京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	青 谷 大 介
論文題目	Functional magnetic resonance imaging analysis of food-related brain activity in patients with lipodystrophy undergoing leptin-replacement therapy (脂肪萎縮症におけるレプチン補充療法時の摂食関連脳神経活動に関する機能的磁気共鳴画像法を用いた解析)		

（論文内容の要旨）

レプチンは脂肪細胞より分泌されるホルモンであり、主に視床下部に発現する受容体に作用して食欲抑制や交感神経活動を介したエネルギー消費の亢進をもたらす。脂肪萎縮症では、脂肪組織が消失或いは減少することにより血中レプチン濃度が低下し、その結果、過食や糖脂質代謝異常を呈する。当教室ではこれまでに、脂肪萎縮症を対象にレプチン補充療法のトランスレーショナルリサーチを推進し、その有効性と安全性を報告してきた。しかし、脂肪萎縮症における過食の病態やレプチン治療の過食に対する効果については、未だ充分な検討がされていない。機能的磁気共鳴画像法(fMRI)は、ヒトにおける神経活動の解析に利用されている。本研究では、脂肪萎縮症における過食の病態およびレプチン補充治療の過食に対する効果を評価する事を目的に、fMRI を用いた解析を行った。脂肪萎縮症および年齢と男女比をマッチさせた健常者それぞれ 10 名を対象に、食欲刺激下に fMRI を施行した。食欲刺激は食物画像の提示により視覚的に与えた。被験者に食物画像あるいは非食物画像を提示し、全脳 MRI を持続的に撮影し、食物画像に対する反応から非食物画像に対する反応を subtraction する事により食物画像特異的な反応を測定した。この食物画像特異的反応に対し Region of Interest(ROI)解析を行った。ROI の対象領域は、摂食への関与が報告されている視床下部、眼窩前頭前野、扁桃体、海馬、島、側坐核、尾状核、被殻、淡蒼球とした。また、Visual Analogue Scale(VAS)を用いて食欲の定量化を試みた。fMRI、VAS はいずれも空腹時と食後に行った。脂肪萎縮症については、レプチン補充治療後にも同様の解析を行い、治療後の変化についても検討した。

健常者と脂肪萎縮症の比較：空腹時には患者と健常者いずれにおいても眼窩前頭前野、扁桃体、海馬、島、尾状核、被殻、淡蒼球で食欲刺激に対する有意な神経活動が認められた。食後の健常者では、これらの領域の多くで神経活動の抑制が認められたが、食後の患者では神経活動の抑制が減弱していた。健常者と患者の神経活動を直接比較した結果、空腹時には両者の差は殆んど認められなかったが、食後には扁桃体、島、側坐核、尾状核、被殻、淡蒼球において健常者よりも患者で神経活動が亢進していた。これと一致して、空腹時の VAS は両群で差を認めなかったが、食後の VAS は患者で有意に高値であり、患者では食後の満腹感が減弱しているものと考えられた。

脂肪萎縮症のレプチン治療前後での比較：食欲刺激に対する神経活動をレプチン治療の前後で比較すると、空腹時にはレプチン治療による変化は僅かであったが、食後には扁桃体、海馬、島、尾状核、被殻において治療により神経活動の抑制が認められた。これと一致して、空腹時には、治療による明らかな VAS の変化は認められなかったが、食後にはレプチン治療により VAS の有意な低下が認められ、レプチン治療によって食後の満腹感が増強したものと考えられた。

以上、脂肪萎縮症では主にレプチンの作用不足により、食後の摂食関連領域の脳神経活動の抑制が不十分となり、満腹感が減弱するものと推定された。またレプチンは扁桃体、海馬、島、尾状核、被殻などの神経活動を変化させて、食後の満腹感形成に関与していることが明らかとなった。本研究は、脂肪萎縮症における食欲亢進の病態およびレプチン治療の過食に対する効果を初めて明らかにした。

（論文審査の結果の要旨）

脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンは、摂食抑制やエネルギー消費の亢進をもたらすことが報告されている。脂肪萎縮症は、脂肪組織の消失による血中レプチン濃度の著明な減少と過食や糖脂質代謝異常などを呈する疾患であり、脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充治療の医師主導治験が進められている。

本研究では、ヒトの食欲制御におけるレプチンの意義を解明する目的で、健常者と脂肪萎縮症各 10 人を対象に、機能的磁気共鳴画像検査(fMRI)を用いて食欲刺激に対する神経活動を評価した。また同時に Visual Analog Scale(VAS)などを用いて食欲を定量化した。各検査はいずれも食前(空腹時)と食後に実施し、脂肪萎縮症では、レプチン補充治療後にも同様の検査を行った。

fMRI では、空腹時における食欲制御関連領域の神経活動は、健常者と脂肪萎縮症で明らかな差を認めなかった。健常者では食後の神経活動の抑制が認められたが、脂肪萎縮症ではこの抑制が減弱していた。VAS などでは、食前の空腹感に健常者と脂肪萎縮症で差が認められなかったが、食後の満腹感は脂肪萎縮症で低下していた。脂肪萎縮症における食後の神経活動の抑制の減弱と満腹感の低下は、レプチン補充治療により改善した。

以上の研究は、ヒトの食欲制御機構におけるレプチンの生理的意義の解明に貢献し、レプチンの臨床応用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 10 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降