[課程―２]

審査の結果の要旨

氏名　　森　屋　淳　子

本研究は神経性食欲不振症（Anorexia Nervosa; AN）女性患者におけるメラノコルチン関連ペプチドの役割を明らかにするため、横断研究と縦断研究を行ったものである。まず、AN 女性患者と健常女性を対象に、メラノコルチン関連ペプチドが AN において変化しているかどうかを横断的に検討し、次に、横断研究で差異のあった摂食関連ペプチドについて、AN 入院患者を対象に、治療前後におけるペプチド値の変化を縦断的に測定し、治療効果との関連を検討することで、下記の結果を得ている。

１．　AN 患者（18 名）(年齢、23.5±7.1 歳 ; body mass index (BMI) 14.2 ± 1.8 kg/m^2)と健常者（17 名）(年齢、25.8 ± 3.9 歳 ; BMI 20.2 ± 1.6 kg/m^2)を対象として、早朝空腹時採血を行い、MC 受容体に関連したホルモンである AGRP、α-MSH と leptin の血中濃度を ELISA 法を用いて測定した。その結果、AN 群では、Control 群に比べ、血漿 AGRP 値は有意に上昇 (148.0 ± 41.9 vs. 112.2 ± 19.6 pg/ml, $p < 0.01$)しており、血漿 leptin 値は有意に低下 (13.5 ± 7.3 vs. 92.1 ± 61.1 ng/ml, $p < 0.001$) していた。血漿 α-MSH 値は2群間で有意差が認められなかった。また、血漿 AGRP 値と血漿 leptin 値、血漿 AGRP 値と BMI は全体において有意な負の相関が認められた。AN における血漿 AGRP 値上昇のメカニズムは不明であるが、AN の低栄養状態からくる血漿 leptin の欠乏と関連があると推測された。

２．　AN 入院患者 11 名（制限型　9 名 ; むちゃ食い/排出型　2 名）（年齢 22.3 ± 7.1 歳）を対象に、一週間ごとに体組成、血漿 AGRP 値、血漿 leptin 値の変化を縦断的に調査した。その結果、治療の前後で、BMI（kg/m^2）は 14.1 ± 1.7 から 15.4 ± 1.7 へ有意に上昇した（$p < 0.01$）。体脂肪量（FM）(kg)は 3.4 ± 3.6 から 4.2 ± 3.5 へ有意に上昇し（$p < 0.05$）、除脂肪量 (kg) は 32.2 ± 3.8 から 33.7 ± 3.3 へ有意に上昇した ($p < 0.05$)。また、血漿 AGRP 値 (pg/ml)は 173.6 ± 94.0 から 133.6 ± 67.1 へと有意に低下し（$p < 0.01$）、血漿 leptin 値 (ng/ml)は 0.76 ± 0.98 から 1.77 ± 2.56 へと有意に上昇した ($p < 0.01$)。

３．　血漿 AGRP 値、血漿 leptin 値と BMI の変化について、マルチレベル解析を行ったところ、BMI と血漿 AGRP 値の変化には有意な負の関連（$F(1,53) = 30.1$, $p < 0.001$）があり 、BMI と血漿 leptin 値の変化には有意な正の関連（$F(1,53) = 10.2$, $p = 0.002$）が認められた。また、血漿 AGRP 値の変化と血漿 leptin 値の変化には有意な負の関連が認められた（$F(1,53) = 20.2$, $p < 0.001$）。血漿 AGRP 値の低下に関して、明らかな機序は不明

４．　安静時エネルギー消費量（REE）を測定したところ、治療の前後で REE（kcal/day）は 825.1 ± 151.8 から 948.7 ± 168.5 へと有意に増加 ($p < 0.05$)した。血漿 AGRP 値、血漿 leptin 値とREE の変化について、マルチレベル解析を行ったところ、REE の増加には血漿AGRP 値の低下 ($F(1,32) = 7.1$, $p < 0.05$)ならびに血漿 leptin 値の上昇（$F(1,32) = 10.8$, $p < 0.01$)が有意に関連していることが明らかとなった。また、AGRP と leptin は REE に対して独立して関連がある、すなわち AGRP は leptin の下流にある と考えられているが、leptin の影響を除外しても REE と関連があることが示された。

以上、本論文は、末梢の AGRP 値は AN において上昇しており、治療経過において BMI や leptin の変化とともに dynamic に変化していることを明らかにした。本研究は神経性食欲不振症における血漿 AGRP 値の変化を初めて示したものであり、今後、神経性食欲不振症の発症・維持要因の解明や治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。