

氏名(本籍)	むら 村	まつ 松	たけし 壮	(島根県)
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第2947号			
学位授与年月日	平成14年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	医学研究科			
学位論文題目	慢性閉塞性肺疾患患者における低体重と血漿オレキシンAの関連についての研究			
主査	筑波大学教授	医学博士	豊岡秀訓	
副査	筑波大学教授	医学博士	奥田諭吉	
副査	筑波大学助教授	医学博士	玉岡晃	
副査	筑波大学講師	博士(医学)	山本達生	

## 論文の内容の要旨

### (目的)

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) の患者はしばしば低栄養から来る低体重を来す。低体重はCOPD患者のADLやQOLの低下及び予後悪化の因子であり、臨床的に重要な問題であるがその機序の解明は進んでいない。オレキシンは食欲亢進作用を持つ神経ペプチドの一つとして1998年に初めて報告された。本研究ではCOPD患者の低体重にこのオレキシンが関与している可能性を考え、まず健常者を対象に血漿オレキシンレベルに影響を与える因子を検討した。その上でCOPD患者および健常者を対象として血漿オレキシンレベルを測定し、対照との比較および体格との関連を検討した。

### (対象と方法)

健常者としては幅広い年齢のボランティア82名(男性55名、女性27名)を対象とした。COPD患者は筑波大学呼吸器内科外来受診中の病状が安定している20名(全員男性)を対象とした。COP患者と年齢を合致させた男性健常者10名を対照グループとした。対象者から空腹時採血を行い、RIA法にて血漿オレキシンAレベルを測定した。COPD患者及びその対照群においては電気伝導法にて体脂肪量と除脂肪体重を測定した。患者は正常体重患者(BMI 20kg/m<sup>2</sup>以上)と低体重患者(BMI 20kg/m<sup>2</sup>未満)とに分けた。

### (結果)

(健常者での検討) オレキシンAは男女共に高齢群(60歳以上)が若年群(40歳未満)と比較して高値だった。年齢及びBMIを独立変数とした重回帰分析ではBMIは独立したオレキシンAの説明因子ではなく、年齢のみがオレキシンAの独立した説明因子であった。年齢はオレキシンAと正の相関を示した。

(COPD患者での検討) 血漿オレキシンAレベルは対照群が最も高く、低体重患者が最も低値であった。COPD患者において血漿オレキシンAレベルはBMI、体脂肪量と有意に相関していた。一方除脂肪体重とオレキシンAとの間には有意な相関は見られなかった。COPD患者においてBMI、体脂肪量、除脂肪体重、血漿オレキシンAいずれも1秒量(%予測値)と相関しなかった。

#### (考察)

(健常者での検討) BMIは独立してオレキシンAの変動を説明することは出来ないという結果は他の報告と同様の結果である。オレキシンは短期の食欲調節には関与しているがエネルギー摂取の長期的調節に関与していないという報告があり、そのため健常者では体格との相関が見られなかった可能性がある。高齢者が若年者と比べ血漿オレキシンAが高値であった理由として、加齢に伴うオレキシン感受性の低下が考えられる。また、加齢に伴いレプチンレベルが低下する、あるいはレプチン感受性が低下するという報告があり、レプチンによる抑制制御を受けているオレキシンがそのために増加している、という可能性が考えられる。

(COPD患者での検討) 今回の結果はオレキシンAはCOPD患者の低体重に関与している可能性を示唆する。除脂肪体重とオレキシンAは相関しなかったことから、オレキシンAは体脂肪の調節を通じてCOPD患者の体格に影響を与えることを示唆している。そのメカニズムは明らかでないが、体脂肪量調節に重要な役割を持っているレプチンがCOPD患者の低体重と関連するという報告があり、COPD患者の低体重はレプチンとオレキシンAとの相互作用を反映したものである可能性がある。

健常人においては体格と血漿オレキシンAとの間に関連が見られなかったが、COPD患者では関連が見られた。その原因として1) COPD患者においては急性憎悪期など食事の経口摂取が著しく減少している状況においてもオレキシンAが反応性の上昇をしないため低栄養状態が憎悪することから体格の変化に関与する、2) COPD患者では他のエネルギー調節因子の代償機能不全からオレキシンAが体格の変化に関与する状況を来している、3) COPD患者の低体重の原因が主にサイトカインやレプチンなどオレキシン分泌に影響する他の因子の変化にあり、オレキシンAの低下はその反映にすぎない、などの可能性が考えられる。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では食欲亢進作用を持つ神経ペプチドの一つとして最近注目されているオレキシンの、COPD患者の低体重における関与について検討したものである。健常人において血漿オレキシンAレベルは加齢に伴い上昇するが体格と相関なく、COPD患者においては血漿オレキシンAレベルは低体重患者において正常体重患者と比較して低値であり、またCOPD患者の体格(BMI及び体脂肪量)と相関していた。これらの結果から著者はオレキシンAはCOPD患者における低栄養、低体重に関与している可能性があると結論した。オレキシンは最近注目された神経ペプチドの一つであり、COPD患者における検討は例のないものである。本研究はCOPD患者の病態におけるオレキシンの関与について新しい見解を示したものとして高く評価される。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。