

1. 神経科学シリーズ

神経性食欲不振症の神経内分泌学的病態 (4)

芝崎 保

日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学分野

1. Neuroscience Series

Neuroendocrinological Pathophysiology of Anorexia Nervosa (4)

Tamotsu Shibasaki

Department of Physiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Most patients with anorexia nervosa are adolescent females. They are often exposed to extensive information about dieting, body shape, and food and are encouraged to diet to be thin. In addition, psychological stress born of coping with various adolescent issues seems to trigger anorexia nervosa. The present review discusses the neuroendocrinological pathophysiology of anorexia nervosa and new possible treatments for the disorder.

(日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 148-152)

Key words: anorexia nervosa, corticotropin-releasing factor, stress, ghrelin

1. はじめに

文化や社会の変遷は疾患の種類や患者数に変化を及ぼす。先進国の食文化や社会情勢は交通手段や情報伝達手段の進歩により容易に他国に広まるため、先進国に特有の疾患も同様に他国に広まっていく。神経性食欲不振症（拒食症）も文化や社会構造の影響を強く受けて、その患者数が増加する疾患の一つである。わが国ではすでに江戸時代の文献に本症と思われる病態の記述が認められているが、欧米先進国と同様に、近年その患者数は増加の一途にある。しかしながら、本症に対する有効な治療法は確立していない。神経性食欲不振症の病因、病態に関与する生物学的因子の解明とその成果に基づく新しい治療法の開発を目標に、ストレス伝達機構、ストレスの摂食行動への影響をもたら

す機序、摂食・エネルギー代謝調節機構、ストレス反応の性差についての検討を行ってきたので、その一端を紹介する。

2. 神経性食欲不振症とは

神経性食欲不振症では体型、体重に対する歪んだ認識が病態の中核をなすと考えられる。大部分が若い女性に発症し、不食、過食、嘔吐、隠れ喰いなどの食行動異常、やせ、活動性の亢進、女性では無月経等が主な症状として見られる。負けず嫌い、完璧主義の性格を有する人に発症しやすいといわれている。現代社会ではやせが女性の付加価値であるかのごとくやせを礼賛する情報が溢れ、女性はそれらに曝露され続けている。一方、現代の若者は困難に直面した際の問題解決能力を養う機会が少なく、精神的に自立し難い環境に

Correspondence to Tamotsu Shibasaki, Department of Physiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: t-shiba@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



図1 ラット視床下部室傍核のCRF様免疫活性

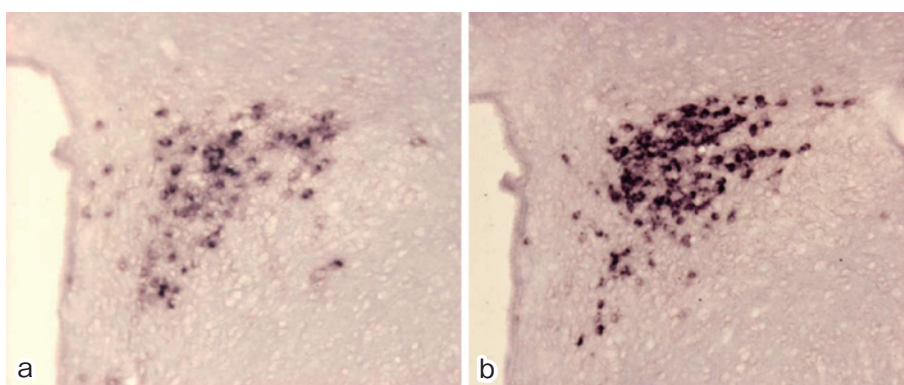


図2 ラット視床下部室傍核のCRF遺伝子発現のストレスによる増加 a 対照, b フットショック後

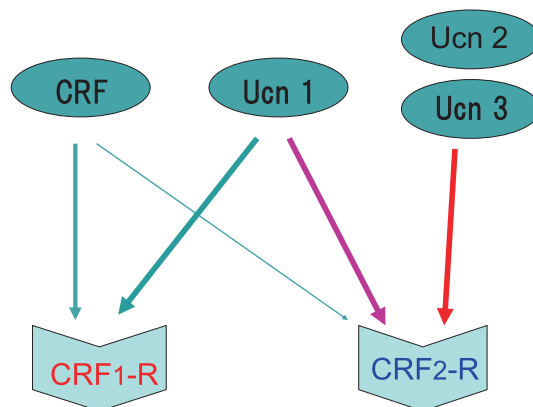


図3 CRFファミリーペプチドと受容体サブタイプとの関係

いる。このような個人レベルから社会環境に至るまでの中に本症の発症を促進する因子が存在している。勉学、受験、クラブ活動、家族や友人との人間関係の問題等に直面した際に上手な対処法がとれないための精神的ストレスが神経性食欲不振症の発症の引き金になることが多い。

3. 神経性食欲不振症の病態と CRF

視床下部神経ペプチドである corticotropin-releasing factor (CRF) はストレス下での内分泌系、自律神経系、行動、情動、免疫系などの変化の出現に関与している。例えば、ストレスによる下垂体からの

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌は視床下部室傍核の CRF の合成・分泌が亢進することが中心になって引き起こされる (図 1, 2). 著者は CRF の作用が明らかになるにつれ本ペプチドが本症の病態に強く関与していると考えてきた. なぜならラットへの CRF の脳室内投与は摂食行動の抑制, 運動活動量の増加, 覚醒の増加, 性腺抑制などの変化をもたらし, これらは神経性食欲不振症の主症状である不食, 活動性の亢進, 不眠, 無月経に類似しているからである. 実際, 本症の内分泌学的な検査にて, 血中コルチゾールの高値, 血中 ACTH の正常ないし高値, CRF 試験での ACTH, コルチゾールの無ないし低反応が認められ, 脳脊髄液中の CRF 濃度が上昇している. したがって CRF の過剰分泌が存在し, そのために CRF 試験に用いられる外因性の CRF に対する反応性が低下していると解釈される¹. そしてこの過剰分泌されている CRF により食欲不振, 活動性の亢進, 不眠, 無月経等の症状が出現すると考えられる. この CRF 過剰分泌をもたらす原因として精神的ストレスの存在が考えられる. 本症での CRF の過剰分泌の存在を著者らは最初に報告したが, その後米国 NIH のグループが同様な結果を報告し, さらに彼らは体重増加後に脳脊髄液中の CRF 濃度が正常化したことも報告している².

その後の研究の進展により CRF の受容体のサブタイプ (CRF1 型受容体, CRF2 型受容体) の存在, これら受容体に親和性を有する CRF ファミリーペプチドが次々に明らかにされてきた (図 3). CRF は CRF1 型受容体に対して強く結合し, CRF2 型受容体に弱い親和性を示す. CRF ファミリーペプチドとして発見された Urocortin (Ucn) 1 は CRF1 型受容体と CRF2 型受容体の両者に CRF より強い親和性を持って結合し, 特に後者のサブタイプに高い親和性を有する. その後に発見された Ucn 2 と Ucn 3 は CRF2 型受容体に特異的に結合する. これらのペプチドおよび受容体サブタイプの脳内分布パターンは異なることから, それぞれが異なった作用, 機能を持って個々の役割を担っていると推測される.

次に, このように神経性食欲不振症の病態に強く関与していると考えられている CRF が, 様々なストレス下の摂食行動の変化の出現に関与しているかどうか興味を持たれる. ラットを用いた実験で拘束ストレスやフットショックストレスが摂食量を減らすことが知られている. そこでそれらストレスによる摂食行動の抑制に CRF が関与しているかどうかの検討を行った. CRF1 型受容体特異的拮抗薬あるいは CRF2 型受

容体特異的拮抗薬のいずれかを拘束ストレス負荷前に脳室内投与されたラットでは拘束ストレスにより生じる摂食行動の抑制が減弱する³. コミュニケーションボックスを用いて負荷されたフットショックや心理ストレスによる摂食行動の抑制も同様に両受容体サブタイプの特異的拮抗薬により減弱されることが明らかになっている. これらの結果から, ストレスによる摂食行動の抑制には CRF1 型受容体および CRF2 型受容体の両者が関与していることが明らかになった. 興味あることに, CRF の脳室内投与による摂食行動の抑制は CRF1 型受容体拮抗薬では影響されずに CRF2 型受容体拮抗薬により阻止されることから, CRF は CRF2 型受容体を介して摂食行動を抑制すると考えられている. したがってストレス下ではストレスシグナルが摂食行動を調節するニューロンに伝達するまでの経路に CRF あるいは CRF ファミリーペプチドの中で CRF1 型受容体にも強い親和性を持つ Ucn 1 が CRF1 型受容体を介して作用する機構が介在すると考えられる.

それでは脳内のどの部位の CRF1 型受容体や CRF2 型受容体がストレス—摂食行動抑制経路に関与しているのだろうか? ストレスのシグナルは視床下部の摂食調節ニューロンに伝達されると考えられるが, 図 4 に示されたように, 外側中核, 扁桃核, 背側縫線核さらに境界条床核などもストレス, 不安やそれに伴う摂食行動の調節に関与していると考えられている. 現在, 当講座では, これらの部位の CRF 受容体の機能の役割について解析を進めており, 徐々にその役割が明らかになりつつある.

神経性食欲不振症は圧倒的に女性に多く発症する. これには上述のごとく社会的因子が関与していることは確実であるが, 神経生物学的因子の関与の機序の詳細は不明である. 摂食行動に性周期が影響を与えることからストレスと摂食行動との関係の研究は雄ラットを用いて行われてきた. そこで, 著者らは本症が女性に多く発症する神経生物学的機序を解明すべく, コミュニケーションボックスを用いてフットショックストレスと心理ストレスを負荷した後の摂食量を雌雄ラットで比較した⁴. その結果, フットショックストレスは雌雄ラット間に摂食量の差をもたらさなかったが, 心理ストレスは雌ラットで雄ラットに比べ有意に強い摂食抑制をもたらした. すなわち, 摂食行動において雌は雄に比べ心理ストレスの影響をより強く受けやすいことが明らかになった. この現象は血中エストラジオール濃度が最も高い発情前期でより明確であった. さらに両側卵巣摘除ラットではその抑制は雄ラッ

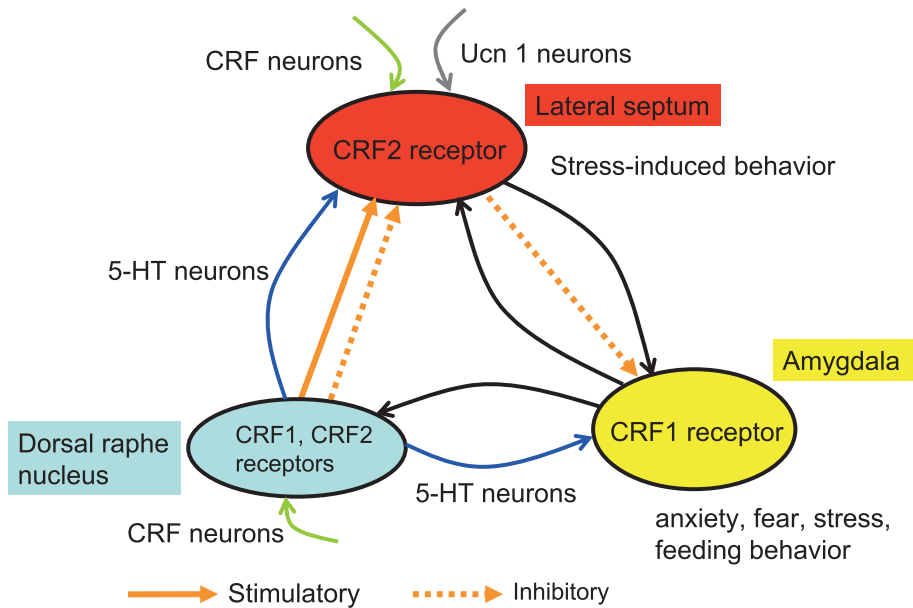


図4 ストレス下での摂食行動の調節に関与していると考えられている部位

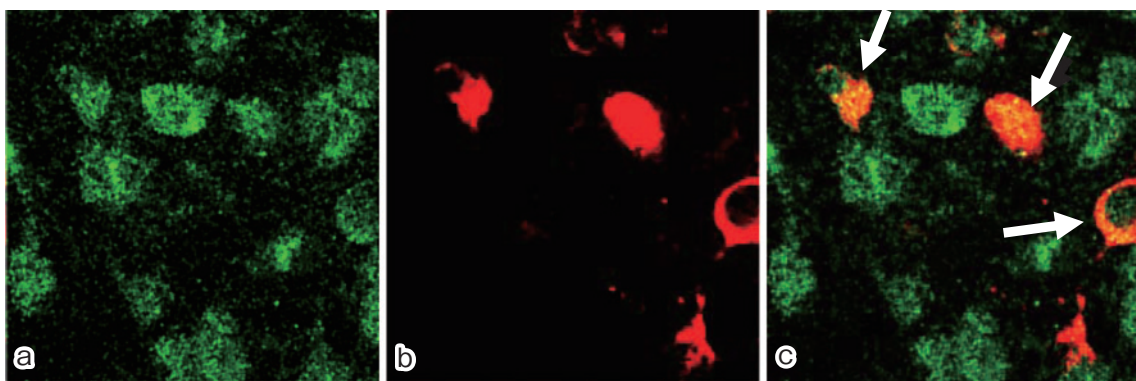


図5 ラット視床下部弓状核のGRHニューロンでのGHS-R発現 a GHS-R様免疫活性 b GRH様免疫活性 c 共存ニューロン

トと同じレベルになり、エストラジオールで補充すると心理ストレスの影響は正常雌ラットと同じレベルに戻ることも明らかになった。したがって、心理ストレスに雌ラットが敏感である機序にはエストラジオールが関与していると考えられる。すなわち、心理ストレスがその発症に関与していると考えられている神経性食欲不振症が女性に多く認められる神経生物学的機序には女性ホルモンが関与していると考えられる。なぜフットショックストレスによる摂食行動への影響には雌雄差がなく、心理ストレスが摂食行動において雌雄差を生じさせるのか、これもまた興味あるところである。現在この点についても私達の研究室で視床下部や扁桃体をターゲットに解析を行っており、両部位のストレスに対するCRF遺伝子発現に性差が存在するという結果を得ている。

CRF受容体の構造が明らかにされ、それらとCRFファミリーペプチドの作用との関係が明らかにされた結果、国内外の幾つかの製薬会社はCRF受容体の拮抗薬をうつや不安の治療薬に応用しようとしてその開発を試みている。前述のごとくCRFが神経性食欲不振症の病態に強く関与していることから、CRF受容体拮抗薬は本症の病態の中心に迫る治療薬としても使用されうると考えられる。治療薬として応用可能なCRF受容体拮抗薬は現時点ではいまだ開発されていないが、その完成が大いに期待される。

4. グレリンによる神経性食欲不振症の病態改善効果

エンケファリンの構造を基に成長ホルモン(GH)の分泌を促進する物質が合成され、growth hormone

secretagogue (GHS) と呼ばれている。この GHS は GH 分泌促進作用に加え摂食促進作用を有することを著者らは明らかにしている⁵。その後、GHS の受容体がクローニングされ、さらにその受容体に結合する内因性リガンドの解明が試みられていたが、その候補物質としてグレリンが日本人研究者らにより胃の抽出物中に発見された⁶。グレリンは主に視床下部弓状核に存在する growth hormone releasing hormone (GRH) ニューロンに発現する受容体 (GHS-R) (図 5) に作用して GRH の分泌を促進することにより GH 分泌促進作用を示すが、GHS と同様に摂食促進作用やさらに体脂肪燃焼抑制作用を有することが明らかにされた。著者らは GHS-R やグレリンの機能、作用を明らかにする目的で、視床下部弓状核の GRH ニューロンにドーパミンが共存することに着目し、ドーパミン合成酵素である tyrosine hydroxylase の遺伝子下流に GHS-R 遺伝子のアンチセンスを挿入した導入遺伝子を用いてトランスジェニックラットを作成した⁷。本ラットでは同週齢対照ラットと比較し、視床下部弓状核の GHS-R 発現が抑制されており、摂食量や体脂肪量が少ないことが認められた。さらに同雌ラットでは GH 分泌、IGF-1 の減少が認められている。これらの結果は、内因性グレリンが GH 分泌促進作用、摂食行動促進作用、体脂肪蓄積作用を有することを証明するものである。またその後の解析でグレリンは GRH ニューロンの GHS-R に作用して GRH の発現に促進的に作用していることも明らかになった⁸。グレリンは胃の蠕動運動を高めることも明らかにされている。

グレリンが摂食促進作用、胃の蠕動運動促進作用を有することから、グレリンの神経性食欲不振症の病態改善効果が期待される。実際、罹病期間が長く、なんとか治りたいという気持ちを持った入院中の本症例にグレリンを朝食前と夕食前に静脈内投与したところ空腹感が増し、摂食量が増すことが確認されている⁹。さらに退院後に体重増加が認められている。これらの結果から、グレリンの胃の蠕動運動促進作用により上腹部の不快感が消失し、摂食量が増し、それが契機となり摂食量の増加が維持されて体重増加につながったと考えられる。これらの結果はグレリンが本症の治療薬として使用されうる可能性を示すものと考えられ、今後の発展が期待できる。

5. まとめ

神経性食欲不振症の病態、それに強く関与すると考えられる CRF の受容体拮抗薬や摂食促進ペプチドであるグレリンの本症の治療薬としての可能性について述べた。

文 献

- Hotta M, Shibasaki T, Masuda A, Imaki T, Demura H, Ling N, Shizume K: The responses of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin-releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 319-324.
- Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH, Jimerson DC, Tomai TP, George PC, Gold PW: Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function, and intensity of depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 203-208.
- Sekino A, Ohata H, Mano-Otagiri A, Arai K, Shibasaki T: Both corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 are involved in stress-induced inhibition of food intake in rats. *Psychopharmacology* 2004; 176: 30-38.
- Kuriyama H, Shibasaki T: Sexual differentiation of the effects of emotional stress on food intake in rats. *Neuroscience* 2004; 124: 459-465.
- Okada K, Ishii S, Minami S, Sugihara H, Shibasaki T, Wakabayashi I: Intracerebroventricular administration of the growth hormone releasing peptide KP-102 increases food intake in free-feeding rats. *Endocrinology* 1996; 137: 5155-5188.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
- Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I: Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 2002; 109: 1429-1436.
- Mano-Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Yamauchi N, Shuto Y, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T: Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the Arc. *Endocrinology* 2006; 147: 4093-4103.
- 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業中枢性摂食異常症に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 神経性食欲不振症患者におけるグレリンの栄養状態の改善効果に関する第 II 相臨床試験の報告. 2007; 47-50.

(受付: 2008 年 3 月 14 日)

(受理: 2008 年 4 月 25 日)