

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860502

研究課題名(和文) 摂食障害の食欲および食行動調節におけるアディポネクチンの役割

研究課題名(英文) The role of adiponectin in appetite and feeding regulation of eating disorder

研究代表者

網谷 東方 (Amitani, Haruka)

鹿児島大学・医歯学域医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：70535674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：摂食障害は近年増加傾向にある難治性疾患であるが、その病態は未だ不明である。本研究申請時、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンはヒトの情動と関連していること、また3種類の多量体構造で存在し、これらが体重増減に関わることが判明していた。本研究は摂食障害患者の食欲や食行動調節におけるアディポネクチン3分画の機能について様々な角度から検討し、摂食障害の病態解明および治療につなげることを目的であった。成果については、2014年の日本生理学会にて発表した。

研究成果の概要(英文)：Anorexia nervosa (AN) continues to be a refractory disease because of its unknown pathogenesis. The role of adiponectin in AN has not been clarified. Moreover, few reports have described the relations between adiponectin isoforms and AN in the physical and psychological states. Therefore, we measured plasma adiponectin and its isoforms levels in patients with AN to examine their roles in AN. Total and high molecular weight adiponectin levels were significantly decreased only in obesity although they tended to decrease in AN-R. There was no relationship between klotho and total adiponectin levels or klotho and respective adiponectin isoform levels in the entire study population.

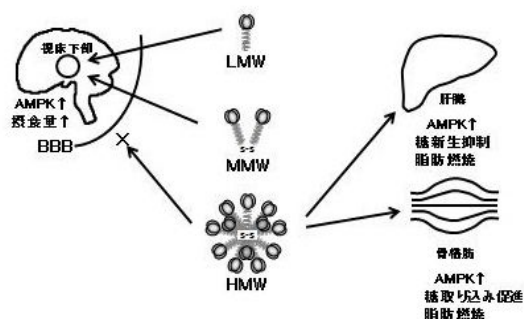
研究分野：心身医学

キーワード：摂食障害

1. 研究開始当初の背景

神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)は、青年期と若年成人に起こる重篤な疾患であり、罹患した個人の生活の質を長期に渡って低下させる。薬物治療、行動療法、認知療法、家族療法といった治療法にもかかわらず、ANは依然として難治性の疾患である。その理由として、ANの発症機序や原因が不明であることが挙げられる。AN患者にはホルモン異常が認められることが多く、このホルモン変化のほとんどは飢餓への反応と、生命維持のために必要不可欠な機能に対して限られた物質を配分しようとする反応とを反映したものであると考えられている。また、栄養障害をもつAN患者には電解質異常がしばしば認められ、特に低カリウム血症は、AN患者における原因不明の突然死の原因の多くを占めると考えられており、注意深く経過をみていく必要がある。

脂肪細胞から分泌される生理活性物質は、総称してアディポサイトカインといわれる。アディポサイトカインのひとつであるアディポネクチンは蛋白質ホルモンであり、そのほとんどが脂肪細胞から産生される。ヒトの肥満においては、このホルモンの血中濃度は低下する。これまでの研究では、低アディポネクチン濃度が2型糖尿病と心血管系疾患を進行させる予測因子であることが示されている。また、種々の肥満及び糖尿病マウスを用いた動物実験では、アディポネクチン投与によってインスリン抵抗性および血糖値が改善したことが示された。最近、アディポネクチンは循環血液中では複数のアイソフォームとして存在することが判明した: 3量体の低分子量(LMW)、6量体の中分子量(MMW)、12量体・18量体の高分子量(HMW)。特にHMWは、肝臓や骨格筋において脂肪酸燃焼促進などの作用があることが分かり、アディポネクチン総量よりメタボリックシンドロームの評価・治療にあたって有用であることが示された。また、これらのアディポネクチン各分画はいずれも血液中に存在するが、HMWはその分子量が大きいために脳脊髄液関門(BBB; blood brain barrier)を通過できないこと、これに対しMMWとLMWはBBBを通過することが可能であり、脳脊髄液中においても存在することが分かった。さらには、MMWとLMWは脳内視床下部に作用して食欲亢進作用があることが明らかとなった。つまり、HMWは末梢性に体重を減少させ、MMWとLMWは中枢性に体重を増加させる。



肥満におけるアディポネクチンの機能については多くの研究がなされてきたが、ANのように体脂肪量が減少した栄養障害の患者におけるアディポネクチンの役割については明らかにされていない。また、最近、悲観的気分やうつ病性障害は低アディポネクチン濃度と関連していることが分かった。しかしながら、アディポネクチン各分画とANの身体的・心理的状态との関係を述べた報告は現在のところほとんどない。

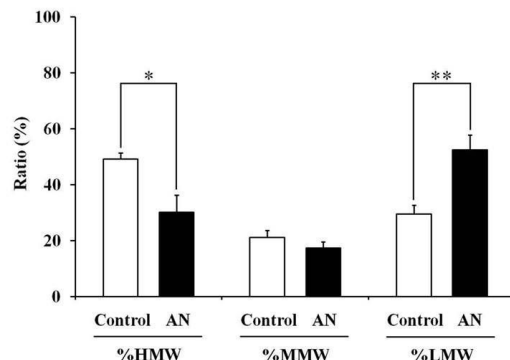
2. 研究の目的

10年以上の長期予後のメタ解析では慢性化率が15%前後との報告もあり、長期にわたって患者の社会生活を蝕む疾患である。そのため、摂食障害における食欲や食行動調節のメカニズム解析は急務の課題である。摂食障害は近年増加傾向にある難治性疾患であるが、その病態は未だ不明である。

ヒトの食欲や食行動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・情動性調節機構の関わりを無視することはできない。アディポネクチンと認知情動系についての研究に関しては、肥満とうつ病との関連が示唆され、摂食障害においては不安との負の相関やうつ病の合併などが認められている。しかし、アディポネクチン各分画と認知情動系、食欲および食行動調節のメカニズムについての研究報告はない。

我々はこれまで、摂食障害の病態・治療・予後の究明のため、食欲調節ペプチドと認知情動系および食欲や食行動との関連について研究を行い、報告してきた[Ogiso K et al. Peptides 2011; Terashi M et al. Nutrition 2011; Nakahara T et al. Biol Psychiatry 2008; Harada T et al. Biol Psychiatry 2008; Tanaka M et al. Horm Behav 2006]。

また、我々の予備研究では、健常者(n=9)に比べ、神経性食欲不振症患者(n=9)は有意に%HMW (HMW/Total)が低値を、%LMW (LMW/Total)が高値を示した[Amitani H et al. Nutrition 2012]。



この結果は低栄養に対する生体の応答として、妥当なものと考えられた。また、神経性食欲不振症患者の心理学的評価では、HMW、%HMW および LMW は対人交流不安と強い正の相関を示し、LMWは衝動コントロール不全と正の相関を示した[Amitani

H et al. Nutrition 2012]. 我々の知見および先行研究を解析した結果、アディポネクチン 3 分画と摂食障害患者の生物学的データおよび認知情動系との関係を検討することは、摂食障害における食欲および食行動調節のメカニズム解析のために非常に重要であると判断し、摂食障害の病態、治療、予後などとの関連について評価することとした。

本研究は摂食障害患者の食欲や食行動調節におけるアディポネクチン 3 分画の機能について様々な角度から検討し、摂食障害の病態解明および治療につなげることが目的である。

具体的には、摂食障害患者の治療前後において、体重、摂食量の変化量、心理テストのスコア変化量、前頭葉脳血流および脳波変化、生化学的データ、アディポネクチン 3 分画および各種食欲調節ペプチドの変化との関連を評価し、摂食障害における食欲や食行動調節とアディポネクチン 3 分画との関連について明らかにしたいと考えている。

3. 研究の方法

被験者

対象は AN 患者 (AN 群) 12 と同年齢の健康なコントロール (健常群) 11 人である制限型 AN 患者は DSM-IV の基準に従い診断した。健常群は、精神疾患や代謝性疾患の既往歴が無く、無節度な摂食のない者であり、標準体重の±10%以内であった。

実験測定

一晩の絶食後、各被験者から血液サンプルを採取し、エチレンジアミン四酢酸 (1 mg/ml) とアプロチニン (500 U/ml) を含む冷却チューブ内に保存した。その後、サンプルを遠心分離機にかけ、血漿を -80 で分割貯蔵した。血漿グルコース、インスリン、脂質は通常の自動測定法で分析した。インスリン感受性は、インスリン抵抗性恒常性モデル評価法 (HOMA-IR) で計算した。総アディポネクチン濃度、HMW、MMW および LMW アディポネクチン濃度は、酵素結合免疫吸着分析キット (積水メディカル社) を用いて測定した。

心理検査

摂食障害調査票 2 (EDI-2)

EDI-2 は 91 項目の自己報告式質問票であり、摂食障害に関連した食行動と症状を評価するものである。質問票は 11 の下位尺度 (やせ願望、過食、自己像不満、無力感、対人不信感、内界への気づき、禁欲、完全主義、社会的不安感、成熟恐怖、衝動の制御) で構成されており、高いスコアは病状のレベルが高いことを表す。この検査を AN 群 9 人のうち 7 人に行った。

モーズレイ強迫神経症質問紙 (MOCI)

MOCI は 30 項目の自己報告式質問票であり、強迫性神経症状の総合的な度合いを測定

するものである。確認、洗浄、疑惑、緩慢の 4 つの下位尺度に加えて、全体スコアで評価する。この検査を AN 患者 9 人のうち 6 人に行った。

ベック抑うつ質問票 2 (BDI-2)

BDI-2 は 21 項目の自己報告式質問票であり、うつ病症状の重症度を測るものである。この検査を AN 患者 9 人のうち 6 人に行った。

統計的分析

データは平均 ± 標準誤差として示した。統計分析には SPSS 17.0 を使用した。各個人のデータ間の比較はスチューデント t 検定を使用し、2 変量の相関関係の検討はピアソンの検定を用いた。p < 0.05 をもって統計的に有意な差異とした。

4. 研究成果

今回の研究では、神経性やせ症患者と健常人において、アディポネクチンおよびアディポネクチン各分画における有意な差は認めなかった。治療後、体重が回復した神経性やせ症患者においても、その治療前後において、アディポネクチンおよびアディポネクチン各分画における有意な差は認めなかった。

さらなる研究継続が必要と考えている。

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 2 件)

Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Kaimoto K, Sameshima N, Koyama KI, Haruta I, Tsai M, Nakahara T, Ushikai M, Cheng KC, Hamada S, Inui A. Plasma klotho levels decrease in both anorexia nervosa and obesity. Nutrition. 2013 Sep; 29(9):1106-9. (査読有)

網谷 東方, 浅川 明弘, 乾 明夫
摂食障害の治療の進歩 神経性食欲不振症におけるアディポネクチン 3 分画の検討. 心身医学 (0385-0307) 53 巻 9 号 ページ 826-833 (2013.09) (査読有)

[学会発表] (計 2 件)

網谷 東方, 浅川 明弘, 網谷 真理恵, 乾 明夫. 神経性食欲不振症から見る摂食調節のメカニズム 第 91 回日本生理学会 2014 年 3 月 17 日 鹿児島大学 鹿児島県鹿児島市

網谷 東方, 網谷 真理恵, 森永 明倫, 浅川 明弘, 乾 明夫
神経性食欲不振症および肥満症患者における BMI と抗老化ホルモン Klotho の関連 第 19 回日本心療内科学会 2014 年 11 月 30 日 東京国際交流館 東京都江東区

〔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

網谷 東方 (AMITANI Haruka)

鹿児島大学医歯学域医学部・歯学部附属病

院・講師

研究者番号：70535674

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし