

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590659

研究課題名（和文）

禁煙後に生じる体重増加機構の解析～摂食中枢関連ホルモンとピロリ菌の影響について～

研究課題名（英文）

The effects of smoking cessation on appetite regulation -ghrelin and GLP-1-

研究代表者

阿部 航 (Abe Koh)

大分大学 医学部医学科 准教授

研究者番号：80336297

研究成果の概要（和文）：

禁煙後の体重増加を来す原因を摂食中枢関連ホルモンとピロリ菌感染の関係性に求めた。禁煙外来を受診した患者の内、同意が得られた 28 名を対象に解析を行った。禁煙前、後 1、2、4 週目に食欲・体重・腹囲の変化を測定すると同時に血液を採取した。結果、禁煙後に有意に食欲亢進、体重増加が認められた。ピロリ菌の影響は統計学的に検討できなかったが、摂食中枢抑制系ホルモンである GLP-1 について有意差はなかったが、減少傾向を示していた。禁煙後の体重増加には GLP-1 が関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We tried to investigate the mechanism of body mass gain after smoking cessation, using the appetite related hormones and *Helicobacter pylori*. We examined 28 patients in smoking cessation outpatient. After smoking cessation, the appetite, body mass, waist size was significantly increased. The relation between weight gain and H. pylori, ghrelin were not significant. GLP-1 was also showed no significant relation to body mass gain, but decreasing tendency after smoking cessation. GLP-1 might played an important roll for the early weight gain after smoking cessation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含む心身医学）

キーワード：禁煙、摂食中枢関連ホルモン、グレリン、GLP-1、ヘリコバクター・ピロリ菌

1. 研究開始当初の背景

禁煙成功者の約 2/3 で体重増加が認められ、禁煙後にメタボリックシンドロームの発症が増加するにもかかわらず、この体重増加に対する負の影響は軽んじられている可能性がある。

喫煙が消化管機能へ及ぼす影響に関して、喫煙が胃粘膜血流量を低下させ、胃排出能を低下させる。またピロリ菌感染者の消化性潰瘍合併率を増加させ、萎縮性胃炎を進行させることなどが知られている。さらに最近の久山町研究で、ピロリ菌感染と喫煙の重複した群がピロリ菌感染も喫煙もしない群と比較

して 11 倍も胃癌になりやすいことが明らかになった。これらの知見から、ピロリ菌治療と禁煙治療は、国民にとって重要な健康問題であると考えられる。

しかし我々は、総合診療部外来で禁煙指導を行ってきた中で、「禁煙成功者の約 2/3 で体重増加が認められ、禁煙後にメタボリックシンドロームの発症が増加する。」という事実が、禁煙の動機付けに大きなマイナスの影響を与えていること（特に若年女性）に気づいた。

そこで体重増加のない禁煙指導を目指して、平成 17-19 年度にかけて禁煙が体重増加に及ぼす影響を前向きに検討した研究を行い、以下の知見を得ることが出来た。

- (1) 禁煙 2 ヶ月後に平均 1.7 ± 2.4 kg の体重増加と平均 1.7 ± 3.4 cm の腹囲増加が認められた。
- (2) ^{13}C 測定による胃排出能は 18 分間短縮し、有意に亢進していた。
- (3) 摂食中枢刺激系ホルモンであるグレリンは有意差のなかったものの増加傾向を示した。
- (4) 摂食中枢抑制系ホルモンであるレプチンは有意に増加していた。

我々はこれらの結果から、禁煙後の体重増加に消化管運動能の改善が関与していることを始めて明らかにした³⁾。しかし研究で検討対象としたグレリン、レプチンについては、体重増加メカニズムへの関与は明らかとならず、他の因子が関与している可能性が示唆されるにとどまった。

そこで今回我々は、前回の研究結果で明らかにできなかった、禁煙後の体重増加と摂食中枢関連ホルモンの関係をさらに検討すべく、レプチンに代えて新たな摂食中枢抑制ホルモンである glucagon-like peptide (以下 GLP-1) を選び検討することとした。GLP-1 は消化管の L 細胞で産生され、膵グルカゴン細胞に対してグルコース依存性グルカゴン分泌抑制作用を有しているが、重要な膵外作用として中枢性に作用して食欲（摂食）を抑制し、胃排出運動を抑制する事が知られている⁴⁾。欧米での臨床試験では糖尿病治療中に平均 2.45 ± 4.37 kg 体重を減少させたことが明らかとなっている⁵⁾。さらには心筋虚血後の心筋細胞のアポトーシス抑制作用なども報告されている新しい消化管運動ホルモンである。また前回の研究結果で有意差を認めなかった摂食中枢刺激ホルモンであるグレリンであるが、結果に影響を与えていた可能性があるピロリ菌の影響⁶⁾を除去する条件を加えることで、再度検討対象とすることにした。

2. 研究の目的

本研究では

- ① 禁煙後の体重増加は glucagon-like peptide (以下 GLP-1) を介したメカニズムによってもたらされている。
- ② *Helicobacter pylori* (以下ピロリ菌) は GLP-1 や ghrelin (以下グレリン)などを介して禁煙後の体重増加に影響を与えているとの仮説の元に研究を進めることとした。

禁煙前後の消化管機能、摂食関連ホルモンの各パラメーターの変化、さらにピロリ菌感染の影響を前向きに検討することで、禁煙後の体重増加メカニズムを明らかにする。また体重増加に関連する因子を明らかにすることで、GLP-1 を用いた禁煙後の体重増加を伴わない、より質の高い禁煙治療を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

禁煙後の体重増加は摂食中枢抑制ホルモンである GLP-1 の減少によってもたらされている。ピロリ菌は摂食中枢関連ホルモンである GLP-1、グレリンを介して禁煙後の体重増加に影響を与えている。との仮説の元に研究を進めた。研究参加同意後の禁煙希望者にピロリ菌感染の有無をチェックした後に禁煙指導を行い、前向きに食欲、体重、腹囲、血漿グレリンと GLP-1 値などの各種指標の推移を追い、禁煙前後での改善度の違いを比較検討する。さらにピロリ菌感染の影響についても、感染群と非感染群とにわけ同様に比較検討した。

(1) 対象

総合診療部を受診した患者の内、受診時に喫煙中である患者をスクリーニングした。このうち、禁煙治療に興味を持ち、なおかつ本研究に参加の意思を示したものを対象とし、このうち以下の 4 項目を満たすものを対象とした。

- ① ニコチン依存症に関わるスクリーニングテスト (以下 TDS) でニコチン依存症と診断されたもの
- ② ブリンクマン指数 (= 1 日の喫煙本数 x 喫煙年数) が 200 以上のもの
- ③ 直ちに禁煙することを希望しているもの
- ④ 「禁煙治療のための標準手順書」に則った禁煙治療について、説明を受け、当該治療を受けることを文書により同意しているもの

(2) 禁煙指導

厚生労働省のニコチン依存管理料について (保発第 0306012 号 平成 18 年 3 月 6 日)

に則り、当該の「禁煙治療のための標準手順書」に沿って禁煙治療を行った。禁煙治療にはバレニクリン（商品名：チャンピックス）を使用した。

(3) 測定項目

禁煙指導前、禁煙指導後1週、2週、4週目に各種項目を測定した。

- ① 禁煙治療前後で体重、腹囲、visual analogue scaleによる食欲などを測定した。
- ② 禁煙治療前後で摂食中枢関連ホルモンを測定した。(グレリン、GLP-1)

(a) グレリンの測定

アプロチニン/EDTA入り採血管で採血後、速やかに転倒混和し、血漿分離(1500xg, 15 min at 4°C)する、得られた血漿に直ちに1/10量の1mol/Lの塩酸を加え攪拌する。これを-40°Cで保存した。検査前に検体を解凍した。抗体プレートに検体50μLを分注し、これに緩衝液を加えた。室温(25°C)で2時間静置したのち、洗浄液で3回洗浄した。その後希釈HRP標識抗体200μLを加えた後、室温(25°C)で1時間静置した後、洗浄液で4回洗浄した。その後、基質溶液を200μL加えた後暗所に室温(25°C)で30分ほど静置した。最後0.5mol/Lの硫酸50μLを加えてすぐに450nmの吸光度測定機で測定を行った。

(b) GLP-1の測定

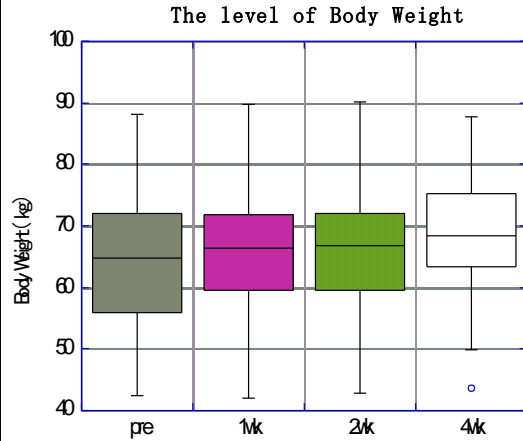
専用採血管(〇〇〇採血管: 〇〇〇社製(アプロチニン血漿+DPP-IVinhibitor加)によって採血した血漿0.5mlを試料とし、蛍光プレートリーダー Gemini XS (Molecular Divices社製)、MILLIPORE社製Glucagon-like peptide-1(Active) ELISA KITを使って測定した。

4. 研究成果

(1) 全体で37例(男性、32例、女性5例)がエントリーされた。脱落例9例を除く28例(男性24例、女性4例)の解析を行った。

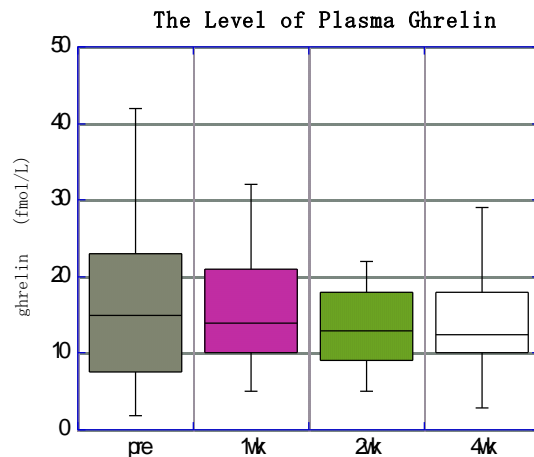
- ① 禁煙後の食欲増加は、禁煙前の食欲を50として、禁煙後からいずれも有意な増加を認めた。禁煙1週 平均65.75±11.3、禁煙2週 平均66.4±9.8、禁煙4週 平均64.5±8.0といずれも増加していた。(図は非表示)
- ② 禁煙後の腹囲については、禁煙治療後から有意に増加していた。(は非表示)
- ③ 禁煙後4週間目に28例中25例で体重増加が認められた。体重増加は禁煙早期から認められ、第1週で平均1.01±0.8kg、第2週で平均1.27±0.95kg、第4週で平均1.764±1.51kgの体重増加が認められた。

28例中2例がピロリ菌感染者であったが、禁煙後にいずれも体重は増加していた。わずか2例の検討ではあるが、いずれも第1週 平均+0.85kg、第2週 平均+1.15kgと増加していた。非ピロリ感染者群と統計学的な検討は行えなかったが増加傾向に差はなかった。



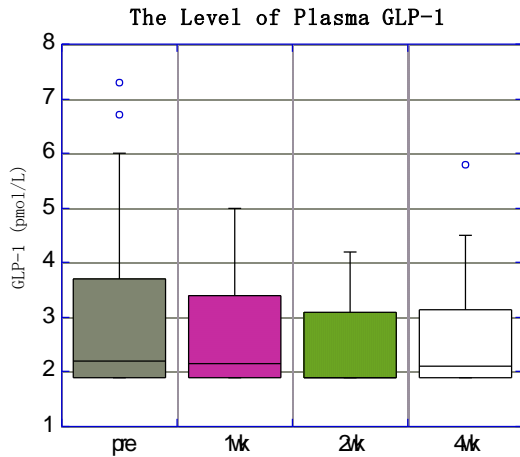
(2) 摂食中枢関連ホルモンであるグレリンとGLP-1について、禁煙前後での血中濃度について、検討を行った。

- ① グレリンは摂食中枢を刺激する作用を有するが、禁煙前に得られた値は平均16.43±11.73 fmol/mlであった。禁煙後第1週 平均14.65±7.28 fmol/ml、第2週 平均12.47±5.67 fmol/ml、第4週 平均13.17±7.57 fmol/mlであった。禁煙後に減少傾向を示していた。



- ② 一方摂食中枢を抑制すると考えられているGLP-1について、禁煙前に得られた値は平均10.88±13.19 pmol/Lであった。禁煙後第1週平均4.95±0.93 pmol/L、第2週

平均 4.6 ± 0.81 pmol/L、第4週平均 5.18 ± 1.28 pmol/Lであった。GLP-1も同様に禁煙後に減少傾向を示していた。



(3) 今回得られた知見から、禁煙後の体重増加機構に関して、摂食中枢刺激系ホルモンであるグレリンは体重増加と比例せず、時間経過と共に減少傾向を示した。対して摂食中枢抑制系ホルモンである GLP-1 も同様に時間経過と共に減少傾向を示していた。当初、研究仮説として禁煙後の体重増加にはグレリンが増加すると同時に GLP-1 が減少する両方の作用が必要と考えていたが、本研究からは禁煙後早期の体重増加について、GLP-1 が単独で影響を与えている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 航 (Abe Koh)

大分大学医学部・准教授

研究者番号：80336297

(2) 研究分担者

竹島 史直 (Takeshima Fuminao)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：70284693

H22-23

井上 圭太 (Inoue Keita)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20515859

H24

(3) 連携研究者

なし