

## グルココルチコイド産生阻害に着目した摂食障害の新規治療法の確立

酒本真次

岡山大学病院 精神科神経科

### 【研究の背景】

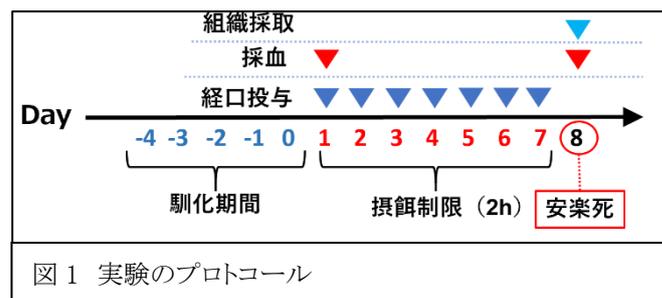
摂食障害は思春期を含む比較的若い年齢で発症し、日本での有病率は数%と報告されている。未治療も含めると更に高い有病率が推測され、厚生労働省の難治性疾患(難病)に指定されている。極度のやせ・低栄養による多臓器不全、脳萎縮などを来し、脳、身体ともに障害され致死率も高い疾患である。摂食障害の発症には心理的ストレスが関連しており、ストレスにより視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA axis)を介したグルココルチコイドの上昇がみられ、摂食障害患者においても上昇が多く報告されている(Boersma et al., 2016)。コルチゾールは末梢臓器において免疫細胞の惹起や炎症性サイトカインの増加などを引き起こし、抑うつや不安、摂食不良や多動などを引き起こすと報告されているが(Paszynska et al., 2016)、これらグルココルチコイドに着目した摂食障害の生物学的研究は乏しい。

### 【目 的】

現在の摂食障害治療は、経管栄養や点滴栄養による身体管理やストレスコーピングスキルの向上を目的とした認知行動療法など対症療法的な治療が中心である。一方、現在の薬物療法は科学的根拠のないまま、不安や抑うつなどの精神症状の改善や食欲増加作用を期待し、向精神薬が適応外使用されている現状がある。今回我々は、摂食障害モデルマウスに対し、グルココルチコイドの産生を阻害する薬剤を投与することで、摂食障害における心身両面での治療可能性を検討する。

### 【方 法】

摂食障害の動物モデルとして世界的に広く使用される activity-based anorexia (ABA) モデルマウス(Schalla and Stengel, 2019)を用いる。摂食障害患者は、体重が減少すればするほど更に運動量を増やし、痩せを更に惹起してしまう。ABA モデルはこの患者特性をマウスで反映させているのが特徴である。また今回実験に用いるグルココルチコイド産生阻害剤は、コルチゾンをコルチゾールに変換する酵素である  $11\beta$  HSD1 の部分阻害作用を持ち、抗うつ、抗不安、内臓脂肪型肥満における内臓脂肪量減少、メタボリックシンドロームの改善、及び認知機能低下抑制作用等が知られている。我々は既に拘束ストレスマウスモデルを用いた予備実験において、 $11\beta$  HSD1 阻害薬がグルココルチコイド上昇抑制、摂食量減少抑制および体重減少抑制作用を持つ結果を得ている。このことから、 $11\beta$  HSD1 阻害薬のストレス関連疾患としての摂食障害への有効性が期待されている。



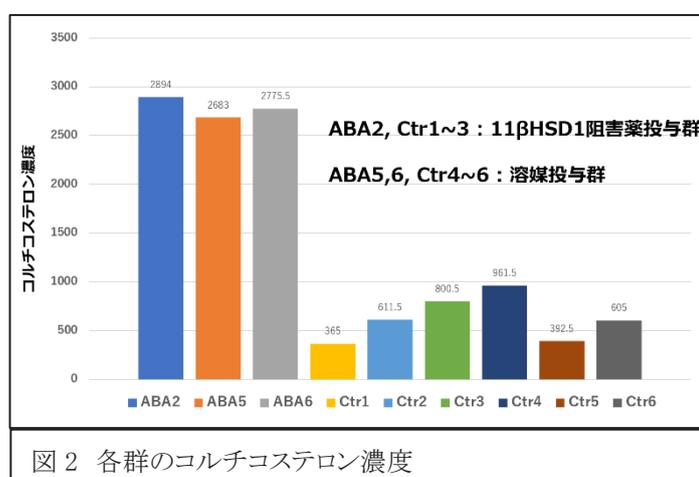
今回、11βHSD1 阻害薬又はプラセボを毎日経口投与し、ABA の期間のマウスの運動量、体重、摂食量の計測、血中グルココルチコイド濃度を測定し、治療薬の有効性を判定する。加えてマウスの脳組織を免疫染色し、低栄養による不可逆的な神経細胞やグリア細胞への影響、治療薬による改善も検討する。

具体的には、8週齢マウスを最初の5日間、自由摂餌・飲水下で飼育する(馴化)。実験開始日にABA(食事制限+運動)グループ、対象群に分ける。ABA群はRunning wheel software 付きのケージ、対象群は通常ケージで飼育しながら実験する。ABA群は毎日2時間、餌への接触を制限する。対象群はこの操作を行わない。両群に11βHSD1阻害薬/溶媒(コントロール)をABA期間の7日間経口投与を続ける。最終日、速やかに血液・組織採取を行う(図1)。

## 【結 果】

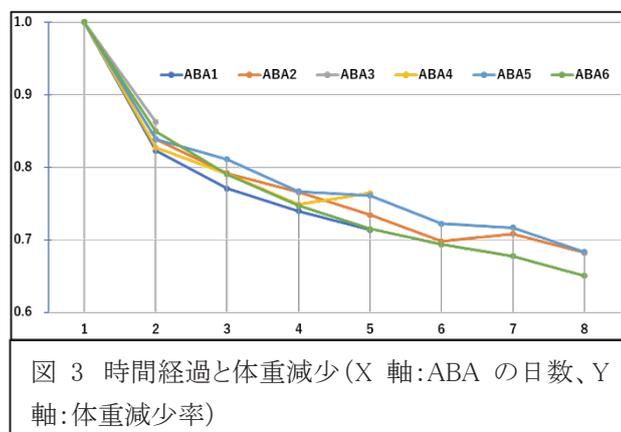
### 1. コルチコステロン濃度

ABA群において、コルチコステロン濃度の明らかな上昇を認めた。また、11βHSD1阻害薬投与群と溶媒投与群との間で明らかな差は見られなかった(図2)。



### 2. ABAモデル達成と体重減少

ABA6例において著明な体重減少がみられた。ABAモデル達成の基準とされる-25%にすべてのマウスが達した(図3)。ただ6例中3例が実験期間中に死亡した。投与薬剤ごとの比較で、体重減少率に差は見られなかった。



### 3. 運動量測定

溶媒投与群と比較し、11βHSD1 阻害薬投与群において、明らかな運動量の抑制を認めた(図 4)。ただ半数のマウスが死亡したため、統計学的な解析は行えていない。

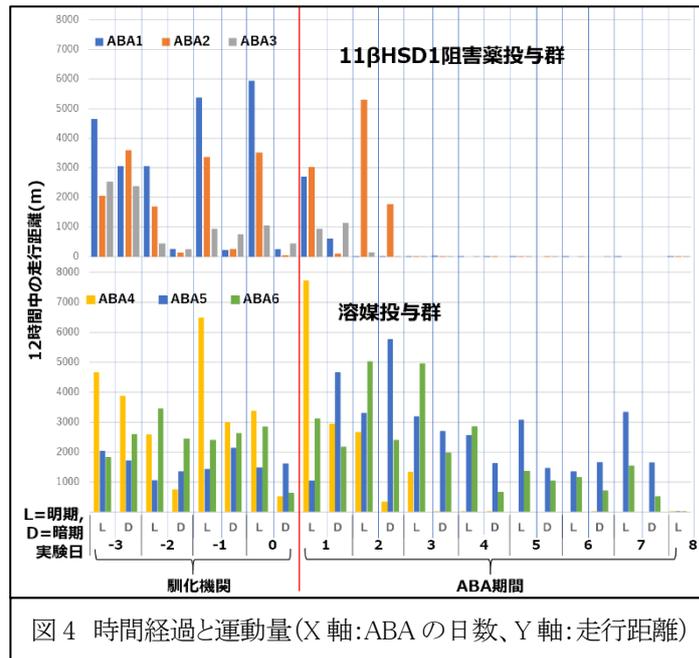


図 4 時間経過と運動量(X 軸:ABA の日数、Y 軸:走行距離)

### 【考 察】

まず過去の同プロトコルを用いた予備実験では、ABA マウスに死亡例は出なかったが、本コホートでは半数が死亡した。連日の経口投与がマウスに対してストレスを与えていた影響が考えられ、摂餌制限の時間の見直しなどを今後検討する。

結果 1 のコルチコステロン濃度において、ABA が明らかに血中コルチコステロン濃度を上げることが示された。また、11βHSD1 阻害薬投与群と溶媒投与群において ABA/コントロールともにコルチコステロン値に差がみられなかったが、サンプル採取が最終投与から 24 時間後であったため、サンプル採取のタイミングを調整することを今後検討する。

結果 2 の体重減少は 11βHSD1 阻害薬投与群と溶媒投与群において明らかな差は見られなかった。ただサンプル数が少なく、上記のプロトコル修正の上で、再度追加実験を行い検証する。

結果 3 では運動量の明らかな減少がみられ、過活動の抑制に作用することが示唆された。ただサンプル数が少なく解析が難しいため、これも上記のプロトコル修正の上で、再度追加実験を行い検証する。

また、保存した脳を用いての免疫染色も現在行っている。現在は、染色条件や部位、標的となる細胞の同定を進めている。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

摂食障害の罹患率は世界的に高く、難治で死亡率が高いにもかかわらず、根本的な治療薬はない。本研究は、ストレス関連疾患としての摂食障害について、HPA-axis を中心とした脳-末梢の炎症系に焦点を当て、摂食障害患者で多く報告されているグルココルチコイドの上昇を部分阻害薬を用いて調整することで、身体炎症・脳炎症・行動面など多角的に治療可能性を検討することが独創的な点である。今回 11βHSD1 阻害薬が ABA モデルにおいて多角的な面での治療効果を示すことができれば、HPA-axis に介入する世界初の根本的治療薬の開発可能性が開かれ、難治性かつ死亡率の高い摂食障害の患者・家族に対する大きな福音となるだろう。

【参考・引用文献】

1. Schalla MA, Stengel A. Activity Based Anorexia as an Animal Model for Anorexia Nervosa—A Systematic Review. *Front Nutr.* 2019 May 21;6:69.
2. Boersma GJ, Treesukosol Y, Corder ZA, Kastelein A, Choi P, Moran TH, Tamashiro KL. Exposure to activity-based anorexia impairs contextual learning in weight-restored rats without affecting spatial learning, taste, anxiety, or dietary-fat preference. *Int J Eat Disord.* 2016 Feb;49(2):167–79.
3. Scharner S, Stengel A. Animal Models for Anorexia Nervosa—A Systematic Review. *Front Hum Neurosci.* 2021 Jan 20;14:596381.