

トピックス

摂食障害における消化管ペプチド —グレリンおよびPYYの病態生理学的意義に関する研究—

伊達 紫*¹, 児島 真哉*², 中里 雅光*¹

*¹宮崎大学医学部神経呼吸内分泌代謝学講座

*²鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会行動医学講座

はじめに

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、摂食異常症と呼ばれ、神経性食思不振症 (Anorexia Nervosa; AN) と神経性大食症 (Bulimia Nervosa; BN) に分類される。ANは異常なやせ願望によって食事を減らし、極度の体重減少と無月経を呈する。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、ANやBN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。本稿では、BN患者10名を対象に、摂食亢進ホルモン；グレリンと摂食抑制ホルモン；ペプチドYY(PYY)の食前後の血中濃度を測定し、BNの病態生理におけるグレリンおよびPYYの関与について検討する。

1. グレリンとPYY

グレリンはGHS-R(growth hormone secretagogue receptor: 成長ホルモン分泌促進因子受容体)の内因性リガン

ドとしてラットおよびヒトの胃から発見されたペプチドで¹⁾、成長ホルモン分泌促進作用に加え、強力な摂食亢進作用を持つ²⁾。ヒトやラットでのグレリン生合成および分泌は、空腹や低血糖などで刺激され、摂食やブドウ糖負荷で抑制される。健常人における血漿グレリン濃度の日内変動は、各食前に高値を示し、摂食後に速やかに低下する。これまで末梢で産生される摂食亢進物質は同定されておらず、グレリンは末梢で唯一の摂食亢進ホルモンと考えられる。

PYYはブタの小腸より単離されたペプチドで、ニューロペプチドYや隣ポリペプチドとともに1つのペプチドファミリーを形成している。PYYは、摂食により分泌が誘導され、ヒトでは食後30分から60分の間に血中濃度がピークに達し、徐々に基礎値に戻る。これまで複数のグループにより、PYYが摂食抑制に機能することが報告されてお

り^{3,4)}、欧米ではPYYの肥満・摂食障害患者を対象にした臨床研究が開始されている⁵⁾。

2. 迷走神経を介したグレリンおよびPYYの作用機構

迷走神経は、内臓感覚神経である求心線維および運動神経である遠心線維からなっているが、横隔膜下迷走神経の90%近くは求心線維で構成されている。これらの神経終末は、消化管粘膜および粘膜下に分布し、消化管の物理・化学的刺激や一部の消化管ホルモンによる情報を中枢に伝達している。最近の研究から、迷走神経遮断ラットでは、末梢投与したグレリンの摂食亢進作用あるいはPYYの摂食抑制作用がみられないこと、グレリン受容体やPYY受容体であるY2受容体が迷走神経末端に存在すること、グレリンやPYY投与により迷走神経求心線維の電気活動が抑制あるいは促進されることが明らかになった^{6,7)}。これらの知見は、迷走神経求心路が末梢グレリンやPYYの摂食調節作用に重要な役割を果たしていることを示している。

3. 神経性大食症(BN)でのグレリンおよびPYY

1) 対象および方法

「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版」の診断基準に適合した治療前

表1 BN患者および対照群(mean ± SEM)

	BN n=10	対照 n=12	P value*
年齢	24.7±1.5	24.8±0.8	0.93
体格指数(kg/m ²)	20.0±0.6	20.2±0.5	0.88
体脂肪率(%)	23.3±1.7	24.5±1.0	0.52
罹病期間(年)	4.8±1.1	—	—

*Student's t-test(BN群と対照群間)

表2 食事負荷でのグルコース, インスリン, グレリン, PYY反応(mean ± SEM)

	BN n=10	Control n=12	P value*
グレリン			
基礎値 (pmol/l)	260.5 ± 25.5	199.3 ± 18.4	0.04
Decremental AUC (pmol/l × 3時間)	-96.3 ± 26.8	-178.2 ± 25.7	0.04
PYY			
基礎値 (pmol/l)	14.6 ± 1.3	12.8 ± 1.1	0.30
Incremental AUC (pmol/l × 3時間)	9.2 ± 2.6	26.8 ± 3.2	<0.01
グルコース			
基礎値 (nmol/l)	4.6 ± 0.1	4.8 ± 0.9	0.16
Incremental AUC (pmol/l × 3時間)	1.9 ± 0.5	1.3 ± 0.6	0.50
インスリン			
基礎値 (pmol/l)	23.9 ± 3.3	41.7 ± 5.0	<0.01
Incremental AUC (pmol/l × 3時間)	422.5 ± 56.8	637.1 ± 62.1	0.02

*Student's t-test (BN群と対照群間)

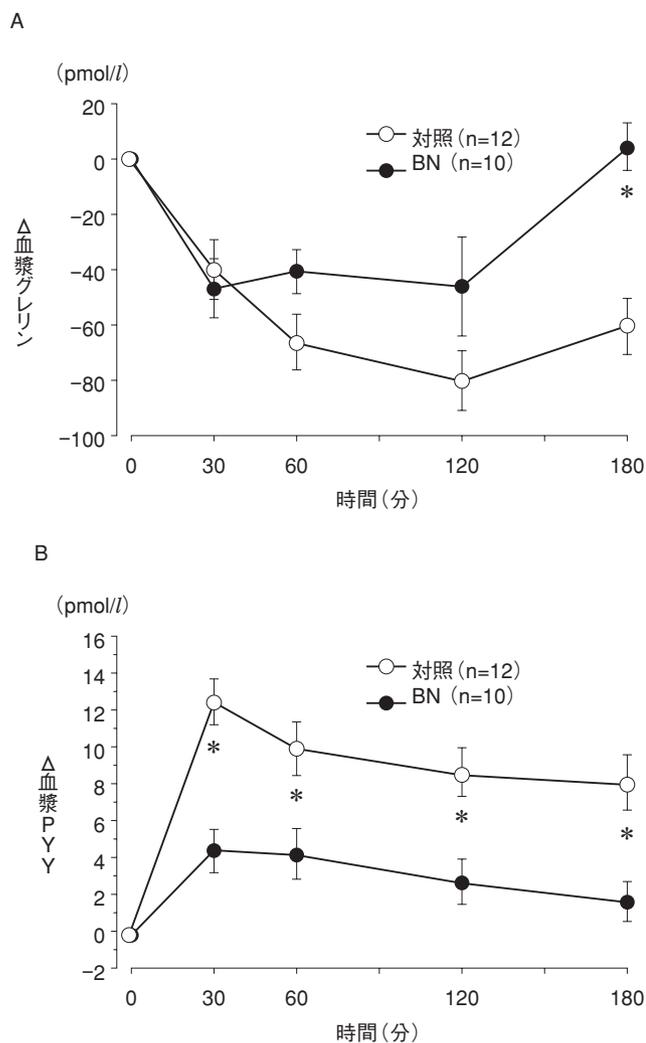


図 食事負荷による血中グレリン(A)およびPYY(B)の反応。

*p < 0.01 vs. コントロール

のBN患者10名(女性)と健常女性(対照)12名を対象とした(表1)。12時間絶食後、午前8時に、400kcalの朝食(パン90g, イチゴジャム13g, 牛乳200ml, 卵50g, 果物40g)を摂取してもらい、食前、食後30分、60分、120分、180分に採血を行った。血漿グレリンおよびPYYは高感度RIA, インスリンはEIA, グルコースは酸化酵素法を用いて測定した。このプロトコールは、鹿児島大学医学部附属病院臨床研究倫理委員会で承認された後、鹿児島大学医学部附属病院で施行された。また、対象者の研究への参加は、文書にて説明し同意を得た。

2) 結果

BN群のグレリン基礎値は、対照群に比べ有意に上昇していた(表2)⁸⁾。グレリン血中濃度は、BN群、対照群ともに食後速やかに低下したが、BN群は対照群に比べグレリン濃度の低下が明らかに鈍かった(表2, 図)。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(表2, 図)。BN群のインスリン基礎値は、対照群に比べ有意に低下していたが、グルコース値には差がなかった(表2)。また、BN群は対照群に比べ、食事による血中グルコースの反応には有意差を認めなかったが、インスリンの反応は低下していた。

おわりに

摂食行動が脳により制御されていることは、視床下部神経核の破壊実験や刺激実験を通じて古くから知られていたが、エネルギー収支と摂食行動に関する研究が飛躍的な進歩を遂げたのは、1995年の摂食抑制ホルモン；レプチンの発見以降である。本稿で取り上げたグレリンとPYYは、それぞれ2001年、2002年に摂食亢進や抑制に機能す

ることが報告され、その後、エネルギー代謝障害との関連および病態生理学的意義の解明が進められている。本研究により、BN患者では、食後の血中グレリン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、対照群に比べグレリン基礎値が有意に高いことも明らかになった。食物摂取後の血中グレリン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。本研究結果から、BN患者では、グレリンやPYYの分泌調節あるいはグレリンや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

ると考えられる。

文 献

- 1) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999, **402**: 656-660.
- 2) Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al.: A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001, **409**: 194-198.
- 3) Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al.: Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002, **418**: 650-654.
- 4) Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, et al.: Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003, **124**: 1325-1336.
- 5) Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al.: Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003, **349**: 941-948.
- 6) Koda S, Date Y, Murakami N, et al.: The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats. *Endocrinology* 2005, **146**: 2369-2375.
- 7) Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al.: The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002, **123**: 1120-1128.
- 8) Kojima S, Nakahara T, Nagai N, et al.: Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol* 2005, **62**: 74-78.

日本健康科学学会シンポジウム

日 時：平成19年1月27日(土) 13:10~17:00(受付開始 12:40~)

場 所：東京医科大学病院臨床講堂6階

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 TEL:03-3342-6111

問い合わせ先：日本健康科学学会シンポジウム事務局

〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3 (株)へるす出版事業部内

TEL:03-3384-8037, FAX:03-3380-8627

E-mail: health-sci@herusu-shuppan.co.jp

http://www.jshs.gr.jp