

論 文 要 旨

Altered Ghrelin and PYY responses to meals in bulimia**nervosa**

(神経性過食症患者における食後血漿 Ghrelin と PYY 値の検討)

兒島 真哉

【序論および目的】

近年、いくつかの消化管ホルモンが、視床下部に作用して摂食調節に関わっていることが明らかになってきた。グレリンは主に胃から産生されるホルモンで、中枢に作用し摂食亢進をきたすことが報告されている。Peptide YY (PYY) は主に下部消化管で産生され、主にPYY₃₋₃₆として食後に血中に分泌される。食後に分泌されたPYY₃₋₃₆は中枢に作用し摂食抑制作用を有することが報告されている。これらのホルモンの血中での循環動態は、空腹感、満腹感障害を呈する摂食障害患者において興味深いと考えられる。今回、我々は、神経性過食症(BN)患者における食後の血漿グレリンとPYY値の変化についての検討を行った。

【材料および方法】

対象者はすべて女性で、BN患者10名、12名の健常者を Control 群とした。それぞれの対象者に対して食事負荷試験(400kcal)を施行し食前、食後30分、60分、120分、180分での血漿 ghrelin と PYY 値について比較検討を行った。血漿 ghrelin は C 末端抗体を用いたRIAで測定した。また、血漿PYYは Peninsula 社製のRIAキットを用い測定を行った。今回の臨床研究のプロトコールは鹿児島大学の倫理委員会の承認を得ており、本人に対し十分なインフォームドコンセントが行われた。

【結 果】

BN患者群において、Control 群に比して、食事負荷後における ghrelin と PYY の分泌異常を認めた。食後 ghrelin 抑制値 (Δ ghrelin 値) は BN 患者において有意に低かった (-96.3 ± 26.8 pmol/l \times 3hours vs. -178.2 ± 25.7 pmol/l \times 3hours, $P < 0.05$)。食後グレリン底値はBN患者において有意に高かった (72.0 ± 2.7 % of base vs. 58.6 ± 3.7 % of base, $P < 0.05$)。食後3時間の PYY の AUC 値は BN 患者において有意に低かった (52.6 ± 3.3 pmol/l \times 3hours vs. 63.4 ± 3.0 pmol/l \times 3hours, $P < 0.05$)。BN患者群では、食事負荷前における ghrelin 値は高値を認めた。BN患者においては、食事負荷による ghrelin 抑制反応は減少しており、さらに食事負荷による PYY 分泌は低反応であった。

【結論及び考察】

消化管ホルモンであるグレリンとPYYは、摂食亢進、あるいは摂食抑制というように互いに拮抗した作用を有するが、しかしそれらの作用経路の一部は、迷走神経を介して視床下部に作用して摂食調節に関わっており、互いにオーバーラップしている事が明らかになっている。

BN患者において認められた食後 ghrelin と PYY 分泌異常は、BN の病態との関連が示唆される。

(Clinical Endocrinology Vol. 62, 74-78 2005年 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 32 号	学位申請者	児島 真哉
審査委員	主査	堂地 勉	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	佐野 輝	副査 堀内 正久
	副査	岸田 昭世	副査 浅川 明弘
<p>Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa (神経性過食症患者における食後血漿 ghrelin と peptide YY 値の検討)</p> <p>食欲と摂食行動は、自律神経系や内分泌系はもとより、学習、記憶、認知、情動など状況に応じた種々の因子の統合により複雑かつ巧妙に制御されている。食行動の破綻は、摂食障害と呼ばれ、神経性食思不振症と神経性過食症(BN)に分類される。BNは発作的に大量の食物をコントロールできないまま速いスピードで摂取(気晴らし食い)し、自発的嘔吐、下剤の使用、絶食、激しい運動で体重増加を防ぐ。本来これらの病態は、心理的要因が引き金となり発症すると考えられているが、一方で、摂食障害の病態と末梢摂食調節ホルモンとの関連にも関心が寄せられている。そこで学位申請者らは、BN患者10名、健常者12名を対象に、摂食亢進ホルモンであるghrelinと摂食抑制ホルモンであるpeptide YY (PYY) の食前後の血中濃度をRIAを用いて測定し、BNの病態生理におけるghrelinおよびPYYの関与について検討した。</p> <p>その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) BN群のghrelin基礎値は、対照群に比べ有意に上昇していた。 2) ghrelin血中濃度は、BN群、対照群ともに食後速やかに低下したが、BN群は対照群に比べghrelin濃度の低下が明らかに鈍かった。 3) BN群と対照群のPYY基礎値には、有意な差は認めなかったが、BN群では対照群に比べ、食後のPYY上昇が鈍化していた。 4) BN群のinsulin基礎値は、対照群に比べ有意に低下していたが、glucose値には差がなかった。また、BN群は対照群に比べ、食事による血中glucoseの反応には有意差を認めなかったが、insulinの反応は低下していた。 <p>本研究により、BN患者では、食後の血中 ghrelin 濃度の低下が対照群に比べて鈍く、食後の血中 PYY 濃度の上昇も対照群に比べ極めて鈍いことが明らかになった。また、BN患者では、対照群に比べ ghrelin 基礎値が有意に高いことも明らかになった。</p> <p>食物摂取後の血中 ghrelin の速やかな低下と血中 PYY の上昇は、空腹や満腹情報の伝達に重要な反応であるが、本研究結果から、BN患者では、ghrelin や PYY の分泌調節あるいは ghrelin や PYY による空腹や満腹に関する情報伝達が不十分である可能性が示唆され、これらはBNの病因を解明する上で重要な知見であると考えられた。よ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。</p>			

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 32 号	学位申請者	児島 真哉
審査委員	主査	堂地 勉	学位 博士 (医学)
	副査	佐野 輝	副査 岸田 昭世
	副査	堀内 正久	副査 浅川 明弘
<p>主査および副査の5名は、平成20年2月1日、学位申請者 児島真哉 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、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) ghrelin は orexin, NPY、および AGRP を介して作用している事は分かっているが、PYY に関しては、摂食を抑制する機序はどこまで分かっているのか？</p> <p>(回答) NPY Y2 受容体に作用して POMC ニューロンを介して摂食を抑制することが分かっている。</p> <p>質問2) AN においては血中 ghrelin と PYY のレベルはどのようになっているか？</p> <p>(回答) AN においては、血中の ghrelin と PYY は高値であることが報告されている。</p> <p>質問3) obestatin や acyl-ghrelin, desacyl-ghrelin を測ることは、BN の病態解明につながるか？</p> <p>(回答) 同じ前駆体由来である obestatin や acyl ghrelin, des-acyl ghrelin は、それぞれ異なる生理作用を持つとされ、それぞれを測定することは、摂食障害の病態解明に繋がるものと思われる。</p> <p>質問4) 2つのペプチド ghrelin と PYY には interaction があるのか？</p> <p>(回答) PYY を投与すると、血中 ghrelin 値は低下するという報告がある。</p> <p>質問5) PYY1-36 と PYY3-36 はどのように違うのか？</p> <p>(回答) PYY には、PYY1-36 と N 末端側の Tyr, Pro 残基が欠ける PYY3-36 の2種類が存在している。</p> <p>質問6) 罹患期間と応答性をみた時に、罹患期間が長い方が応答が悪いということがあるのか？</p> <p>(回答) 今回は、罹患期間を変数として検討をしていますが、今後は罹患期間を考慮したい。</p> <p>質問7) 図1のグレリンの応答には、Phase が2つあると考えられ、維持される機構のところは BN で悪いと考えられる。Ghrelin が食後下がって維持される機構についてはどうか。</p> <p>(回答) インスリンや CCK といったホルモンが、食後 ghrelin が下がって維持される機構に関与していると考えられる。また、食後 180分で ghrelin が上がってしまうことが、病態に関与しているものと思われる。</p> <p>質問8) 神経性過食症における CCK の動態はどうなっているのか？</p> <p>(回答) CCK は、今回の研究と同様に、BN 患者では食後の CCK 分泌が障害されていると報告されている。</p> <p>質問9) クリニカルな診断に関して、何を使っているか？</p> <p>(回答) DSM-IV を使っている。</p> <p>質問10) 論文の本文には DSM としか記載されておらず引用ミスもある。DSM-III あるいは IV に準拠しているのか記載すべきだと思う。多軸診断とともに併存症が大きくこの病態に関わってくるが、ペプチドホルモンの環境においても demography を丁寧にとることは大事である。Bulimia Nervosa では purging の程度等の severity があるが、purging の状況はインスリンの動態にも影響を及ぼすので、purging の状況と共に身体的な状況も説明して欲しい。</p>			

最終試験の結果の要旨

(回答) 治療前の神経性過食症の患者を対象に研究を行っているが、今回は、うつや強迫性やあるいは嘔吐の回数といった重症度を考慮していない。今後は demography を評価して研究をしていきたい。

質問11) 摂食障害は圧倒的に女性の病気ですが、消化管ペプチドの分泌、調節機構において性差があるか？

(回答) 消化管ペプチドと性差の関係は未だ不明な事が多いが、摂食障害は性差が明確な疾患であり、その発症には、ホルモン以外の他の要因の影響も関与していると考えられる。

質問12) C末端の抗体を使ってグレリンを測定しているが、これはいろいろなものをみている可能性があると思う。その後、研究の進展はあるのか？

(回答) 現在は、acyl ghrelin と des-acyl ghrelin を区別して測定できるELISAキットを使って研究を進めている。

質問13) PYY の2つのサブタイプで何か違いがあるか？

(回答) 各 NPY 受容体に対する親和性が異なる。

質問14) この疾患において PYY の2つのサブタイプのどちらが多いか少ないのかが分かっているのか？

(回答) 今回の PYY の RIA の測定に使った抗体ではサブタイプを認識することはできませんが、食後の反応は PYY3-36 を反映しているものと考えている。

質問15) そのレセプターはどんなタイプの受容体か？

(回答) Gタンパク質共役7回膜貫通型の受容体であり、アデニル酸シクラーゼを阻害し、cyclic AMP 産生の抑制を起こすことで、シグナルを伝達している。

質問16) ghrelin と PYY の産生は違う細胞か？

(回答) グレリン産生細胞は、胃においてX/A-like 細胞と呼ばれていた細胞で、一方PYYは、消化管粘膜の内分泌細胞であるL細胞より放出される。

質問17) 食事で ghrelin と PYY を測っているが、一方、leptin はどうなっているのか？

(回答) 血中 leptin 値は摂食障害では低値を示し、また重症度と関連しているという報告もある。

質問18) Anorexia Nervosa と Bulimia Nervosa の背景は一緒なのか？

(回答) 摂食障害としての肥満恐怖、Body image の障害などは共通しているが、その背景は多面的な要素である。

質問19) 対象者は BMI が 20.0 となっているが、やせているのか？

(回答) BN 患者群では脂肪率が低く、標準体重であっても、やせに近い病態と考えている。

質問20) この研究の BN 患者の対象者の治療状況を教えてください。

(回答) 治療前の BN 患者を対象とした。

質問21) 漢方薬でグレリンが上がるものがあるが、その機序はどうか。

(回答) 漢方薬の六君子湯がグレリン分泌に関与しているという報告がある。構成生薬のひとつが、セロトニン 2B 受容体のアンタゴニストの作用を有しており、その機序でグレリンが上がるとされている。

質問22) このコントロール群はどのような対象者か？

(回答) BN 患者さんと同年代の精神疾患を患ったことがない、働いている健康者を対象にした。

質問23) PYY を治療薬として効果はあるのか？

(回答) 現在、PYY3-36の肥満治療薬としての治験がすすめられており、BN 患者に対する治療薬としての可能性もある。

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。