

神経性食欲不振症における グレリン、ネスファチン

Ghrelin and nesfatin in anorexia nervosa

* 浅川明弘・小木曾和磨・網谷東方・牛飼美晴
春田いずみ・小山健一郎・網谷真理恵・乾明夫

制限型の神経性食欲不振症 (AN-R) は重篤な疾患であり、その病態はいまだ完全にわかっていない。これまでに摂食調節ペプチドの血中濃度の異常が報告されている。グレリンは 28 アミノ酸からなるペプチドで、成長ホルモン放出促進因子受容体の内因性のリガンドとして、胃から同定された。ネスファチン -1 は nucleobindin-2 遺伝子によって合成される新規の 82 アミノ酸からなるペプチドで、摂食抑制ペプチドとして同定された。AN-R 患者において、血中のアシルグレリン、デスアシルグレリンは上昇、ネスファチン -1 は低下する。今後、摂食調節ペプチドの血中濃度の解明が進むことで、AN-R の新たな治療法の開発につながる可能性が考えられる。

キーワード：摂食障害、神経性食欲不振症、摂食調節ペプチド、グレリン、ネスファチン

Restricting type of anorexia nervosa (AN-R) is a serious disorder, and the pathology is incompletely understood. Abnormalities in blood concentration of feeding-regulatory peptides have been reported in AN-R. Ghrelin, a 28-amino acid peptide, was identified in the stomach as an endogenous ligand for growth-hormone secretagogue receptor. Nesfatin-1, a novel 82-amino-acid peptide, was recently identified as an anorexigenic peptide encoded by nucleobindin-2 gene. Plasma acyl ghrelin and des-acyl ghrelin levels are higher in AN-R. Plasma nesfatin-1 levels are lower in AN-R. In the future, increasing knowledge of blood concentration of feeding-regulatory peptides could lead to innovative new therapies for AN-R.

Key words : eating disorder, anorexia nervosa, feeding-regulatory peptide, ghrelin, nesfatin

*Akihiro Asakawa, Kazuma Ogiso, Haruka Amitani, Miharuru Ushikai,
Izumi Haruta, Ken-ichiro Koyama, Marie Amitani, Akio Inui

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会行動医学講座 心身内科学分野

Division of Psychosomatic Internal Medicine, Department of Social and Behavioral Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

1. はじめに

現在、神経性食欲不振症（AN:anorexia nervosa）は、先進国を中心に、肥満と同様に重要な社会問題になっている。治療方法の開発が切望されているにもかかわらず、その病態は未だ完全に解明されておらず、有効な治療法の開発の遅れから、難治性疾患に位置づけられている。神経性食欲不振症の病態は、現在のところ、環境、遺伝的要因を背景にし、個体レベルにおいては、1) 上位中枢における認知、2) 視床下部におけるペプチドを中心とした摂食調節、3) 摂食調節ペプチド受容体の感受性、4) 末梢からの摂食調節シグナルの伝達経路、5) 末梢からのペプチドを中心とした摂食調節シグナルのレベル、などにおける異常が複合しているものと考えられる。これまでに、様々な摂食調節ペプチドの血中レベルの異常が、神経性食欲不振症において報告されている。

2.1 神経性食欲不振症におけるグレリン

グレリンは、1999年にラットの胃において成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性のアゴニストとして同定されたペプチドで、28個のアミノ酸からなる¹⁾。3番目のセリンが脂肪酸によって修飾されたアシルグレリンと、脂肪酸の修飾のないデスアシルグレリンが存在している²⁾。主として胃のX/A様細胞で発現しており、その他十二指腸、小腸、大腸、肺、膵臓、腎臓、甲状腺、視床下部などにも発現が認められる。胃でのグレリンの発現・分泌は、絶食下で上昇する。アシルグレリンのシグナルは、求心性迷走神経線維を介して視床下部へ伝達され、視床下部の neuropeptide Y (NPY)、agouti-related protein (AGRP)、orexin などの摂食促進神経ペプチドの発現・分泌を増加

させ、食欲促進作用を示す³⁾。一方、デスアシルグレリンは、アシルグレリンの摂食促進、肝臓における糖新生、膵臓のインスリン抑制などの作用を、ブロックすることが報告されている⁴⁾。

絶食下における制限型神経性食欲不振症（AN-R）患者の血中のアシルグレリンとデスアシルグレリンの濃度は、健常者と比較して有意に高値を示す（表）⁵⁾。また、デスアシルグレリン／アシルグレリンが高く、治療の経過と共にデスアシルグレリンが減少し、アシルグレリンは上昇する。これらのことから、AN-R患者では、アシルグレリンの摂食促進作用がデスアシルグレリンによって抑制され食欲不振の一因となっている可能性が考えられる。

2.2 神経性食欲不振症におけるネスファチン

2006年に脂肪組織から396のアミノ酸からなるネスファチン/NUCB2が同定された⁶⁾。これまでにプロセッシングによりネスファチン-1,2,3の3つのフラグメントが報告されている。2009年には、胃においてもグレリン産生細胞と共存する形でネスファチン/NUCB2が存在していることが明らかとなった⁷⁾。脂肪組織や胃において発現・分泌されたネスファチン-1は血液脳関門を通過するとともに、迷走神経の求心路を介して視床下部へ作用し、摂食促進系のNPYを抑制し、摂食抑制系の proopiomelanocortin (POMC)、corticotropin-releasing factor (CRF)、oxytocin を駆動して摂食抑制作用を示す。

女性のAN-R患者7名（平均年齢19.3歳、平均BMI13.0）、及び健常者8名（平均年齢19.0歳、平均BMI21.6）を対象にした研究において、絶食下におけるAN-R患者の血中のネスファチン-1濃度は、健常者と比較して有意に低値を示すとともに、血中

	血中アシルグレリン濃度	血中デスアシルグレリン濃度	血中ネスファチン濃度
神経性食欲不振症	上昇	上昇	低下

表. 神経性食欲不振症（制限型）におけるグレリン、ネスファチンの血中濃度

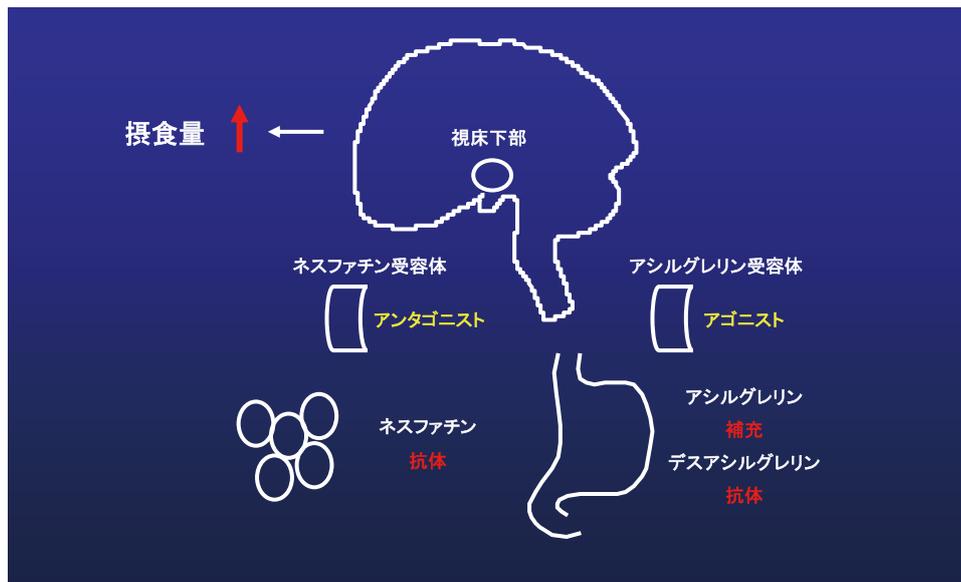


図. 神経性食欲不振症（制限型）の治療におけるグレリン、ネスファチンのターゲット

ネスファチン-1濃度とBMI値に正の相関が認められる(表)⁹⁾。これらのことから、栄養状態や飢餓への応答により、ネスファチン-1の血中濃度が変化している可能性が考えられる。

3. まとめ

AN-R患者において、血中のアシルグレリン、デスアシルグレリンは上昇、ネスファチン-1は低下する。アシルグレリンの補充、アシルグレリン受容体アゴニスト、デスアシルグレリン、ネスファチン-1に対する抗体、受容体のアンタゴニストなどが、AN-Rの治療の有用なターゲットになる可能性が考えられる(図)。今後、摂食障害の病態解明のためには、末梢からの摂食調節シグナルのみならず、心理社会的因子を背景に有する上位中枢における認知などの解析を含め、統合的にアプローチする必要があると考えられる。

[文献]

- 1) 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.
- 2) Chen CY, Asakawa A, Fujimiya M, Lee SD, Inui A: Ghrelin gene products and the regulation

of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 430-481.

- 3) Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al: Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-345.
- 4) Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, et al: Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides* 2008; 29: 2159-2168.
- 5) Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, et al: Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011; 32: 150-153.
- 6) Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al: Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712.
- 7) Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al: Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232-238.