

Increase in energy intake leads to a decrease in obestatin in restricting-type of anorexia nervosa

著者	上原 美穂
ファイル(説明)	学位論文の要旨
別言語のタイトル	神経性無食欲症(制限型)患者においてエネルギー摂取量の増加はオベスタチンの減少につながる
学位授与番号	17701甲総研第142号
URL	http://hdl.handle.net/10232/23382

論 文 要 旨

Increase in energy intake leads to a decrease in obestatin in restricting-type of anorexia nervosa

〔 神経性無食欲症（制限型）患者において
エネルギー摂取量の増加はオベスタチンの減少につながる 〕

上原 美穂

【序論および目的】

近年、グレリンと同じ遺伝子から産生されるオベスタチンという新しいペプチドが発見された。オベスタチンは摂食抑制作用、胃蠕動運動抑制作用など、グレリンとは反対の作用をもつと報告されている。しかし、神経性無食欲症（制限型）の患者に対する加療によって、オベスタチンがどのように変動するか報告した先行研究はない。したがって、本研究では、神経性無食欲症（制限型）の患者に対して、行動療法などの加療を行い、エネルギー摂取量が増加した場合、オベスタチン、アシルグレリン、デスアシルグレリンの値がどのように変化するかを測定することを目的とした。

【材料および方法】

加療目的で当科に入院した神経性無食欲症（制限型）の患者9名、健康な女性9名に対し、書面によるインフォームド・コンセントを行い、同意が得られた方をそれぞれ AN-R 群、コントロール群とした。AN-R 群に対しては、行動療法を中心に加療を行い、エネルギー摂取量 1,000kcal 時 (First assessment) と 1,600kcal 時 (Second assessment) の 2 回、オベスタチン、アシルグレリン、デスアシルグレリンの値を測定した。コントロール群は一晩絶食後 1 回、オベスタチン、アシルグレリン、デスアシルグレリンの値を測定した。

【結 果】

オベスタチンは、コントロール群、Second assessment と比較して First assessment が有意に高かった。また、コントロール群と比較して Second assessment が有意に高かった。

アシルグレリンは、コントロール群と比較して、First assessment および Second assessment が有意に高かった。First assessment と Second assessment の間に有意な差は認められなかった。

デスアシルグレリンは、コントロール群と比較して First assessment が有意に高かった。Second assessment と比較して First assessment が優位に高かったが、コントロール群と Second assessment の間に有意な差は認められなかった。

デスアシルグレリン／アシルグレリンの比は、コントロール群と比較して First assessment が有意に高かった。Second assessment と比較して First assessment が優位に高かったが、コントロール群と Second assessment の間に有意な差は認められなかった。

【結論及び考察】

本研究の結果、神経性無食欲症（制限型）の患者に対して、行動療法などの加療を行い、エネルギー摂取量が増加した結果、オベスタチンの値は減少することがわかった。

オベスタチンは神経性無食欲症（制限型）の患者において、栄養状態の変化を反映する指標となりえることが示唆された。

(Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes in press)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 142 号		学位申請者	上原 美穂
審査委員	主査	高嶋 博		学位
	副査	井上 博雅		副査
	副査	堀内 正久		副査

Increase in energy intake leads to a decrease in obestatin in restricting-type of anorexia nervosa

(神経性無食欲症(制限型)患者においてエネルギー摂取量の増加はオベスタチンの減少につながる)

1999年に児島・寒川らによってヒトとラットの胃から発見されたグレリンには、アシル化を受けたアシルグレリンと、アシル化を受けない、もしくは脱アシル化されたデスアシルグレリンが存在する。アシルグレリンは食欲や消化管運動に対して促進作用を示すが、デスアシルグレリンは抑制作用を示す。2005年Zhangらは、同じグレリン遺伝子から産生されるオベスタチンという新しいペプチドを発見し、食欲や消化管運動に抑制作用を示すことを報告した。グレリン遺伝子から産生されるオベスタチン、アシルグレリン、デスアシルグレリンは食欲・体重調節の根幹に位置するペプチドとして注目されているが、その臨床的意義については十分な検討がなされていない。そこで、学位申請者らは、入院中の神経性無食欲症(制限型)

(Restricting-type of anorexia nervosa : 以下、AN-R)の女性患者9名(平均BMI: 12.71±1.68)に対し、エネルギー摂取量の増加によるオベスタチン、アシルグレリン、デスアシルグレリンの血中変化を測定し、健康女性コントロール群と比較した。採血は、夜間絶食後早朝8時に行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) AN-Rにおけるオベスタチンを治療前後で比較した結果、エネルギー摂取量が増加した治療後は、有意に減少した。
- 2) AN-Rにおけるアシルグレリンを治療前後で比較した結果、エネルギー摂取量が増加しても、有意な減少は認められなかった。
- 3) AN-Rにおけるデスアシルグレリンを治療前後で比較した結果、オベスタチンと同様、エネルギー摂取量が増加した治療後は、有意に減少した。
- 4) 食欲抑制系のデスアシルグレリンおよびオベスタチンと食欲促進系のアシルグレリンの比をAN-Rの治療前後で比較した結果、エネルギー摂取量が増加した治療後は、有意に増加した。

AN-R群のオベスタチンはコントロール群と比較して高い数値であったと同時に、エネルギー摂取量の増加により減少することが明らかとなった。オベスタチンはアシルグレリンと異なり、アシル化酵素や摂食脂肪酸量の影響をうけない。このことより、AN-R患者の治療において、オベスタチンは栄養状態を把握するための有用なマーカーと成りうることが示唆された。

本研究は、AN-R患者の治療経過において、同じグレリン遺伝子から産生される3つのペプチドが、どのように推移していくかを比較検討した初めての成績である。短期治療前後での検討ではあるが、食欲促進作用のあるアシルグレリンと食欲抑制作用のあるデスアシルグレリン、オベスタチンの割合の変化は、不食から過食に移行しやすいAN-R患者の食行動異常の生物学的機序を示唆した点で興味深い。したがって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 1 4 2 号		学位申請者	上原 美穂
審査委員	主査	高嶋 博	学位	博士 (医学)
	副査	井上 博雅	副査	橋口 照人
	副査	堀内 正久	副査	池田 聡

主査および副査の5名は、平成23年7月25日、学位申請者 上原美穂 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、以下の回答を得た。

質問1) オベスタチン、アシルグレリン、デスアシルグレリンは、同じ遺伝子から産生されるということだが、そのメカニズムはどうなっているのか。同じ遺伝子から産生されるペプチドの血中濃度に解離があるのはなぜか？

(回答) プレプログレリンからグレリン、オベスタチンができるが、転写のレベルではなく、翻訳のレベル、プロセシングのレベルで多様性が生じると考えられている。

質問2) オベスタチンの日内変動および採血する際の再現性はどのようになっているのか？

(回答) 空腹期に高く、胃に食物が入ると低下する。再現性については、入院中の患者を対象にしているので、決まった時間 (朝8時) に測定することで、大きなばらつきは生じないと考える。

質問3) オベスタチンはAN-Rの病態において一次的に作用していると考えているか。

(回答) 一次的な意味を持つかどうかは不明であるが、病態形成や維持に影響を及ぼしていると考えられる。

質問4) 食欲に関するペプチドホルモンの一次構造は生物史の中で保存されていると考えてよいか。

(回答) 進化の過程で、ペプチドの作用に重要な構造は保持され、アミノ酸組成の類似が認められる。

質問5) AN-R患者にグレリンのレセプターアゴニストを投与したら、AN-R患者の食欲は亢進すると考えてよいか。

(回答) グレリンに関しては臨床治験が進んでおり、第2相において食欲を亢進する結果は得られている。

質問6) AN-R患者にグレリンのレセプターアゴニストの投与は、心理面への効果はあるのか。

(回答) グレリンファミリーと心理面の関連性については、まだ検討されていない。グレリンの第3相臨床試験が間もなく開示され、心理面への影響が解析されるものと期待される。

質問7) オベスタチンにも末梢神経を經由した経路があると考えてよいか。

(回答) オベスタチンは迷走神経胃枝の求心性神経活動を上昇させ、アシルグレリンと反対の作用を示す。

質問8) 治療経過においてAN-R群のエネルギー摂取量を1,000kcalから開始し、200kcalずつ増加させているが、各患者の理想摂取量はどのように設定しているのか。

(回答) 入院を必要とするAN-R患者のエネルギー摂取状況は大きく異なるので、治療開始時は1,000kcalとした。その後の反応によって、増減する。理想摂取量は、身長や年齢を考慮し、設定する。

質問9) 表1で年齢や身長を小数第2位まで記しているが、それぞれの項目、単位について有効数字を検討する必要があるのではないか。

(回答) 今後の研究では、慎重に検討したい。

最終試験の結果の要旨

- 質問 1 0) 対象者の年齢幅について、10 代前半の対象者も含まれているのか。
もし含まれるとしたら、AN-R の診断基準の中の無月経というのは当てはまらないのか。
(回答) 10 代前半の対象者も含まれている。その場合、月経についての項目は当てはまらない場合もある。アメリカ精神神経学会の診断基準 (DSM) が改定されつつあるが、無月経は削除される方向で検討が進んでいるようである。
- 質問 1 1) オベスタチンの結合蛋白についての研究はあるか。
(回答) グレリンについては検討されているが、オベスタチンについてはまだ検討されていない。
- 質問 1 2) 尿中にそのペプチドが出るか出ないかを検討することで、結合蛋白の存在の大まかな検討ができるのではないか。
(回答) 今後の研究の参考にさせていただきたい。腎や肝はペプチドの主要な代謝臓器でもあり、この点も考慮する必要がある。
- 質問 1 3) 先行研究では、本研究の結果と異なり、アシルグレリンにおいて AN-R 群とコントロール群との間に有意な差がないものもあるようだが、どのように考察しているか。
(回答) 対象群の集団の大きさや用いるアッセイ系、採血条件の相違など、種々の要因を考慮する必要がある。しかし、増加傾向を示す報告が多い。
- 質問 1 4) 食欲を促進するアシルグレリンと食欲を抑制するデスアシルグレリンが AN-R においては両方高いのはなぜか。
(回答) ヒトにおいてはまだ十分に解明されていないが、悪液質の動物実験では、不十分なアシル化をしたグレリンが上昇しているのではないかと考えられている。
- 質問 1 5) AN-R における栄養リハビリテーションの内容と留意点は。
(回答) AN-R 患者は摂食内容についてもこだわりや不安が強いので、同じ 1,000kcal であってもそれぞれが食べやすい物から摂取するよう勧めている。入院中においては、食事を隠れて廃棄しないよう治療者が確認することもある。検査所見としては、リンの値に注意し、リフィーディング症候群を生じないように行っている。
- 質問 1 6) AN-R の死亡率が 10% 近くということ を考慮すると、今回は治療がうまくいった 9 名を対象者としているのか。大体どのくらいの割合でこのような経過を辿るのか。
(回答) 今回は治療が比較的困難ではなかった 9 名を対象としている。治療の成功率の割合を答えるのが難しいが、鹿児島大学は摂食障害の治療については、行動療法を用いて、高い成功率をあげている。一般的には、2/3 の症例が軽快もしくは治癒すると考えられているが、遷延する症例の長期予後は不良である。
- 質問 1 7) オベスタチンは AN-R の栄養状態を把握する上で、有用なマーカーと成りうるということだったが、AN-R の診断するには有効であるか。
(回答) オベスタチンは AN 以外の病態の影響も受けるので、オベスタチンだけで診断するのは難しい。AN を初め、心身症のバイオマーカーに関する研究は、今後の課題となっている。
- 質問 1 8) デスアシルグレリンについては、AN-R の診断するには有効であるか。
(回答) オベスタチンと同様、その値だけで診断することは難しいが、AN-R の病態を知る上では活用できると考える。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。