

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 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009 年～2011 年

課題番号：21591525

研究課題名（和文） 摂食障害におけるアジポサイトカイン、脳由来神経栄養因子。
短期的予後との関連

研究課題名（英文） Plasma adipocytokines, and BDNF levels in patients with eating disorders: Relationship with short-term outcome

研究代表者

永田 利彦 (NAGATA TOSHIHIKO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：80237528

研究成果の概要（和文）：神経性過食症を対象に血漿中レジスチンを測定したところ対照群より有意に低く、血漿中レジスチンは過食頻度、抑うつ症状、不安症状と有意な負の相関を示した。また神経性過食症患者を対象に血漿 BDNF を測定したところ、対照群より有意に低かった。短期入院治療を希望した症例を対象に、その入院退院時で縦断的に比較したところ、過食の改善に伴い血漿中 BDNF の有意な回復が認められた。

研究成果の概要（英文）：Plasma resistin levels in patients with bulimia nervosa were significantly lower than in controls, and the level was negatively correlated with the frequency of binge eating, depressive and anxiety scores. Plasma BDNF levels in patients with bulimia nervosa were significantly lower than in controls, but significantly increased after short-term inpatient treatment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：精神神経科学

科研費の分科・細目：7215、精神神経科学、分割：2

キーワード：Brain-derived neurotrophic factor, adipocytokines, bulimia nervosa, anorexia nervosa

1. 研究開始当初の背景

摂食障害は若年女性を中心に広がっており、若年女性の 1%程度が神経性食思不振症、2～3%が神経性過食症に罹患しており、解決に向けての糸口は見えてきていない。摂食障害によって就労や就学と言った社会機能が損なわれるのみならず、生命まで脅かされ、精神障害の中で最も死亡率の高い障害とされる。一方、多くの研究がされてきたにもかかわらず、有効な治療法が見出されるには至

っていない。薬物療法の有効性も非常に限定的である。最も標準的な治療法は認知行動療法とされるが、神経性過食症に対する有効率は 50%前後であり、再発も多い。さらに、実際の臨床では、初診時に通院の約束さえもできない場合の多さを考えると、有効な治療、それも薬物療法といったより身体的な治療の必要性は切実なものである。

最近、治療では摂食障害のやせや過食と言った摂食異常行動そのものではなく、疾患を

継続させている心理的、生物学的因子への必要性が指摘されている。その点から、摂食障害を継続させている心理的な因子の生物学的な基盤の研究が、将来の生物学的な介入（何らかの薬物療法）の可能性の糸口としても非常に重要である。これまでの臨床経験では、例え異常な摂食行動や低体重が落ち着いたとしても、抑うつ・不安状態が継続している場合、摂食障害の再発が多いとの「印象」がある。そのような再発につながる抑うつ・不安状態の生物学的基盤が明らかにし、介入の糸口を探る研究が必要と考えられる。

アジポサイトカインや神経栄養因子は、各種の精神障害で異常が報告されており、注目されるようになった。

脂肪組織は単に飢餓に備えてエネルギーを貯蔵する組織ではなく、アジポサイトカインと言われる脂質代謝に大きな影響を与える各種の物質を分泌していることが分かってきた。さらに動物実験ではレプチン投与に抗うつ作用が認められ(Lu et al. 2006)、抑うつなどの精神症状との関連が注目されている。しかし、うつ病患者での血清中のレプチンは対照群に比し有意に低値であるとの報告がある一方、異なる報告もあり一致しない。アジポネクチンでは大うつ病性障害患者で対照群より有意に低値であったと報告されている。レジスチンについては、抗うつ薬の投与により寛解した大うつ病性障害患者では、抗うつ薬の投与前後で有意な低下が報告されている。さらコレステロール値と衝動性の関連性が複数の研究によっ報告されている。

異常な食行動や体重を呈する摂食障害においても血中アジポサイトカインが検討されており、低体重の神経性食思不振症ではレプチンは低下し、アジポネクチンは増加すると報告されているが、神経性過食症では報告により一定しない。また、視床下部、下垂体、副腎皮質ホルモンなどの関連が考えられるが、まだ多くのことが解明されていない。

もう1つ非常に注目されているのが、脳由来神経栄養因子（Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF）である。1950年代に末梢神経細胞の生存と突起の伸びを促進する物質として神経成長因子（Nerve Growth Factor, NGF）が発見された。1980年代に入り近縁の物質、BDNFが脳内に大量に存在することが発見され、中枢神経細胞の生存と突起の伸びなどを促すなど、脳内神経回路の形成や発達に重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。また、シナプスの可塑性にも関与し、記憶や学習の形成にも重要な役割を果たしていることが分かってきた。

また、ストレスと BDNF との関連も指摘されており、ラットの実験でストレスにより

海馬での BDNF の発現が減少すること、抗うつ薬の慢性投与や電気けいれん刺激によりストレスによる海馬での BDNF の減少が改善することが報告されている。さらにはうつ病の動物モデル（学習性無力モデルおよび強制水泳モデル）において BDNF が抗うつ効果を示すことが報告されている。

大うつ病性障害患者を対象とした研究でも、抗うつ薬を服用していない状態では、血清中 BDNF が対照群に比べて有意に低いこと、大うつ病性障害の重症度と血清中の BDNF が負の相関を示すことが報告されている。また未治療の大うつ病性障害患者でも同様の結果が報告されている。いくつかの研究では、抗うつ薬治療により血清 BDNF が改善することが報告されている。また神経性食思不振症でも血清中の BDNF が低下していることが報告されている。しかし、体重増加(回復)により低下していた血清中の BDNF が回復しないとも報告されている。最近では、BDNF の前駆体(pro-BDNF)が注目されており、うつ病患者での血中 pro-BDNF の上昇が報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、摂食障害、それも神経性過食症(bulimia nervosa)患者を対象に、横断的、さらに治療前後で縦断的に、リンパ球機能、血中サイトカインに加えて、血中アジポサイトカイン、BDNF、pro-BDNFを測定し、対照群と比較する。また、それらの物質の測定結果と摂食行動異常、肥満恐怖のみならず、抑うつ、不安症状をと何らかの関連(相関)があるのか検討する。

3. 研究の方法

本研究では横断的な研究と縦断的な研究からなる。いずれも対象は大阪市立大学医学部附属病院神経精神科を受診し、十分に研究の趣旨を説明した後、研究参加に文章で同意した神経性過食症と年齢、性別を一致させた対照群である。患者群、対照群ともに全例、女性である。なお、本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の承諾を得た。

対象者に、採血の時に、同時に各種の臨床評価尺度を実施した。採血は前夜から絶食の上、午前中に行い、速やかに遠心分離し、測定まで-80℃で保存した。サイトカイン、アジポサイトカイン、BDNF、pro-BDNFの測定には ELISA 法を用い、それぞれのプロトコルに合わせて行った。

研究1では、横断的な研究で、神経性過食症と対照群を対象にリンパ球機能、サイトカイン、アジポサイトカインを測定し、摂食障害の症状だけでは無く、抑うつ、不安症状との関連(相関係数)を検討した。

研究2では、まず横断的に神経性過食症と

対照群を対象に、血中 BDNF を測定し、2 群間で有意な差があるのか検討した、さらに摂食障害症状、抑うつ、不安症状と関連があるのか検討した。

患者本人自身が入院による摂食行動の是正を目指した入院による認知行動療法を希望した場合には、その入院前後での血中 BDNF と共に、摂食障害に関連する症状、抑うつ症状、不安症状を測定し、治療前後で血中 BDNF が変化するのか、血中 BDNF が変更した場合、血中 BDNF の変化は摂食障害症状、抑うつ、不安症状などと、関連するかを検討した。

研究 3 では、横断的に神経性過食症、対照群を対象に、血中 BDNF に加えて血中 pro-BDNF を測定し、両群間で有意な差があるのかを検討した。

ところで、血中 BDNF 濃度が脳内の BDNF 濃度を反映しているかどうかについては議論のあるところではあるが、動物実験では血清中の BDNF 濃度と脳内の BDNF 濃度が有意な正の相関を示していることから、反映していると考えられる。

4. 研究成果

研究 1. リンパ球機能、サイトカインに加えて血中アジポサイトカインを神経性過食症群と対照群で比較した。その結果、表 1 に示した通り、神経性過食症群の方が有意に高い、抑うつ、不安症状を示した。血中コルチゾール神経性過食症群の方が有意に高値であった。両群間でリンパ球サブセットの CD4/CD8 比、リンパ球幼弱化反応(SI)、インターロイキン 6 可溶性受容体、レプチン、レプチン可溶性受容体、アディポネクチンなどの血中濃度は両群間に有意な差を認めなかった。一方、神経性過食症群の血中レジスチンは対照群に比べて有意に低値であった。

そこで患者群、対照群を合わせて、血中レジスチンと精神症状の関連を検討したところ、過食の頻度($r=-0.58$, $p=0.02$)、抑うつ症状(BDI, $r=-.51$, $p=0.04$)、不安症状(STAI-trait, $r=-0.52$, $p=0.03$)は有意な負の相関を示した($N=17$, Spearman の相関係数)。

表 1. 神経性過食症におけるアジポサイトカイン、サイトカイン(研究 1)

	神経性過食 症群	対照群	
N	10	7	p
年齢(歳)	24.4(1.5) ^a	26.9(2.6)	.06
身長(cm)	161.5(5.1)	160.3(4.6)	.67

体重(kg)	48.9(4.6)	53.7±7.8	.23
BMI	18.7(1.4)	20.9(2.5)	.06
BDI	28.8(13.2)	1.0(1.7)	<.001
STAI-state	57.6(16.4)	33.7(6.7)	.007
STAI-trait	63.8(12.3)	35.6(3.5)	<.001
白血球(μ l)	5030(1239)	5171(1497)	.89
リンパ球(%)	30.6(8.1)	38.8(7.6)	.11
総蛋白(g/dl)	7.2(0.7)	7.5(0.4)	.47
コレステロール(mg/dl)	189(33)	170(24)	.14
血糖(mg/dl)	75(7.4)	83(7.1)	.09
フルクトサミン(μ mol/l)	199(45)	230(18)	.23
Cortisol(g/dl)	17.0(10.9)	7.6(3.5)	.05
CD4/CD8 リンパ球	1.42(0.52)	1.27(0.27)	.60
SI	132(133)	76(30)	.67
sIL-6r(pg/ml)	8027(277)	8103(117)	.96
Leptin(pg/ml)	3034	3720	.42
Leptin-sR(ng/ml)	10.8(5.3)	7.3(2.6)	.23
Resisitn(ng/ml)	5.5(4.3)	13.9(5.3)	.005
Adiponectin(ng/ml)	6192±3670	6250±2525	.96

a Mean (S.D) p: Mann-Whitney U
BDI: Beck Depression Inventory,
STAI: State-Trait Anxiety Inventory
SI: Stimulation index of Lymphocyte proliferarative response
sIL-6r: IL-6 soluble receptor
Leptin-sR: Leptin- soluble receptor

研究 2 では、神経性過食症群と対照群を対

象にて血中 BDNF を比較した。その結果、表 2 に示す通り、神経性過食症群の血中 BDNF が対照群に比べて有意に低くかった。

表 2. Bulimia nervosa 患者の血漿中 BDNF 濃度 (研究 2)

	神経性過食症群	対照群	P
N	16	10	
年齢 (歳)	25.3(5.3) ^a	27.8(2.0)	0.22
BMI	19.6(3.2)	21.0(2.2)	0.11
Cholesterol (mg/dl)	189(25) ^b	190(37)	0.86
Blood sugar (mg/dl)	82(25) ^d	84(6.8)	0.17
Cortisol (µg/dl)	15.0(7.1) ^c	10.1(5.4)	0.08
BDNF (ng/ml)	1.89(1.67)	6.57(6.09)	0.02

a value (S.D.), b n=11, c n=12, d n=13
p: Mann-Whitney U (p)
Body Mass Index

表 3. 神経性過食症患者を対象とした治療前後での比較 (N =7、研究 2)

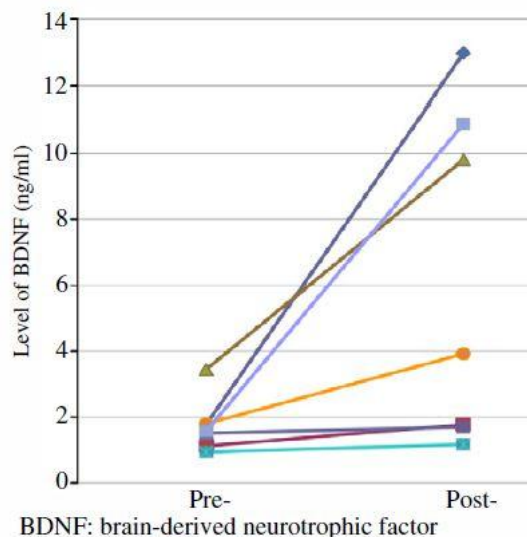
	Before	After	p
BMI	20.3(3.1) ^a	20.3(2.9)	.92
総タンパク (g/dl)	7.5(1.0)	7.7(0.4)	.59
Cholesterol (mg/dl)	202(22)	190(24)	.07
血糖(mg/dl)	78(13)	75(12)	.69
フルクトサミン (µmol/l)	229(18)	230(23)	.29
Cortisol (µg/dl)	14.3(6.4)	13.6(4.6)	1.0
BDNF (ng/ml)	1.74(0.82)	6.03(5.01)	.02

^a value (S.D.), p:Mann-Whitney-Z (p)

研究 2 の神経性過食症患者のうち、患者本

人が入院による認知行動療法を希望した 7 例について、血中 BDNF 濃度を治療前後での比較した。その結果、表 3、図 1 に示した通り有意な回復を認めた。一方で、栄養状態などの指標となる血中の各物質の濃度は有意な変化を見せなかった。

図 1. 血中 BDNF の治療前後での比較



研究 3 では、神経性過食症 10 例と対照群で血中 BDNF に加えて血中 Pro-BDNF を比較したところ、神経性過食症群の血中 BDNF は低い傾向を見せたものの、両群で有意な差を認めなかった。また、血中 Pro-BDNF については患者群でのばらつきが大きく、両群間で有意な差を認めなかった。

表 4. 摂食障害患者での血中 BDNF、Pro-BDNF

	Bulimia nervosa	Controls	P
N	10	9	
TNF-α (p g/ml)	5.6(1.3)	6.8(2.0)	.25
BDNF (ng/ml)	0.66(0.52)	1.16(0.63)	.09
Pro-BDNF (ng/ml)	18.5(49.6)	6.5(8.4)	.29

Mann-Whitney U

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 6 件)

Yamada H, Yoshimura C, Nakajima T, Nagata T. Recovery of low plasma BDNF over the course of treatment among patients with

bulimia nervosa. Psychiatry Res (査読有)2012(印刷中).

Ando, T., Ishikawa T., Hotta M., Naruo T., Okabe, K., Nakahara, T., Takii, M., Kawai, K., Mera, T., Nakamoto, C., Takei, M., Yamaguchi, C., Nagata, T., Okamoto, Y., Ookuma, K., Koide, M., Yamanaka, T., Murata, S., Tamura, N., Kiriike, N., Ichimaru, Y., Komaki, G.

No association of Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism with Anorexia Nervosa in Japanese.

Am J Med Genet Part B Neuropsychiatric Genetics 2012; 159B: 48-52.

Ando, T., Komaki, G., Nishimura, H., Naruo, T., Okabe, K., Kawai, K., Takii, M., Oka, T., Kodama, N., Nakamoto, C., Ishikawa, T., Suzuki-Hotta, M., Minatozaki, K., Yamaguchi, C., Nishizono-Maher, A., Kono, M., Kajiwara, S., Suematsu, H., Tomita, Y., Ebana, S., Okamoto, Y., Nagata, K., Nakai, Y., Koide, M., Kobayashi, N., Kurokawa, N., Nagata, T., Kiriike, N., Takenaka, Y., Nagamine, K., Ookuma, K. & Murata, S. (2010) A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting-type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis. Psychiatr Genet, 20, 153-159.

山田恒, 永田利彦, 吉村知穂, 中島豪紀, 切池信夫. 2010. 摂食障害患者の変化への段階と早期治療脱落. 精神医学 52(9):853-861.

永田利彦, 村上澄子, 熊谷幸市, 山田恒, 吉村知穂, 中島豪紀 切池信夫 (2010) ひきこもる摂食障害を就労支援へつなげるのできた2症例. 精神医学, 52: 17-24.

永田利彦, 村上澄子, 熊谷幸市, 山田恒, 吉村知穂, 中島豪紀 切池信夫.: 就労支援事業が就労につながった全般的社交不安障害(回避性パーソナリティ障害)の2症例. 精神医学, 51:1157-1163, 2009.

[学会発表] (計1件)

Nagata, T. et al.

Comparison of comorbidity between female social anxiety disorder patients with and without eating disorders

Eating Disorders Research Society 16th Annual Meeting, October 7-9 2010, Cambridge, Massachusetts, USA

[図書] (計5件)

永田利彦, 医学出版、2-2 章、病理と病態 (pp.15-18), 11 章、再発 (pp.179-182), 12-2 章、不安障害 (pp.186-190) 18-3 章、予後と併存症 (pp.260-262) 摂食障害治療ガイドライン、2012 年 (中井義勝、永田利彦、西園ハーマ文、編集代表)、

永田利彦, 医学書院, 「摂食障害」, 今日の治療指針 2011 版(山口徹, 北原光夫, 福井次矢, 責任編集). 2011 年. pp 873-874

永田利彦, 中山書店、摂食障害の入院治療-より現実的な着地点を目指して-(摂食障害の治療 (西園マーマ文編集) 精神科臨床リュミエール 28、2010 年、pp. 29-38

永田利彦, 中山書店、不安障害(パニック障害、社交不安障害)、摂食障害、パーソナリティ障害への対応. 職場復帰のノウハウとスキル: 専門医のための精神科臨床リュミエール 18, (中村純、編集), 2009 年、pp. 114-124.

永田利彦. 2009. 弁証法的行動療法. 末松弘行, 渡邊直樹, 編集. チーム医療としての摂食障害診療-新たな連携を求めて.: 診断と治療社. 東京 p 144-147.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永田利彦 (大阪市立大学・大学院・医学研究科・准教授)

研究者番号: 80237528

(2) 研究分担者

山田 恒 (研究開始時:大阪市立大学・大学院・医学研究科・病院講師)

研究者番号: 20464646

福原 秀浩 (研究開始時:大阪市立大学・大学院・医学研究科・病院講師)

研究者番号: 10464645