLP-1 先行投与は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になった。一方ヒトでは糖尿病患者と健常者に食後に GLP-1 の単回皮下投与を施行し、満腹感と空腹感の食欲スコアには影響を及ぼさなかった。(中里)

＜神経性食欲不振症の神経画像解析＞

神経性食欲不振症の神経画像解析として、NIRS と MRI を用いて検討した。①NIRS と質問紙・心理検査に関する検討では、精神疾患の既往のない成人女性を対照群、神経性食欲不振症 17 名、eating disorder not otherwise specified (ED-NOS) 3 名を患者群とし、神経性大食症は含まなかった。摂食障害の程度を評価する質問紙 EDI-2 では全ての項目で患者群が対照群より有意に高得点であった。患者群は平均 BMI が 14kg/m² の重症例が多かったが、Stanford 眠気尺度の点数が有意に高いにもかかわらず、言語流暢性 (VF) 課題の得点が高かった。VF 課題中の NIRS では患者群の両側前頭葉眼窩皮質 (OFC) 反応が有意に低下していた。VF 課題中の NIRS では患者群の両側 OFC の反応が有意に低下していた。VF 課題中の NIRS における両側 OFC の反応性と対人不安定性の間には、患者群では負の、一方、対照群では正の相関が見られた。BMI の影響を排除しても、患者群での VF 課題中の NIRS における両側 OFC の反応性と対人不安定性の相関は有意だった。② MRI による検討では、年齢補正を行って評価したところ、患者群で前頭前野、頭頂連合野、帯状回における体積低下が認められた。年齢および BMI 補正を行ったところ、左側視床枕が体積低下した領域として同定された。(尾崎)

＜骨粗鬆症の薬物療法の確立＞

神経性食欲不振症の主要な合併症である骨粗鬆症の薬物療法を確立するために、患者の栄養因子、骨代謝マーカー、骨マトリックスマーカーを測定した。本症患者の 50% がビタミン D 摂取不足であり、43% がビタミン K 摂取不足であると診断された。本研究により、これらのビタミン補充療法の有効性が明らかになった。一方、血中ペントシジンやホモシステインなどの骨質マーカーの上昇を認め、骨質の劣化があること明らかになった。本症における骨の評価は骨密度と骨質の両面から評価する必要があることが示唆された。(鈴木)

＜小児期の実態調査と病態解明＞

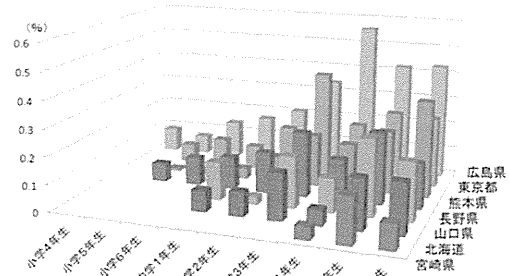
首都圏の小学 5 年生～中学 3 年生 (男子 507 名、女子 671 名、10.6 歳～15.9 歳、平均 13.8 歳) を対象に EAT26 を実施し、身長と体重の 2 年分の実測値との関係を検討した。EAT26 の総点 10 点以上を食行動異常群と判定すると、男子の 14.6%、女子の 28% が該当した。1 年間で 10kg 以上の体重減少した 4 名 (男子 2 名、女子 2 名) は神経性食欲不振症が疑われたが、EAT26 の総点は 4, 32, 7, 10 点であった。一方、年齢別 BMI90 パーセントイル以上の肥満女児の 70% と 1 年間に 10kg 以上体重増加した女児の 60% が EAT26 総点が 10 点以上であった。(堀川)

2. 全国横断的疫学調査

疑い例を含む神経性食欲不振症患者は男

子より女子が多かった (下図)。患者は小学 3 年生から認められ、東京都 (2011 年度)、長野県 (2012 年度)、広島県 (2013 年度) の小学 6 年生女子の有病率は 0.10~0.14% であった。宮崎県 (2011 年度) では認められなかった。患者数は中学 2~3 年で急増して、中学 3 年生女子の有病率は東京都 0.40%、長野県 0.24%、広島県 0.34%、熊本県 (2012 年度) 0.19%、山口県 (2013 年度) 0.19%、北海道 (2013 年度) 0.17% であった。女子高校生の有病率の頂値は広島県 (1 年生) と熊本県 (3 年生) 以外は 2 年生であり、東京都 0.27%、長野県 0.27%、広島県 0.56%、熊本県 0.36%、山口県 0.28%、北海道 0.19%、宮崎県 (2013 年度) 0.11% であった。中学生の 1/2、高校生の 1/3 が受診していなかった。(小川、鈴木、堀川、遠藤、横山、尾崎、岡本、久保、間部、中里)

女子の神経性食欲不振症の有病率 (%)



3. 摂食障害家族会の実態調査

インターネットや都道府県の精神保健福祉センターへの問い合わせで情報が得られた全国の 50 家族会に郵送によるアンケート調査を実施した。家族会は関東、中部、関西地方に集積しており、19 の県では家族会を確認できなかった。家族会の約 60% は専門家が主催していたが、必要な情報の入手には困難を感じていることが明らかになった。(鈴木)

D 考察

1. 成因・病態に関する研究

＜飢餓と過食に対する生体反応＞

中枢性摂食異常症の中でもやせを主体とする神経性食欲不振症では、身体的な栄養障害を呈することにより、重症例では体力や筋力の低下により転倒しやすくなり、運動や日常生活が困難となる。飢餓状態においては、転写因子 FOXO1 が骨格筋で著しく増加し、筋萎縮および構成タンパク質の分解が生じて糖新生に利用される。グルタミンは、糖新生の基質として利用されるとともに、アミノ酸分解時に生成されるアンモニアの消去にも役割を果たすと考えられる。即ち、FOXO1 によるグルタミン合成亢進は生体の飢餓適応の一つであると考えられる。本研究では、絶食や極端なダイエットにより誘導される骨格筋の量的・質的な変化の分子機構の一端が明らかになり、

中枢性摂食異常症の病態の理解につながると考えられる。(小川)

<妊娠中の栄養状態とストレス過剰反応>

妊娠中の摂取カロリー制限を行った母ラットからの出生時低体重ラット仔 (SGAラット) は新規環境での多動や拘束ストレス負荷後の摂餌量の強い低下など、神経性食欲不振症患者に類似した行動の異常を示した。一方、追いつき成長を示さない短体長低体重ラット仔 (SGA-NCG) は肝でのGH受容体とIGF-1の発現量の低下と心でのIGF-1発現量の低下を示した。以上の結果は、Barker仮説によると将来の心疾患発症リスクの増大につながる可能性がある。又、これらIGF-1発現量の低下は次世代に影響を及ぼしたことより、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が重要であると考えられた。(根本)

<グレリンの自律神経制御作用>

本研究により、グレリンは体温を低下させる作用を有することが明らかになった。更に、中枢と末梢のグレリンでは体温低下における役割が異なることが示唆された。神経性食欲不振症の患者に置いて認められる低体温には高グレリン血症が関与する可能性が示唆される。(児島)

<情動異常とエネルギー代謝調節>

飢餓の状態において中枢性のヒスタミンが飢餓誘発性の体温低下作用に対して拮抗すること、中枢性のヒスタミンは高次脳の責任神経核として扁桃体に作用して飢餓状態の体温維持作用を有することが証明された。更に、ラット扁桃体のヒスタミン慢性負荷では体重と食行動の有意な減少および一般活動量の有意な増加が認められた。以上より扁桃体ヒスタミンは飢餓状態を含むエネルギー代謝調節に関与していることが示唆された。(正木)

<食欲制御に関与する脳神経活動領域の同定>

ヒトの摂食活動は、恒常性維持のための食欲(視床下部・延髄孤束核)、食物の報酬的価値の追求としての食欲(腹側被蓋、側坐核)、情動や知覚刺激に基づく食欲(大脳辺縁系、大脳新皮質)などが重層的に寄与して規定される。本研究ではVASとfMRIによる食物画像に対する脳神経活動評価により、げっ歯類を用いて詳細に検討されている恒常性食欲中枢の活動を超越したヒトの食欲の総合的評価法としてのfMRIの有用性を実証した。更に、ホルモンによる摂食関連脳領域の活動性変化とホルモンの相互作用についてfMRIによるヒトでの解析とげっ歯類における検討を行い、中枢性摂食調節の内分泌性制御機構の一端を明らかにした。(中尾)

<低栄養状態における有効な栄養療法の確立>

従来、神経性食欲不振症患者においてBMI 12-13kg/m²の前後で異なる身体管理の

必要性を提言してきた。BMI 12-13kg/m²以下では、除脂肪組織(筋肉・内臓・骨組織)の維持・合成を促進する栄養管理に留意する必要がある。又、過食後に嘔吐するまでの間の短時間において生体は糖質を吸収し、エネルギー代謝のみならず脂肪酸合成に利用している可能性がある。同一のBMIでも過食のない病型の神経性食欲不振症群は栄養管理がより重要になると考えられる。一方、食欲促進作用のあるグレリンの生理作用を発現するためには中鎖脂肪酸によるアシル化が必要であるが、中鎖脂肪酸を経口投与することにより臨床的にグレリンが活性化される可能性が示唆された。(久保)

<消化管ホルモンの早期治療効果判定法の確立>

消化管ホルモンの摂食亢進・抑制の作用機序として、迷走神経求心路が重要な役割を果たすことが知られているが、ラットを用いた末梢ペプチド投与実験により、摂食亢進ペプチドであるグレリンと摂食抑制ペプチドであるGLP-1の摂食調節作用は、先行投与したペプチドの作用が前面に出ることが明らかになった。一方、糖尿病患者と健常者において単回投与ではGLP-1の摂食調節作用は認められず臨床的にはGLP-1の慢性投与が必要であることが示唆された。(中里)

<神経性食欲不振症の神経画像解析>

従来、摂食障害群のNIRSでは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、本研究でも同様の成績が得られた。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されており、OFCの機能が高い対照群は適応的に行動し対人不安定を生じず、OFCの機能がとりわけ低いED群では対人関係が不安定となるが自覚が乏しくなり、このことは病識の欠如と関連する可能性が示唆された。一方、MRIを用いた検討により、神経性食欲不振症において視覚情報の処理に関与する視床枕の障害が存在し、これにやせが加わることにより、認知・実行機能や視空間認知に関与する連合野と帯状回の障害が加わり病態が形成される可能性が示唆された。(尾崎)

<骨粗鬆症の薬物療法の確立>

神経性食欲不振症における骨粗鬆症は高い合併率を示し、重症例では原疾患が回復しても骨密度は回復しない場合があり、将来の骨折やADLの低下に伴い医療と社会福祉費の高騰に関連する。実際、欧米ではすでに慢性遷延患者の社会・医療経済的損失が社会問題化している。体重増加が期待できず、若年ゆえにビスフォスフォネートや選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)を使用できない本症患者において骨代謝の病態を踏まえた薬物療法の確立は重要であると考えられる。(鈴木)

<小児期の実態調査と病態解明>

神経性食欲不振症が強く疑われる児童

の半数で EAT26 は 10 点以下と低く、EAT26 だけでは発見できないことが明らかになった。これは 15 歳以上の患者と同様で、病識のなさや否認傾向があることが推測された。一方、EAT26 は肥満に伴う食行動異常の発見には有効である。(堀川)

2. 全国横断的疫学調査

中学生・高校生における神経性食欲不振症の疫学調査は、本調査研究班が 2002 年に京都府で実施して以来、約 10 年間行われていなかった。本研究は、2010 年以後の最近の有病率が得られたこと、小学生での初の疫学調査であったこと、これまで調査されることがない地域が含まれることが評価される。女子中高生の神経性食欲不振症の有病率には地域差があるものの同様の調査方法で得られた過去の有病率 (1993 年度: 千葉県中学女子 0.05%、千葉県公立高校 0.10%、京都府高校 0.12%) より高かった。米国の 13~18 歳の有病率は 0.2~0.3% と報告されており、わが国でもほぼ同等であると推定される。アンケートでは、協力校より予防教育や受診しない生徒に対する対応に関する指針が求められており、今後、当調査研究班のメンバーにより取り組む必要があると考えられる。

中枢性摂食異常症は疾患の性質上、医療機関を受診しにくい疾患であり、本研究では医療機関ではなく学校を対象に調査したが、やせを呈する神経性食欲不振症は校医や養護教諭が発見できるものの過食症は困難である。一般に過食症患者数が神経性食欲不振症より多いとされるが、本調査方法では摂食障害患者の全容の把握は困難である。

3. 摂食障害家族会の実態調査

本症の回復には家族の正しい理解とサポートは良い影響を与えることは明らかになっている。これまで実態調査の報告がなかったわが国の家族会の活動内容を調査し、家族会の抱える問題を明らかにしたことは意義深いと考えられる。

4. 評価

1) 達成度について

a. 成因・病態に関する研究

げっ歯類 (ラット・マウス) を用いた基礎研究では、ほぼ目標を達成できた。例えば、転写因子 FOXO1 による骨格筋アミノ酸代謝の分子機構を解明し、妊娠中の摂取カロリー制限を行った母ラットが出産した SGA ラットを用いた検討により、臨床的にも重要な低栄養妊婦の胎児に関する表現型に関する情報が得られた。又、ghrl^{-/-}マウスの表現型の検討により褐色脂肪組織において多く産生されるグレリンと熱産生の関連が示唆された。一方、飢餓マウスモデルを用いて中枢性ヒスタミンのエネルギー代謝調節機構を解明することができた。

ヒトを対象とした臨床研究では、患者群における被験者数がやや少ない研究もあったが、神経性食欲不振症患者の病態を検討

するという当初の目的は一定の達成を得たと考えられる。例えば、脂肪酸代謝の研究は症例数の増加が必要であるが、現在の段階で既に統計学的に有意差を得ることができた。骨粗鬆症に関する検討では 80 症例を対象として解析した。一方、当初予定していた神経性食欲不振症患者のグレリン投与治療に関する知見は得ることはできなかったが、基礎研究と組み合わせることにより迷走神経求心路の神経線維発火頻度と摂食調節に関するグレリンと GLP-1 投与による相互作用を明らかにすることができた。ヒトにおける客観的食欲評価法としての fMRI の意義を検討し、中枢性摂食調節機構の生理学・病態生理学のツールとしての重要性を検証することにより、中枢性摂食異常症における臨床応用への基盤技術としての可能性を明らかにした。

b. 全国横断的疫学調査

都道府県の教育委員会へ依頼して了解を得て本研究を実施した。実際には、研究分担者がいる都県以外の協力を得るのは困難であり、例えば、北海道の中学校の調査では約 900 校に依頼状を送付し、回収や解析に時間を要した。一方、それぞれの都道府県の学校の回答率は 50~80% であり、1 県あたりの対象学校数は少なくとも 300 以上であるため、達成度は満足できるものと考えられる。

c. 摂食障害家族会の実態調査

家族会の実態調査は終了し、公開の了解が得られた家族会はホームページで公開している。家族会同志の連携を図り、各家族会が必要している情報を個別に提供した。以上のように達成度は十分であると考えられる。

本調査研究により得られた研究成果については学会発表あるいは論文発表として公表し、一部についてはマスコミにより一般市民に対して情報発信した。現在、一部の研究成果は論文投稿中あるいは投稿準備中である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

a. 成因・病態に関する研究

げっ歯類 (ラット・マウス) を用いた基礎研究により、本症の成因と病態の理解につながる従来知られていなかった多くの知見が得られた。本研究により、FOXO1 が飢餓状態の骨格筋萎縮における創薬ターゲットとなる可能性が示唆され、妊娠中の適切な栄養管理の重要性と早期予防法の開発につながる成果が得られた。一方、グレリンの体温調節作用は既報がなく、学術的意義は大きい。以上のように飢餓状態のモデル動物を用いた検討により神経性食欲不振症の新たな治療法の開発が期待され、学術的のみならず社会的意義も高いものと考えられる。

ヒトを対象とした臨床研究では、モデル動物を用いた解析により得られた恒常性食

欲中枢機能に関する知見とヒトの食欲研究の成果の融合のための学術的基盤が得られ、学術的にも大きな意味を有すると思われ、fMRI による非侵襲的なヒト食欲評価法の確立に貢献したと考えられる。一方、低栄養期の蛋白質合成をすすめる栄養療法の開発や中鎖脂肪酸によるグレリン活性化に関する知見は速やかに臨床応用につながる可能性がある。本研究において低体重を示す摂食障害患者の臨床症状と脳画像の関連がはじめて検討された。摂食障害の神経基盤が OFC や視床枕の構造や機能の異常にある可能性が示唆され、病態解明に向けて社会的意義は大きいと思われる。

b. 全国横断的疫学調査

厚生労働省の施策において有病率や受診の実態は必須の情報であると考えられる。特に思春期において死亡率が高い神経性食欲不振症のわが国における実態が得られたことは有益であると思われる。又、このような全国的な最近の有病率はこれまでに発表されておらず、学術的かつ国際的にも専門家にとって有益な情報であると考えられる。社会的にも本調査は注目されており、新聞でも報道された(平成 24 年 9 月 28 日朝日新聞)。

c. 摂食障害家族会の実態調査

公開の了解が得られた家族会はホームページで公開して家族会同志の連携の促進を図っている。更に、各家族会が必要とする情報や啓発・教育のイベント情報を適宜送ることが可能となった。本症の回復には家族の正しい理解とサポートが必須であり、実臨床において有意義な情報提供が可能となっている。

3) 今後の展望について

a. 成因・病態に関する研究

本研究の特徴は中枢性摂食異常症に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせる点であるが、本症では特にヒトを対象とした臨床研究は倫理面の制約が大きいので、げっ歯類(ラット・マウス)を用いたモデル動物による基礎研究は不可欠であると考えられる。実際には、本症はヒト特有の疾患であるため疾患モデル動物の開発は困難であり、引き続き基礎研究と臨床研究を担当する研究者が一堂に会して議論する必要があると思われる。今後、基礎研究により得られた研究成果をどのようにして臨床の現場に還元するのかに関する議論が不可欠である。例えば、グレリンや GLP-1 のような摂食関連薬剤の作用機序が基礎研究により解明され、迷走神経を介する作用と中枢性作用に分類が可能となる。新規薬剤開発に関しても今回の実験方法をスクリーニングに利用できる可能性がある。

ヒトを対象とした臨床研究により得られた成果は臨床の現場に還元される可能性が高い。例えば、fMRI によるヒト食欲評価法の臨床的有用性が示され、食欲の内分泌性制御に関する知見が得られたため、今後、

fMRI を用いて中枢性摂食異常症の診断、病勢判断、治療効果判定について新たな展開が期待できる。回復後の本症患者における NIRS や MRI 画像の測定、NIRS でのデジタイザーを用いた空間的一致の精度向上、顔イメージ課題との関連、血中物質との関連、fMRI での検討などにより本研究成果の発展が可能である。又、エビデンスに立脚した神経性食欲不振症に対する実用的かつ簡便な栄養療法の開発につながる可能性がある。中鎖脂肪酸は既にマクトンオイル®として廉価で市販されており、グレリン活性化による食欲増進作用や成長ホルモン増加によるアンチエイジング作用は本症のみならず、高齢者やがん患者などにも幅広く利用が可能と考える。一方、神経性食欲不振症に合併する骨密度の低下や骨粗鬆症については高い合併率と重症度を広く啓発し、患者個別の病態を踏まえたオーダーメイド治療が可能となる。

b. 全国横断的疫学調査

患者数が多い米国や英国では予防教育が積極的に行われており、治療環境が整備されている。本研究によりわが国も同程度の有病率を有することが明らかになったため、今後、予防教育や受診しない生徒に対する学校の対応への指針の作成や摂食障害センターの設立などにつなげていきたい。

c. 摂食障害家族会の実態調査

摂食障害患者をケアする家族が疲弊しないでエンパワメントされるために、家族会が適切な情報を容易に得られるように、また、家族会同志の連携が可能になるように今後とも支援していきたい。

4) 研究内容の効率性について

a. 成因・病態に関する研究

げっ歯類(ラット・マウス)を用いた基礎研究の成果をそのまま直ぐに臨床の現場に還元するのは困難であるが、本症の成因と病態の理解のためには、現段階で実施可能な最良のものであると考えられる。研究費は主に消耗品に使用した。実験結果を得るのに効率的に使用することができたと考えられる。

ヒトを対象とした臨床研究では、比較的少ない被験者から探索的かつ網羅的にデータ収集をして評価できた点では高い効率性を保ちながら研究を進めることができたと考えられる。例えば、骨粗鬆症に関する検討では治療効果が最も顕著に認められると考えられる疾患・症例を選択することにより、比較的少数の症例でも客観的かつ明確な成果を得ることができたと思われる。

b. 全国横断的疫学調査

中枢性摂食異常症は医療機関を受診しにくい疾患であり、医療機関を対象にすると有病率が過小評価される。このため本研究では、学校を対象に調査したが、やせを呈する神経性食欲不振症は校医や養護教諭が発見できるが過食症は困難であり、全摂食障害患者数を把握できない点は効率性が悪

摂食障害 小学生も

厚労省研究班初の調査

小学6年生の女子の千人に1人が拒食症を発症している疑いがあることが、厚生労働省研究班（主任研究者＝小川佳宏・東京医科歯科大教授）の調査でわかった。10代後半以降に発症するイメージが強い拒食症や過食症といった摂食障害について、小学生での発症を裏付ける調査は初めてとい

う。10月5日に東京である摂食障害のシンポジウムで発表する。

2010年度に東京都と神奈川県内の小中学校（140校）で調査した。小学5年～中学3年の計2万4727人にスクリーニング検査を実施。身長や体重の推移や養護教諭への聞き取り結果もふまえ、未受診の

子を含めた拒食症の有病者数（有病率）を割り出した。患者の大半を占める女子（1万2593人）についてみると、1万人あたりの有病者は小学5年で6・9人、6年で10・3人。中学生は1年で8・9人、2年で17・5人、3年で58・1人だった。調査は小学5年以上が対象だったが、養護教諭の聞き取りでは小学3年で発症した例もあった。

摂食障害はスリムさをほめそやす風潮の影響も指摘され、成長期にかかると低身長や骨密度の低下といっ

た後遺症をのがす恐れがある。研究班の鈴木真理・政策研究大学院大学教授（内分泌学）は「小学生にまで広がっていることがはつきりしたため、今後医療と学校が連携して取り組む必要がある」と話す。（永田豊隆）

い。しかしながら、死亡率が約6%と高い神経性食欲不振症患者の実態を把握できた点は大きいと思われる。

c. 摂食障害家族会の実態調査

本症の疾患の性質上、研究に必要とされた費用と人員に比較して得られた研究成果と今後の波及効果は大きいと考えられる。

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った。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み、本症の新しい診断法あるいは治療法の開発の手掛かりが得られた。本調査研究により確立した「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」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、2010年以後の神経性食欲不振症の有病率が得られた。

F 研究発表

1) 国内

- 口頭発表 76件
- 原著論文による発表 5件
- それ以外（レビュー等）の発表 64件
- そのうち主なもの

論文発表

1. 鈴木(堀田)真理、小原千郷、堀川玲子、小川佳宏：「東京都の高校の養護教諭へのアンケートによる神経性食欲不振症の疫学調査」日本心療内科学会雑誌 17(2): 81-87, 2013.
2. 亀井康富、田中 都、菅波孝祥、小川佳宏：「飢餓応答の分子機構と中枢性摂食異常症」最新医学 67:2020-2024, 2012.
3. 蜂屋瑠見、菅波孝祥、小川佳宏：「これだけは知っておきたい小児の肥満とやせQ&A Q23脂肪と慢性炎症」小児科学レクチャー 2:1096-1100, 2012.
4. 中村祐樹、児島将康：「グレリンの中枢への作用と治療応用」Clinical Neuroscience 30(2): 2012.
5. 児島将康、斎藤祐見子、中里雅光 特集号「代謝・内分泌ネットワークと医薬応用」編集 実験医学 29(5): 2011.
6. 河合啓介、山下さきの、久保千春、瀧井正人、須藤信行：「摂食障害の新たな展開：神経性食欲不振症のバイオマーカー」心身医学 52(3): 201-207, 2012.
7. 河合啓介、久保千春、森田千尋、松原慎、高倉 修、瀧井正人、野崎剛弘、須藤信行：「身体的心理的摂食調節機構に基づく肥満治療」心身医学 52(10): 911-917, 2012.
8. 土持若葉、上野浩晶、中里雅光：「グレリンによる神経求心作用」血管医学

- 14: 17-21, 2013.
9. 盛永裕太、上野浩晶、中里雅光：「肥満を伴う糖尿病患者の管理の進めかた」**Medical Practice** 30: 813-816, 2013.
 10. 中里雅光：「消化管と脳の連関から考える摂食調節機構の新たな理解」**漢方医学** 36: 78, 2012.
 11. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光：「グレリンによる摂食調節機構」**内分泌・糖尿病・代謝内科** 34: 34-38, 2012.
 12. 盛永裕太、上野浩晶、中里雅光：「GLP-1, oxyntomodulinによる摂食調節機構」**内分泌・糖尿病・代謝内科** 34: 44-47, 2012.
 13. 山下英一郎、上野浩晶、中里雅光：「消化管ホルモン作動薬の臨床応用」**メイシナール** 2: 132-142, 2012.
 14. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光：「グレリンのトランスレーショナルリサーチ」**カレントセラピー** 30: 21-25, 2012.
 15. 盛永裕太、上野浩晶、中里雅光：「消化管ホルモンによる摂食調節機序」**日本臨床 増刊号 最新臨床糖尿病学 (上)** 3: 85-89, 2012.
 16. 中里雅光：「糖尿病治療に対するGLP-1投与の新規デリバリーシステムの開発」**日本臨床** 69: 918-922, 2011.
 17. 中里雅光：「中枢性摂食調節」**最新医学** 66: 1266-1275, 2011.
 18. 中里雅光：「肥満症の薬物治療—脳・腸ペプチドの応用」**日本内科学会雑誌** 100: 928-933, 2011.
 19. 椎屋智美、上野浩晶、中里雅光：「消化管と視床下部との摂食シグナルのクロストーク」**日本臨床** 69: 115-120, 2011.
 20. 盛永裕太、上野浩晶、中里雅光：「脳/消化管ペプチドと食欲・肥満」**糖尿病診療マスター** 9: 27-31, 2011.
 21. 山下英一郎、上野浩晶、中里雅光：「摂食調節ホルモンの臨床」**Annual Review 2013 糖尿病・代謝・内分泌** 205-210, 2013.
 22. 中里雅光、寒川賢治：「グレリンの展開医療研究」**Annual Review 2011 糖尿病・代謝・内分泌** 232-237, 2011.
 23. 松元信弘、中里雅光：「グレリンのトランスレーショナルリサーチ」**実験医学 増刊 代謝・内分泌 ネットワークと医薬応用** 212: 803-807, 2011.
 24. 鈴木(堀田)眞理、荒木まり子、浦野綾子、大和田里奈、市原淳弘：「神経性食欲不振症患者への在宅中心静脈栄養法の導入の試み」**心身医学** 53(9): 841-848, 2013.
 25. 荒木まり子、堀田眞理、浦野綾子、大和田里奈、市原淳弘：「在宅中心静脈栄養を導入した6症例の神経性食欲不振症」**日本心療内科学会雑誌** 17(1): 10-17, 2013.
 26. 鈴木(堀田)眞理：「摂食障害—食べられない、あるいは、食べ過ぎてしまう病気」**日本調理科学会誌** 45(5): 372-377, 2012.
 27. 鈴木(堀田)眞理：「摂食障害の身体治療における問題」**心身医学** 52(4): 286-295, 2011.
 28. 鈴木(堀田)眞理：「摂食障害の治療におけるチーム医療と医療連携」**心身医学** 51(8): 692-699, 2011.
 29. 鈴木(堀田)眞理：「内科医の立場から」**摂食障害の最新治療** 鍋田恭孝(編) 金剛出版 105-126, 2013.
 30. 鈴木(堀田)眞理：「神経性食思不振症」**代謝・内分泌疾患診療 最新ガイドライン** 門脇 孝、下村伊一郎(編) 総合医学社 152-156, 2012.
 31. 鈴木(堀田)眞理：「持続要因」50-53 「一般内科病棟での入院治療」145-149 **摂食障害治療ガイドライン** 日本摂食障害学会監修「摂食障害治療ガイドライン」作成委員会 医学書院 2012.
- 学会発表
1. 鈴木(堀田)眞理、小川佳宏：「クリニカルアワー8 厚生労働省難治性疾患克服事業各研究班トピックス発表 中枢性摂食異常症—調査研究班の業績 2012」**第86回日本内分泌学会**、2013.4.25-27、仙台
 2. 堀川玲子、堀田眞理、小川佳宏：「中枢性摂食障害の低年齢化—首都圏疫学調査」**第115回日本小児科学会**、2012.4.20-22、福岡
 3. 鈴木(堀田)眞理、堀川玲子、小川佳宏：「クリニカルアワー6 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中枢性摂食異常症班報告 中枢性摂食異常症の全国疫学調査—東京都におけるパイロット研究」**第85回日本内分泌学会**、2012.4.19-21、名古屋
 4. 鈴木(堀田)眞理、小原千郷、浦野綾子、荒木まり子、堀川玲子、小川佳宏：「東京都の高校の養護教諭へのアンケートによる神経性食欲不振症の疫学調査」**第15回日本心療内科学会**、2011.11.26-27、東京
 5. 鈴木(堀田)眞理、小原千郷、浦野綾子、荒木まり子、堀川玲子、小川佳宏：「高校の養護教諭へのアンケートによる神経性食欲不振症の疫学調査—東京スタディー」**第15回日本摂食障害学会**、2011.9.3-4、鹿児島
 6. 間部裕代、鈴木(堀田)眞理、堀川玲子、小川佳宏：「中枢性摂食異常症の疫学調査研究 熊本県の小中高校生における疫学調査」**第17回日本摂食障害学会**、2013.11.2-3、神戸
 7. 亀井康富、笠原知美、金井紗綾香、岡淳一郎、三浦進司、江崎 治、菅波孝祥、北村忠弘、小川佳宏：「飢餓時の骨格筋で転写因子FOXO1はグルタミン代謝を調節する」**第6回日本アミノ酸**

- 学会大会、2012.9.28-29、千葉
8. 亀井康富、服部真季、笠原知美、杉田聡、金井紗綾香、岡淳一郎、三浦進司、江崎浩、菅波孝祥、北村忠弘、小川佳宏：「飢餓時の骨格筋でフォークヘッド型転写因子FOXO1はアミノ酸代謝を調節する」第33回日本肥満学会、2012.10.11-12、京都
 9. 根本崇宏、芝崎 保：「低出生体重ラット仔でみられる内分泌学的異常」：第86回日本内分泌学会、2013.4.25-27、仙台
 10. 根本崇宏、芝崎 保：「妊娠中に摂取カロリー制限した母ラットより生まれた低出生体重仔の食行動とストレス反応の異常の解析」：第16回日本摂食障害学会、2012.10.6-7、東京
 11. 根本崇宏、芝崎 保：「拘束ストレス負荷ラットのグルココルチコイド受容体発現低下へのマイクロRNAの関与」：第39回日本神経内分泌学会、2012.9.28-29、北九州
 12. 根本崇宏、芝崎 保：「離乳時まで追いつき成長を示さなかった妊娠中のカロリー摂取制限母ラットからの出生仔における成長ホルモン受容体発現低下の機序」：第85回日本内分泌学会、2012.4.19-21、名古屋
 13. 根本崇宏、芝崎 保：「出生時低体重ラット仔におけるストレスによるHPA軸活性化の異常の解析」：第38回日本神経内分泌学会、2011.11.24-26、東京
 14. 根本崇宏、山内直子、芝崎 保：「ストレスによる下垂体ホルモンの分泌調節機構とその異常」：第84回日本内分泌学会、2011.4.21-23、神戸
 15. 児島将康、佐藤貴弘：「グレリンの多彩な生理作用」：第86回日本内分泌学会、2013.4.25-27、仙台
 16. 児島将康：「グレリンの生合成・分泌と体温調節への役割」：第30回内分泌代謝学サマーセミナー、2012.7.12-14、群馬
 17. 児島将康：「消化管ホルモン“グレリン”の生合成・分泌と自律神経の恒常性維持への役割」：第39回日本小児栄養消化器肝臓学会、2012.7.15、大阪
 18. 魏会興、千葉政一、正木孝幸、後藤孔郎、加隈哲也：「後縦隔ヒト褐色脂肪組織の特性」：第33回日本肥満学会、2012.10.11-12、京都
 19. 千葉政一、正木孝幸、後藤孔郎、加隈哲也、吉松博信：「ヒト褐色脂肪組織（BAT）機能の緩徐な調節系／急峻な調節系の差異」：第32回日本肥満学会、2011.9.23-24、淡路
 20. 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
 21. 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、五百川仁見、海老原千尋、細田公則、福山秀直、中尾一和：「脂肪委縮症における食欲異常および摂食関連脳領域の神経活動に対するレプチン補充療法の効果」：第32回日本肥満学会、2011.9.23-24、淡路
 22. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、片岡祥子、酒井 建、五百川仁見、海老原千尋、細田公則、福山秀直、中尾一和：「脂肪委縮症における食欲異常および脳神経活動に対するレプチン治療の効果」：第13回日本ヒト脳機能マッピング学会、2011.9.1-2、京都
 23. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、片岡祥子、酒井建、五百川仁見、海老原千尋、細田公則、福山秀直、中尾一和：「脂肪委縮性糖尿病における食欲異常および脳神経活動に対するレプチン治療の効果の解析」：第54回日本糖尿病学会、2011.5.19-21、札幌
 24. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、阿部 恵、山本祐二、片岡祥子、酒井 建、五百川仁見、海老原千尋、細田公則、福山秀直、中尾一和：「脂肪委縮症における食欲異常および脳神経活動に対するレプチン治療の効果の解析」：第84回日本内分泌学会、2011.4.21-23、神戸
 25. 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、脂肪委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、2010.4.13-15、京都
 26. 河合啓介、中島めぐみ、児島将康、山下さきの、高倉 修、瀧井正人、久保千春、須藤信行：「中鎖脂肪酸投与によるグレリン活性化の研究—神経性食欲不振症患者における検討—」第54回心身医学会、2013.6.27-27、横浜
 27. 河合啓介、山下さきの、高倉 修、瀧井正人、野崎剛弘、久保千春、須藤信行：「神経性食欲不振症患者における低栄養からの回復過程での、基礎代謝・体組成・摂食関連ペプチドの変動」第52回日本心身医学会、2012.5.25-26、鹿児島
 28. 河合啓介、瀧井正人、久保千春、須藤信行：「摂食障害の新たな展開—神経性食欲不振症のバイオマーカー—」第52回日本心身医学会 2011.6.9-10、横浜
 29. 河合啓介、瀧井正人、野崎剛弘、久保千春、須藤信行：「生活習慣病の心身医学、生活習慣病のターゲット—肥満介入の光と影—身体的心理的摂食調節機構に基づく肥満治療」第52回日本心身医学会、2011.6.9-10、横浜

30. 柴田博絵、盛永裕太、山下英一郎、土持若葉、椎屋智美、水田雅也、上野浩晶、中里雅光：「リラグルチドの血糖改善作用と体重への影響について」第56回日本糖尿病学会、2013.5.16、熊本
31. ナズニン フェーハナ、十枝内厚次、中里雅光：「グレリンとGLP-1の迷走神経を介した摂食調節連関」第85回日本内分泌学会、2012.4.19、名古屋
32. 片山寛人、幸村州洋、河野直子、矢野（松岡）円郁、今枝美穂、田中聡、西岡和郎、飯高哲也、尾崎紀夫：「近赤外線スペクトロスコーピー（NIRS）を用いた神経性食思不振症の中樞神経機能障害探索」：第25回日本総合病院精神医学会、2012.11.30-12.1、東京
33. 鈴木（堀田）眞理：「摂食障害の生命危機に関わる病態、予防、回復」第17回日本摂食障害学会、2013.11.2-3、神戸
34. 堀田眞理、浦野綾子、大和田里奈、荒木まり子、市原敦弘：骨粗鬆症が主要な合併症である神経性食欲不振症患者における骨質マーカーの検討」第86回日本内分泌学会、2013.4.25-27、仙台
35. 鈴木（堀田）眞理：「患者のQOLの向上をめざした摂食障害治療」：第17回日本心療内科学会、2012.11.17-18、福岡
36. 鈴木（堀田）眞理：「臨床各科から見た摂食障害 内科から見た摂食障害」：第15回日本摂食障害学会、2011.9.3-4、鹿児島
37. 鈴木（堀田）眞理：「骨粗鬆症の予防と治療-Successful agingは思春期の健康管理から」2011年度日本女性薬剤師会学術講演会、2011.6.19、東京
38. 鈴木（堀田）眞理：「シンポジウム4 摂食障害の臨床をめぐる摂食障害の身体的治療における問題」第52回日本心身医学会、2011.6.9-10、横浜
39. 横山 伸、杉山-横山英子：「養護教諭へのアンケートを用いた長野県内の小中高等学校における神経性無食欲症の実態調査」第17回日本摂食障害学会、2013.11.2-3、神戸
40. 鈴木（堀田）眞理：「女性のcommon diseaseとしての摂食障害-最近の動向と新しい知見」第12回日本内分泌学会東海支部学術集会、2013.2.23、静岡
41. 鈴木（堀田）眞理：「内分泌疾患としての摂食障害-最近の動向と新しい知見-」第13回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、2012.12.15、宇都宮
42. 鈴木（堀田）眞理：「特別企画 我が国の摂食障害の診療・研究専門施設のありかたについて 基調講演 摂食障害センターJapanの設立をめざして」第16回日本摂食障害学会、2012.10.6-7、東京
43. 鈴木（堀田）眞理、大和田里奈、浦野綾子、荒木まり子、小原千郷、肥塚直美：「クリニカルアワー7 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 中枢性摂食異常症班報告 中枢性摂食異常症の骨粗鬆症の病態、家族の心理教育、疫学に関する研究」第84回日本内分泌学会、2011.4.21-23、神戸
- 2) 海外
- | | |
|----------------|------|
| 口頭発表 | 1 3件 |
| 原著論文による発表 | 5 5件 |
| それ以外（レビュー等）の発表 | 7 件 |
| そのうち主なもの | |
- 論文発表
1. Y. Iwasaki, T. Suganami, R. Hachiya, I. Shirakawa, M. Kim-Saijo, M. Tanaka, M. Hamaguchi, T. Takai-Igarashi, M. Nakai, Y. Miyamoto, Y. Ogawa. Activating transcription factor 4 links metabolic stress to interleukin-6 expression in macrophages. **Diabetes** 63:152-161, 2014.
 2. Y. K. Kohmura, N. Kanayama, K. Muramatsu, N. Tamura, C. Yaguchi, T. Uchida, K. Suzuki, K. Sugihara, S. Aoe, T. Sasaki, T. Suganami, Y. Ogawa, H. Itoh. Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese adult mice with undernourishment in utero. **Reprod. Sci.** 20: 813-827, 2013.
 3. T. Ehara, Y. Kamei, M. Takahashi, X. Yuan, S. Kanai, E. Tamura, M. Tanaka, T. Yamazaki, O. Ezaki, T. Suganami, M. Okano, Y. Ogawa. Role of DNA methylation in the regulation of lipogenic gene expression in the neonatal mouse liver. **Diabetes** 61: 2442-2450, 2012.
 4. S. Sugita, Y. Kamei, F. Akaike, T. Suganami, S. Kanai, M. Hattori, Y. Manabe, N. Fujii, T. Takai-Igarashi, M. Tadaishi, J. Oka, H. Aburatani, T. Yamada, H. Katagiri, S. Kakehi, Y. Tamura, H. Kubo, K. Nishida, S. Miura, O. Ezaki, Y. Ogawa. Increased systemic glucose tolerance with increased muscle glucose uptake in transgenic mice overexpressing RXR γ in skeletal muscle. **PLoS ONE** 6: e20467, 2011.
 5. T. Nemoto, A. Mano, T. Shibasaki. miR-449a contributes to glucocorticoid-induced CRF-R1 downregulation in the pituitary during stress. **Mol. Endocrinol.** 27:1593-1602, 2013.
 6. N. Sakurazawa, A. Mano, T. Nemoto, T. Shibasaki. Effects of intracerebroventricular ghrelin on food intake and Fos expression in the arcuate nucleus of the hypothalamus in female rats vary with estrous cycle phase. **Neurosci. Lett.** 541:204-208, 2013.

7. T. Nemoto, A. Mano, T. Shibasaki. Increased expression of miR-325-3p by urocortin 2 and its involvement in stress-induced suppression of LH secretion in rat pituitary. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** 302:E781-E787, 2012.
8. T. Nemoto, H. Sugihara, A. Mano, T. Kano, T. Shibasaki. The effects of ghrelin/GHSs on AVP mRNA expression and release in cultured hypothalamic cells in rats. **Peptides**. 32:1281-1288, 2011.
9. Y. Nakamura, T. Sato, Y. Shiimura, Y. Miura, M. Kojima. FABP3 and brown adipocyte-characteristic mitochondrial fatty acid oxidation enzymes are induced in beige cells in a different pathway from UCP1. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 441:42-46, 2013.
10. Y. Nishi, H. Mifune, A. Yabuki, Y. Tajiri, R. Hirata, E. Tanaka, H. Hosoda, K. Kangawa, M. Kojima. Changes in subcellular distribution of n-octanoyl or n-decanoyl ghrelin in ghrelin-producing cells. **Front Endocrinol.** (Lausanne). 4:84, 2013.
11. E. Li, H. Chung, Y. Kim, D.H. Kim, J.H. Ryu, T. Sato, M. Kojima, S. Park. Ghrelin directly stimulates adult hippocampal neurogenesis: implications for learning and memory. **Endocr. J.** 60:781-789, 2013.
12. H. Mifune, Y. Nishi, Y. Tajiri, T. Masuyama, H. Hosoda, K. Kangawa, M. Kojima. Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats. **Metabolism** 61:491-495, 2011.
13. T. Shimasaki, T. Masaki, K. Mitsutomi, D. Ueno, K. Gotoh, S. Chiba, T. Kakuma, H. Yoshimatsu. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor des-fluoro-sitagliptin regulates brown adipose tissue uncoupling protein levels in mice with diet-induced obesity. **PLoS ONE** 8:e63626, 2013.
14. D. Ueno, T. Masaki, K. Gotoh, S. Chiba, T. Kakuma, H. Yoshimatsu. Cilnidipine regulates glucose metabolism and levels of high-molecular adiponectin in diet-induced obese mice. **Hypertens. Res.** 36:196-201, 2013.
15. T. Yasuda, T. Masaki, K. Gotoh, S. Chiba, T. Kakuma, H. Yoshimatsu. Intracerebroventricular administration of urotensin II regulates food intake and sympathetic nerve activity in brown adipose tissue. **Peptides** 35:131-135, 2012
16. T. Masaki, F. Anan, T. Shimomura, M. Fujiki, T. Saikawa, H. Yoshimatsu. Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism** 61:1197-1200, 2012.
17. T. Masaki, T. Yasuda, H. Yoshimatsu. Apelin-13 microinjection into the paraventricular nucleus increased sympathetic nerve activity innervating brown adipose tissue in rats. **Brain Res. Bull.** 87:540-543, 2012.
18. M. Arakawa, T. Masaki, J. Nishimura, M. Seike, H. Yoshimatsu. The effects of branched-chain amino acid granules on the accumulation of tissue triglycerides and uncoupling proteins in diet-induced obese mice. **Endocr. J.** 58:161-170, 2011.
19. S. Masuda, T. Tanaka, H. Masuzaki, K. Nakao, S. Taguchi. Overexpression of leptin reduces the ratio of glycolytic to oxidative enzymatic activities without changing muscle fiber types in mouse skeletal muscle. **Biol. Pharm. Bull.** 37:1-5, 2014.
20. N. Yamada-Goto, G. Katsuura, K. Ebihara, M. Inuzuka, Y. Ochi, Y. Yamashita, T. Kusakabe, A. Yasoda, N. Satoh-Asahara, 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** 62:1500-1504, 2013
21. 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-resistant diet-induced obese mice. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.** 302:E924-E931, 2012
22. 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
23. 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
24. M. Naito, J. Fujikura, K. Ebihara, F. Miyanaga, H. Yokoi, T. Kusakabe, Y. Yamamoto, C. Son, M. Mukoyama, K. Hosoda, K. Nakao. Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications,

- and longevity in insulin-deficient diabetic mice. **Diabetes** 60:2265-2273, 2011
25. M. Zhao, Y. Li, J. Wang, K. Ebihara, X. Rong, K. Hosoda, T. Tomita, K. Nakao. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. **Diabetes. Obes. Metab.** 12:1123-1129, 2011
 26. N. Yamada, G. Katsuura, Y. Ochi, K. Ebihara, T. Kusakabe, K. Hosoda, K. Nakao. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. **Endocrinology** 152:2634-2643, 2011
 27. N. Amemiya, M. Takii, T. Hata, C. Morita, S. Takakura, K. Oshikiri, H. Urabe, S. Tokunaga, T. Nozaki, K. Kawai, N. Sudo, C. Kubo. The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit. **Eat. Weight Disord.** 17:e1-8, 2012
 28. K. Kawai, S. Yamashita, T. Yamanaka, M. Gondo, C. Morita, T. Nozaki, S. Takakura, T. Hata, S. Yamada, S. Matubayashi, M. Takii, C. Kubo, N. Sudo. The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study. **BioPsychoSocial. Medicine** 5: 14, 2011.
 29. Y. Yano, M. Hayakawa, K. Kuroki, H. Ueno, S.I. Yamagishi, M. Takeuchi, T. Eto, N. Nagata, M. Nakazato, K. Shimada, K. Kario. Nighttime blood pressure, nighttime glucose values, and target-organ damages in treated type 2 diabetes patients. **Atherosclerosis** 227:135-139, 2013.
 30. W. Tsuchimochi, I. Kyoraku, H. Yamaguchi, K. Toshinai, K. Shiomi, K. Kangawa, M. Nakazato. Ghrelin prevents the development of experimental diabetic neuropathy in rodents. **Eur. J. Pharmacol.** 702: 187-193, 2013.
 31. K. Koshinaka, E. Kawamoto, A. Natsuki, K. Toshinai, M. Nakazato, K. Kawanaka. Elevation of muscle temperature stimulates muscle glucose uptake in vivo and in vitro. **J. Physiol. Sci.**, In press.
 32. Y. Yano, M. Nakazato, K. Toshinai, T. Inokuchi, S. Matsuda, T. Hidaka, K. Kangawa, K. Shimada, K. Kario. Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients. **Am. J. Hypertens.** In press.
 33. 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.
 34. 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.
 35. N. Matsumoto, M. Nakazato: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. **Methods. Enzymol.** 514:399-407, 2012.
 36. A.S. Moin, H. Yamaguchi, M. Rhee, J.W. Kim, K. Toshinai, T.M. Waise, F. Naznin, T. Matsuo, K. Sasaki, N. Minamino, K.H. Yoon, M. Nakazato. Neuroendocrine regulatory peptide-2 stimulates glucose-induced insulin secretion in vivo and in vitro. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 428:512-517, 2012.
 37. H. Wang, M. Mizuta, Y. Saitoh, K. Noma, H. Ueno, M. Nakazato. Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β -cells. **Metabolism** 60:1081-1089, 2011.
 38. K. Koshinaka, K. Toshinai, A. Mohammad, K. Noma, M. Oshikawa, H. Ueno, H. Yamaguchi, M. Nakazato. Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 412:296-301, 2011.
 39. M. Niwa, H. Jaaro-Peled, S. Tankou, S. Seshadri, T. Hikida, Y. Matsumoto, N.G. Cascella, S. Kano, N. Ozaki, T. Nabeshima, A. Sawa. Adolescent stress-induced epigenetic control of dopaminergic neurons via glucocorticoids. **Science** 339:335-339, 2013.
 40. K. Kohmura, K. Iwamoto, B. Aleksic, K. Sasada, N. Kawano, H. Katayama, Y. Noda, A. Noda, T. Iidaka, N. Ozaki. Effects of sedative antidepressants on prefrontal cortex activity during verbal fluency task in healthy subjects: a near-infrared spectroscopy study. **Psychopharmacology (Berl)** 226:75-81, 2013.
 41. 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:e50220, 2012.
42. 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:e34725, 2012.
43. H. Miura, Y. Ando, Y. Noda, K. Isobe, N. Ozaki. Long-lasting effects of inescapable-predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice. **Stress** 14:262-72, 2011.
44. M. Hotta, R. Ohwada, T. Akamizu, T. Shibasaki, K. Kangawa. Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. pp381-398 in **Methods in Enzymology** Vol.514 Ghrelin M. Kojima and K. Kangawa (eds.) Academic Press, 2012.
7. H. Katayama, K. Kohmura, M. Imaeda, S. Tanaka, K. Nishioka, N. Kawano, T. Iidaka, N. Ozaki. Social insecurity associated with orbitofrontal function in eating disorder: A near-infrared spectroscopy (NIRS) study. **11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP)**, Kyoto, 2013.

G 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
児島将康、西芳寛：「グレリンの生理学的機能の調節剤」：第 5144929 号（2012 年 11 月 30 日特許取得）
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし

学会発表

1. M. Kojima. Ghrelin: from discovery to its physiological functions. **Annual Meeting of Korean Society of the Study of Obesity (KSSO)**, Seoul, 2013.
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 neural activity associated with feeding behavior in patients with lipodystrophy. **15th International & 14th European Congress of Endocrinology**, Florence, 2012.
3. 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, 2012.
4. K. Kawai, S. Yamashita, C. Kubo, N. Sudo Recent progress in the treatment of eating disorders from the viewpoint of energy metabolism. **15th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine** Ulaanbaatar, 2012.
5. M. Nakazato. Translation Research of Ghrelin. **International Symposium on IGF-1, GH and Ghrelin/GHS**, Orland, 2011.
6. K. Kohmura, H. Katayama, S. Tanaka, M. Imaeda, N. Kawano, K. Nishioka, B. Aleksic, T. Iidaka, N. Ozaki. Decrease of thalamic volume in anorexia nervosa: Voxel-based morphometric MRI study.

平成 23～25 年度

II. 研究成果一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Tanaka, T. Suganami, M. Kim-Saijo, C. Toda, M. Tsuiji, K. Ochi, Y. Kamei, Y. Minokoshi, <u>Y. Ogawa</u>	Role of central leptin signaling in the starvation-induced alteration of B-cell development.	J Neurosci	31	8373-8380	2011
亀井康富、杉田聡、服部真季、 <u>小川佳宏</u>	特集 やせとアディポサイエンス 飢餓における骨格筋代謝調節	アディポサイエンス	7	220-224	2011
C. Takahashi, H. Ohata, <u>T. Shibasaki</u>	Corticotropin-releasing factor (CRF) receptor subtypes in mediating neuronal activation of brain areas involved in response to intracerebroventricular CRF and stress in rats.	Peptides	32	2384-2393	2011
T. Sato, Y. Nakamura, Y. Shiimura, H. Ohgusu, K. Kangawa, <u>M. Kojima</u>	Structure, regulation and function of ghrelin.	J Biochem	17	119-128	2012
佐藤貴弘、大楠英子、三浦芳樹、 <u>児島将康</u>	病因・病態解明のためのグレリンの基礎知識	最新医学	66	140-149	2011
T. Yoshimura, H. Usui, N. Takahashi, A. Yoshimi, S. Saito, B. Aleksic, H. Ujike, T. Inada, M. Yamada, N. Uchimura, N. Iwata, I. Sora, M. Iyo, <u>N. Ozaki</u>	Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	35	1268-1272	2011
<u>鈴木（堀田）眞理</u>	摂食障害の治療におけるチーム医療と医療連携	心身医学	51	692-700	2011
<u>鈴木（堀田）眞理</u>	神経性食欲不振症	神経症性障害の治療ガイドライン 精神科治療	26	222-226	2011
K. Kawai, S. Yamashita, T. Yamanaka, M. Gondo, C. Morita, T. Nozaki, S. Takakura, T. Hata, Y. Yamada, S. Matubayashi, M. Takii, <u>C. Kubo</u> , N. Sudo	The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study.	BioPsychoSocial Medicine	5	14	2011
河合啓介、山下さきの	神経性食欲不振症の栄養管理の注意点	臨床栄養	119	29-33	2011
河合啓介	神経性食欲不振症	薬局増刊号 病気と薬パーフェクトBOOK 2011	62	1083-1085	2011

堀川玲子	特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態-内分泌障害・骨粗鬆症など	アディポサイエンス	7	256-261	2011
亀井康富、田中都、菅波孝祥、小川佳宏	飢餓応答の分子機構と中枢性摂食異常症	最新医学	67	2020-2024	2012
T.Nemoto, A. Mano, T. Shibasaki	Increased expression of miR-325-3p by urocortin 2 and its involvement in stress-induced suppression of LH secretion in rat pituitary.	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E781-E787	2012
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
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
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	97	3663-3671	2012
Fukumori R, Mita T, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K.	Effects of glucose and volatile fatty acids on blood ghrelin concentrations in calves before and after weaning.	J Anim Sci	90	4839-4840	2012
Ohgusu H, Takahashi T, Kojima M.	Enzymatic characterization of GOAT, ghrelin O-acyltransferase.	Methods Enzymol	514	303-315	2012
Sato T, Kojima M.	High-performance liquid chromatography analysis of hypothalamic ghrelin.	Methods Enzymol	514	101-112	2012
T. Masaki, T. Yasuda, H. Yoshimatsu.	Apelin-13 microinjection into the paraventricular nucleus increased sympathetic nerve activity innervating brown adipose tissue in rats.	Brain Res Bull	87	540-543	2012
T. Masaki, F. Anan, T. Shimomura, M. Fujiki, T. Saikawa, H. Yoshimatsu.	Association between hippocampal volume and serum adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus.	Metabolism	61	1197-1200	2012
T. Yasuda, T. Masaki, K. Gotoh, S. Chiba, T. Kakuma, H. Yoshimatsu.	Intracerebroventricular administration of urotensin II regulates food intake and sympathetic nerve activity in brown adipose tissue.	Peptides	35	131-135	2012