

- Yuki M, Ono M, Kinoshita Y. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with *Helicobacter pylori* infection in a Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 96: 1946, 2001.
- 16) Watanabe M, Uchida Y, Sato S, Moritani M, Hamamoto S, Mishiro T, Akagi S, Kinoshita Y, Kohge N. Report of a case showing a recovery from liver cirrhosis to chronic hepatitis, type C, after glycyrrhizin injection for two years and a sustained response by the following interferon therapy. *Am. J. Gastroenterol*. 96: 1947-1949, 2001.
- 17) Adachi K, Ishihara S, Hashimoto T, Hirakawa K, Ishimura N, Niigaki M, Kaji T, Kawamura A, Sato H, Fujishiro H, Hattori S, Watanabe M, Kinoshita Y. Efficacy of ecabot sodium for *Helicobacter pylori* eradication triple therapy in comparison with a lansoprazole-based regimen. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*. 15: 1187-1191, 2001.
- 18) Rumi MAK, Sato H, Ishihara S, Kawamura K, Hamamoto S, Kazumori H, Okuyama T, Fukuda R, Nagasue N, Kinoshita Y. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand induced growth inhibition of human hepatocellular carcinoma. *British J Cancer*. 84: 1640-1647, 2001.
- 19) Fukuda R, Ishimura N, Hamamoto S, Moritani M, Uchida Y, Ishihara S, Akagi S, Watanabe M, Kinoshita Y. Co-infection by serologically-silent hepatitis B virus may contribute to poor interferon response in patients with chronic hepatitis C by down-regulation of type-1 interferon receptor gene expression in the liver. *J Med Virol*. 63: 220-227, 2001.
- 20) Watanabe M, Kohge N, Akagi S, Uchida Y, Sato S, Kinoshita Y. Congenital anomalies, in a child born from a mother with interferon-treated chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 96:1668-1669, 2001.
- 21) Ishihara S, Okuyama T, Ishimura N, Ono M, Hashimoto T, Kazumori H, Kaji T, Sato H, Fujishiro H, Adachi K, Fukuda R, Kinoshita Y. Intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during short-term omeprazole therapy : study using Carnoy's fixation and immunohistochemistry for detection of bacteria. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 15: 1485-1491, 2001.
- 22) Kazumori H, Hashimoto T, Akagi S, Adachi K, Watanabe M, Kinoshita Y. Sclerosing cholangitis and systemic lymphadenopathy. *J Gastroenterol* 36:429-432, 2001.
- 23) Moriyama N, Ishihara S, Hirose M, Watanabe S, Sato N, Kinoshita Y. E-cadherin is essential for gastric epithelial restitution in vitro: a study using the normal rat gastric mucosal cell line, RGM1. *J Lab Clin Med*. 138: 236-242, 2001.
- 24) Adachi K, Suetsugu H, Moriyama N, Kazumori H, Kawamura A, Fujishiro H, Sato H, Okuyama T, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Influence of *Helicobacter pylori* infection and cetaxate on gastric mucosal blood flow during healing of endoscopic mucosal resection-induced ulcers. *J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1211-1216, 2001.
- 25) Adachi K, Fujishiro H, Katsube T, Yuki M, Ono M, Kawamura A, Rumi MAK, Watanabe M, Kinoshita Y. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 16: 1191-1196, 2001.
- 26) Fujishiro H, Adachi K, Kawamura A, Katsube T, Ono M, Yuki M, Amano K, Ishihara S, Kinoshita Y. Influence of *Helicobacter pylori* infection on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese patients. *J. Gastroenterol Hepatol*. 16: 1217-1221, 2001.
- 27) Moritani M, Watanabe M, Akagi S, Uchida Y, Hamamoto S, Kinoshita Y. Age-related indications and complications after diagnostic laparoscopy. *Am J Gastroenterol*. 96: 1941-1943, 2001.
- 28) Hashimoto T, Adachi K, Ishimura N,

- Hirakawa K, Katsube T, Kurotani A, Hattori S, Kinoshita Y. Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy –a comparative study with butyl scopolamine bromide. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 16: 111-118, 2002.
- 29) Adachi K, Ono M, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Kinoshita Y. Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 16: 297-301, 2002.
- 30) Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y. Time course changes of ECL cell markers in acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *Alimentary pharmacology and Therapeutics* 16(suppl 2): 1-10, 2002.
- 31) Endo H, Ashizawa N, Niigaki M, Hamamoto N, Niigaki M, Kaji T, Katsube T, Watanabe M, Naora H, Otani H, Kinoshita Y. Fine reconstruction of the pancreatic ductular system at the onset of pancreatitis. *Histol Histopathol* 17: 107-112, 2002.
- 32) Sato H, Fujishiro H, Rumi MAK, Kinoshita Y, Niigaki M, Kohge N, Imaoka T. Successful endoscopic injection sclerotherapy for duodenal varices. *J. Gastroenterology* 37: 143-144, 2002.
- 33) Adachi K, Katsube T, Kawamura A, Kinoshita Y. Nocturnal gastric acid breakthrough and *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Function Regulation and Disturbances* 19: 47-56, 2002.
- 34) Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MAK, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. (in press)
- 35) Okuyama T, Noda T, Yoshida M, Adachi K, Watanabe M, Kazumori H, Sato H, Ishihara S, Kinoshita Y. A novel duodenal elevated lesion mimicking intraluminal duodenal protrusion. *Gastrointestinal Endoscopy*. (in press)
- 36) Kawashima K, Ishihara S, Rumi MAK, Moriyama N, Kazumori H, Suetsugu H, Sato H, Fukuda R, Adachi K, Shibata M, Onodera S, Chiba T, Kinoshita Y. Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa. *Peptides*. (in press)
- 37) Kijima I, Nakagawa M, Shintani M, Nakano A, Kinoshita Y, Harada T, Watanabe M. The distribution of endocrine cells in surgically resected stomach. *J Gastroenterology*. (in press)
- 38) Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, Adachi K, Watanabe M, Nakao M, Kinoshita Y. Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and mucosal inflammation. *J. Lab. Clin. Med.* (in press)
- 39) Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima K, Hamamoto N, Moritani M, Rumi MAK, Ishihara S, Adachi K, Kawauchi H, Kinoshita Y. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and *H. pylori* infection. *Internal Medicine*. (in press)
- 40) Yuki M, Adachi K, Miyaoka Y, Yoshino N, Fujishiro H, Uchida Y, Ono M, Kinoshita Y. Is computerized bowel sound auscultation system useful for the detection of increased bowel motility? *Am J. Gastroenterol.* (in press)
- 41) Rumi MAK, Sato H, Ishihara S, Ortega C, Kadowaki Y, Kinoshita Y. Growth inhibition of esophageal squamous carcinoma cells by peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands. *J. Lab. Clin Med.* (in press)
- 42) Adachi K, Kawamura A, Ono M, Masuzaki K, Takashima T, Yuki M, Fujishiro H, Ishihara S, Kinoshita Y. Comparative evaluation of urine-based and other minimally invasive methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterology*. (in press)
- 43) Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, Kinoshita Y. Localization of Reg receptor in rat fundic mucosa. *J. Lab. Clin. Med.* (in press)

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
分担研究報告書

高齢者における腸管粘膜防御機構の解析
—粘膜細胞を有する諸臓器における腸管上皮細胞 IgGFc レセプターの局在

日比紀文（慶応義塾大学医学部内科 教授）

研究要旨

高齢者における腸管粘膜の防御機構に重要な役割を担っていると予想される IgGFc 結合蛋白の局在と特徴を主として免疫組織学的検討により解析した。

A. 研究目的

生体内の粘膜表面から侵入しかけた抗原を効果的に排除する機能を有すると考えられる IgGFc 結合蛋白（FcBP, Fc binding protein）の、腸管粘膜ならびに全身のムチン産生細胞を有する諸臓器での局在を、免疫能の低下傾向にある高齢者において解析する。

B. 研究方法

1) 材料

文書により同意の得られた症例より、生体内におけるムチン産生細胞を有する胃、小腸、大腸、胆嚢、胆嚢管、胆管、気管支、顎下腺、眼球結膜ならびに子宮頸部の組織ならびに粘液を経内視鏡的あるいは手術標本より採取し、以下の実験に供した。

2) 免疫組織学的検討

上記組織より新鮮凍結切片を作製

し、我々の研究室において樹立した FcBP に対するモノクローナル抗体（K9）ならびにコントロール抗体として標識された抗 IgG 抗体を用いて、免疫組織染色を行った。

3) 粘液中の FcBP 結合能

大腸粘液、胃液、胆汁、鼻粘液、唾液、喀痰ならびに涙液を用いて、FcBP の結合能を前述のモノクローナル抗体を用いて immunodotblot ならびに immunoprecipitation 法により解析した。

C. 研究結果

1) 免疫組織学的検討

モノクローナル抗体を用いた組織学的解析の結果、FcBP は大腸、小腸、胆嚢、胆嚢管、胆管、気管支、顎下腺ならびに子宮頸部の粘液産生細胞に発現していたが、眼球結膜においては FcBP の発現は認められなかった。胃粘膜組織における検討では、腸上皮化

生に隣接した肉眼的正常胃粘膜においては HRP 標識 IgG とは反応せず、K9 には弱陽性に染色される症例も一部に認められた。これとは対照的に、慢性胃炎における杯細胞様に分化した腸上皮化生をともなうムチン産生細胞においては、HRP-IgG、K9 とともに全ての症例において強く染色された。さらにこの染色性は、腸上皮化生分類における完全型、不完全型いずれの場合においても同様であり、両者間に明らかな差は認められなかった。

2) immunodotblot 法による粘液中の FcBP の検出

大腸粘液、胆汁、鼻粘液、唾液ならびに喀痰は K9 と明らかに結合したが、涙液とは反応がみられなかった。胃液においては pH 依存性であり、pH 6 以上の胃液においては陽性であり、3 以下になると反応が認められないことが明らかとなった。

4) immunoprecipitation ならびに immunodotblot 法による FcBP の結合能の解析

大腸粘液においては、還元下の条件で約 70-80 kD に immunoprecipitate されるバンドが認められ、これが active FcBP と考えられ、normal mouse IgG の検討においては同様のバンドは認められなかった。鼻粘液、喀痰ならびに胆汁での検討でも同様に IgG 結合能を有し、FcBP と同じ分子量に反応する

バンドを検出した。Preliminary ではあるがこの結合能は加齢にともない徐々にではあるが低下傾向を示した。

D. 考察

腸粘液は腸の杯細胞から分泌され腸粘膜を覆う粘液層を形成することで種々の有害な外来の刺激から腸上皮細胞を保護しているとされ、生体防御機構における最前線のバリエーとして重要な役割を演じているとされているが、この粘液が腸管免疫 (IgG) に関与しているという報告はなく、免疫能の低下しつつある高齢者においてはこのバリエー機能が十分に働いていない可能性が考えられる。我々はヒト腸管の杯細胞粘液中に IgG の Fc 部分に対する Binding Protein (FcBP) が存在することを発見した。この FcBP は杯細胞の粗面小胞体で生産され粘液とともに腸管腔中に放出され腸粘膜の表面を覆うことを明らかにした。これらのことから FcBP は、たとえば急性または慢性の腸炎などにより、腸粘膜から IgG が漏れでる様な状態での腸管免疫に関与している可能性が示唆されるがいまだ明らかではない。

今回の検討においては FcBP の活性と局在を免疫学的に検討した。まず、FcBP は大腸、胆管、気管支、子宮頸部などほとんどのムチン産生細胞には発現するも、眼球結膜においては発現せず、各種粘液中の FcBP 結合能の

解析においても涙液とは結合能を有しなかった点については、眼球結膜のみが胎生学的に内胚葉であり、他の呼吸器あるいは消化管粘膜上皮は外胚葉である違いによる可能性が考えられる。さらにこの結合能が加齢に伴い低下傾向を示した点は非常に興味深く、加齢による免疫能の低下が FcBP の機能低下に伴って惹起されている可能性も示唆される。

胃粘膜の検討では、肉眼的正常胃粘膜組織においては、K9 に微弱に反応する症例も認められたが HRP-IgG とは反応せず、これは胃における強酸の環境による FcBP 結合部位の変性あるいはその結合能の障害によってもらされたものであると推測された。Immunodotblot 法による解析で、pH6 以上の条件が FcBP の検出に必要であったことがその裏付けになる。最近、ムチン蛋白の発現が腸上皮化生の違いならびに *Helicobacter pylori* (HP) 感染によっても変化することが明らかとなっている。今回は HP 感染の有無による胃粘膜における FcBP の検討はできなかったが、腸上皮化生に隣接した肉眼的正常胃粘膜において HRP-IgG は反応せず、FcBP は一部に弱陽性の染色性を示した点を考慮すると、酸や HP 感染など胃内環境の差により FcBP の発現も異なってくるものと考えられ、この問題に関しては

さらなる検討が必要であろう。

E. 結論

FcBP は全身のムチン産生細胞を有する諸臓器に広く発現し、その粘液中において結合能を保っており、消化管のみならず外界とのバリアー機能を持つ全身の粘膜組織において防御機能を発揮していることが考えられた。さらにその結合能が加齢に伴い徐々に低下傾向を示したことは、高齢者における免疫能の低下や易感染性の原因の一つと考えられ、本蛋白のさらなる機能解明は高齢者における健康維持にも極めて重要であると予想される。

F. 健康危険情報

今回の検討においては遺伝子解析は全く行っておらず、また検体採取にあたっては十分なインフォームドコンセントを得ており、倫理面での問題は特にないと考えられる。

G. 研究発表

a) 論文発表

1. Toda K, Kumagai N, Tsuchimoto K, Inagaki H, Suzuki T, Oishi T, Atsukawa K, Saito H, Morizane T, Hibi T, Ishii H: Induction of hepatic stellate cell proliferation by LPS-stimulated peripheral blood mononuclear cells from patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 35:214-20, 2000

2. Kanauchi O, Araki Y, Andoh A, Iwanaga T, Maeda N, Mitsuyama K,

- Bamba T, Hibi T: Effect of germinated barley foodstuff administration on mineral utilization in rodents. *J Gastroenterol* 35:188-94, 2000
3. Inoue N, Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T, Iwao Y, Ishii H, and Hibi T: Restricted VH gene usage in lamina propria B cells that produced anticolon antibody from patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 121 : 15-23 , 2001
 4. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Soto T, Hibi T : Interleukin-18 and Crohn's Disease. *Digestion* 63 (suppl 1) : 37-42, 2001
 5. Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Sato T, Yamazaki M, Okamoto S, Ishii H, Totsuka T, Iiyama R, Okamoto R, Ikeda M, Kurimoto M, Takeda K, Akira S, Hibi T: Macrophage-derived IL-18-mediated intestinal inflammation in the murine model of Crohn's disease. *Gastroenterology* 121:875-88, 2001
 6. Kobayashi K, Yagasaki M, Harada N, Chichibu K, Hibi T, Yoshida T, Brown WR, Morikawa M: Detection of Fcγ binding protein antigen in human sera and its relation with autoimmune diseases. *Immunol Lett* 79: 229-35, 2001
 7. Naganuma M, Iwao Y, Ogata H, Inoue N, Funakoshi S, Yamamoto S, Nakamura Y, Ishii H, Hibi T: Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 7 : 221-5, 2001
 8. Asakura H, Yao T, Matsui T, Koganei K, Fukushima T, Takazoe M, Hobara R, Nakano H, Okamura S, Matsueda K, Kashida H, Makiyama K, Hiwatashi N, Kashiwagi K, Hibi T: Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (Infliximab) to tumor necrosis factor-alpha for Crohn's disease in Japan: evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol* 16: 763-9, 2001
 9. Nakano M, Aoki K, Matsumoto N, Ohnami S, Hatanaka K, Hibi T, Terada M, Yoshida T: Suppression of colorectal cancer growth using an adenovirus vector expressing an antisense K-ras RNA. *Mol Ther* 3:491-9, 2001
 10. Naganuma M, Iizuka B, Torii A, Ogihara T, Kawamura Y, Ichinose M, Kojima Y, Hibi T: Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 96:1123-6, 2001
 11. Kanauchi O, Iwanaga T, Andoh A,

Araki Y, Nakamura T, Mitsuyama K, Suzuki A, Hibi T, Bamba T: Dietary fiber fraction of germinated barley foodstuff attenuated mucosal damage and diarrhea, and accelerated the repair of the colonic mucosa in an experimental colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 16:160-8, 2001
12, Kobayashi K, Ogata H, Morikawa M, Iijima S, Harada N, Yoshida T, Brown WR, Inoue N, Hamada Y, Ishii H, Watanabe M, Hibi T: Distribution and partial characterization of IgG Fc binding protein in various mucin-producing cells and body fluids. *Gut* 2002, in press

b) 学会発表

1. Ezaki T, Watanabe M, Funakoshi Z, Naganuma M, Azuma A, Ogata H, Ishii H, Mukai M, Inoue N, Iwao Y and Hibi T: Deletion mapping on chromosome 6 in colorectal cancer associated with ulcerative colitis. 2001.5.23 Digestive Disease Week 2001

2. Funakoshi S, Nakano M, Azuma T, Koike Y, Takagi H, Ezaki T, Naganuma M, Ogata H, Ishii H, Inoue N, Iwao Y and Hibi T: Activation of Rac1 in human colon cancer promotes metastatic colon cancer migration. 2001.5.20 Digestive Disease Week 2001

3. Kanai T, Okazawa O, Nakamura K, Kurimoto M, Hibi T, Sakae M, Totsuka T, Ishikura T, Nomura T, Ishii K, Yamazaki M, Watanabe M: IL-18 is produced by

human intestinal epithelial cells and enhances intraepithelial lymphocyte proliferation synergistically with IL-2, IL-7, and IL-15. 2001.5.21 Digestive Disease Week 2001

4. Yamazaki M, Yajima T, Okamoto R, Ohshima S, Kanai T, Koganei K, Fukushima T, Hibi T, Watanabe M: Decrease of interleukin-7-induced apoptosis of IL-7 receptor intestinal mucosal lymphocytes in chronic inflamed colonic mucosa of ulcerative colitis. 2001.5.22 Digestive Disease Week 2001

5. Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T, Okada E, Sakamoto N, Tanabe M, Takeuchi T, Yajima T, Hibi T: Selective elimination of IL-7 receptor mucosal lymphocytes ameliorated established chronic colitis. 2001.5.23. Digestive Disease Week 2001

6. Inoue N, Nakano M, Sakuraba A, Yoshizawa S, Hitotsumatsu O, Arai J, Koike Y, Funakoshi S, Ezaki T, Hisamatsu T, Ishii H and Hibi T: Aminosalicylates inhibit cyclooxygenase-2 through suppression of NF- κ B activity and have a potency to suppress the carcinogenesis in ulcerative colitis. 2002.2.27 World Congress of Gastroenterology 2002

7. Matsuoka K, Sato T, Inoue N, Kishi Y, Takagi H, Naganuma M, Ogata H, Ishii H,

Iwao Y, Hibi T: The role of Th1 cell differentiation through osteopontin and transcription factor T-bet in the pathogenesis of Crohn's disease. 2002.2.28 World Congress of Gastroenterology 2002

高齢者の腸管からの鉄吸収および肝内鉄蓄積に関する検討

高後 裕(旭川医科大学医学部内科学第三講座 教授)

高齢者においては、慢性疾患、慢性炎症の合併を背景とした鉄代謝異常に起因する貧血を発症する。この貧血発症機序として、腸管からの鉄の吸収能の変化に加えて、吸収された鉄が、鉄の利用組織である骨髄赤芽球へ向かわず、肝臓や網内皮系へ蓄積されることによる鉄利用障害の関与が考えられる。本研究では、消化管上皮での鉄吸収に関与する遺伝子として同定された DMT1 (Nramp2) の肝細胞における役割を、DMT1 遺伝子導入肝癌細胞株を用いて検討した。さらに、慢性疾患、慢性炎症疾患である C 型慢性肝炎とアルコール性肝障害患者における、肝細胞への鉄蓄積を DMT1 の発現および主要な鉄取り込み蛋白である Transferrin receptor (TfR) の発現の面から検討した。

A. 研究目的

高齢者には、鉄欠乏性貧血と類似した貧血を高頻度に認め、鉄の消化管からの吸収障害、肝臓や網内皮系への鉄の蓄積による利用障害、骨髄での赤血球産生障害などが原因として考えられているが、その機序は不明である。今回の研究では、高齢者が種々の慢性疾患、慢性炎症の合併を背景として、体内鉄が骨髄での赤血球造血へ向かわず、肝臓や網内皮系へ貯蔵鉄として過剰蓄積することによる鉄利用障害を呈していることに注目し、慢性肝疾患で肝内に鉄が過剰蓄積する代表疾患である C 型慢性肝炎とアルコール性肝障害において、肝臓への鉄過剰蓄積の機序を明らかにすることを目的に、肝細胞における TfR、DMT1 の発現と十二指腸粘膜における DMT1 の発現を検討するとともに、DMT1 遺伝子導入肝癌細胞株を作成し、その鉄取り込みにおける役割を明らかにした。

B. 研究方法

1. DMT1 および TfR に対する抗体を用いて、C 型慢

性肝炎およびアルコール性肝障害患者肝組織における DMT1 蛋白の発現を免疫組織学的に解析した。

2. C 型慢性肝炎、アルコール性肝障害、鉄欠乏性貧血患者の十二指腸粘膜生検組織における DMT1 の発現を免疫組織化学染色にて検討した。

3. DMT1 遺伝子を肝癌細胞株 HLF に導入し、トランスフェリン鉄および自由鉄の取り込みを ^{59}Fe を用いて検討した。

C. 研究成果

1. TfR の発現は正常肝では認められなかったが、C 型慢性肝炎やアルコール性肝障害肝組織では肝細胞における発現増加を認めた。しかしながら、その発現は、肝組織内における鉄の蓄積の程度とは関係なく、C 型慢性肝炎やアルコール性肝障害肝細胞では、細胞内鉄濃度に依存しない TfR の発現増強機序の存在が考えられた。

2. DMT1 は、正常肝の細胞質に局在して強く発現していたが、細胞膜にはほとんど認めなかった。このこ

とから肝細胞での DMT1 は、正常肝では主に、細胞質における鉄トランスポーターとして機能していると考えられた。一方、C 型慢性肝炎では肝内鉄蓄積の増加に相関して DMT1 の発現は低下した。

3. 十二指腸粘膜における DMT1 の発現は、鉄欠乏状態で発現増加することが動物実験で知られていたが、ヒトにおいても鉄欠乏性貧血患者では正常と比較し著明な発現増加が認められた。しかしながら、C 型慢性肝炎やアルコール性肝障害患者では、血清鉄濃度や血清フェリチン値は高値を示す症例が多いにもかかわらず、十二指腸粘膜における DMT1 の発現は、正常と同等あるいは、むしろ増加していた。このことは、DMT1 の発現が、TfR 同様に細胞内鉄濃度に加えて、他の因子によって調節されている可能性を示すものと推測された。

4. 肝細胞における DMT1 の発現を検討するため、肝癌細胞株 HLF を鉄キレート剤処理により細胞内鉄濃度を低下させたところ、DMT1 の発現は増強し細胞膜にも発現した。そこで、DMT1 遺伝子導入により DMT1 過剰発現肝癌細胞株を作成した。この細胞株でも、鉄キレート剤処理した HLF 細胞同様に、DMT1 は細胞質に加えて細胞膜にも強く発現した。この細胞株では、消化管上皮細胞株である Caco2 細胞と同様に自由鉄の取込みが増強し、細胞膜に発現した DMT1 は、肝細胞においても自由鉄の取込みに関与していると考えられた。

D. 考察

TfR や DMT1 の mRNA 上には iron responsive element (IRE) が存在し、細胞内鉄濃度の低下や低酸素、酸化ストレスなどで誘導される IRP (iron regulatory protein) によって発現が増強されると考えられる。C 型慢性肝炎とアルコール性肝障害における TfR の発現増加は、肝内鉄蓄積とは相関がなく、

鉄濃度非依存性の発現増加であることが示唆される。我々は、TfR が炎症性サイトカイン IL-1 β 、IL-6、TNF α で発現増加することを既に明らかにしており、これらのサイトカインが関与していたものと推測される。一方、DMT1 の発現は、これら慢性肝疾患肝組織においては、細胞内鉄濃度の増加に伴って減少しており、消化管から吸収された鉄の肝細胞への蓄積に対する関与は TfR に比べると少ないものと考えられた。しかしながら、十二指腸上皮においては、体内鉄量が増加しているにも関わらず、発現は減少せずむしろ増加していた。高齢者などの慢性疾患を背景にした状態では、同様に、消化管からの鉄吸収の増加と肝組織への鉄蓄積が生じている可能性が考えられた。今回の検討では、細胞内鉄濃度減少により肝細胞表面にも DMT1 が発現し、DMT1 が自由鉄を細胞内に取り込むトランスポーターとして機能する可能性が示されたが、その生理的あるいは病的状態での意義や、細胞内鉄に依存しない発現増強機序の解析は不十分であるので、今後これらの点を明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

慢性肝疾患などの慢性炎症を合併した状態では、消化管上皮における DMT1 の発現低下は認められず、消化管からの鉄吸収は正常ないしやや増加しているものと考えられた。しかしながら、肝組織では TfR の鉄濃度非依存性の発現増加による肝内鉄過剰蓄積を生じており、結果として骨髄では鉄利用障害をきたしているものと推測された。

F. 研究発表

1 論文発表

1: Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL, Kohgo Y. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a

- therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55: 44-49.
- 2: Kato J, Kobune M, Kohgo Y, Fujikawa K, Takimoto R, Torimoto Y, Ito Y, Bessho M, Hotta T, Hikawa A, Fujii T, Punnonen K, Niitsu Y. Ratio of transferrin (Tf) to Tf-receptor complex in circulation differs depending on Tf iron saturation. *Clin Chem.* 2002; 48: 181-183.
- 3: Izawa T, Obara T, Tanno S, Mizukami Y, Yanagawa N, Kohgo Y. Clonality and field cancerization in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer.* 2001; 92: 1807-1817.
- 4: Fujiya M, Watari J, Ashida T, Honda M, Tanabe H, Fujiki T, Saitoh Y, Kohgo Y. Reduced expression of syndecan-1 affects metastatic potential and clinical outcome in patients with colorectal cancer. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92: 1074-1081.
- 5: Mizukami Y, Ura H, Obara T, Habiro A, Izawa T, Osanai M, Yanagawa N, Tanno S, Kohgo Y. Requirement of c-jun N-terminal kinase for apoptotic cell death induced by farnesyltransferase inhibitor, farnesylamine, in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 288: 198-204.
- 6: Tanaka K, Fujimoto Y, Suzuki M, Suzuki Y, Ohtake T, Saito H, Kohgo Y. PI3-kinase p85alpha is a target molecule of proline-rich antimicrobial peptide to suppress proliferation of ras-transformed cells. *Jpn J Cancer Res.* 2001; 92: 959-967.
- 7: Tanabe H, Yokota K, Shibata N, Satoh T, Watari J, Kohgo Y. Alcohol consumption as a major risk factor in the development of early esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Intern Med.* 2001; 40: 692-696.
- 8: Ohhira M, Saito H, Suzuki Y, Naraki T, Sakurai S, Ohtake T, Suzuki M, Ohhira M, Fujimoto And Y, Kohgo Y. A variant of des-gamma-carboxy prothrombin was increased in alcoholic liver disease without hepatocellular carcinoma. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001; 25: 46S-50S.
- 9: Saitoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J, Obara T, Kohgo Y, Pasricha PJ. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology.* 2001; 120: 1657-1665.
- 10: Kono T, Nomura M, Kasai S, Kohgo Y. Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: an open-label study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 793-797.
- 11: Okumura T, Takeuchi S, Motomura W, Yamada H, Egashira Si S, Asahi S, Kanatani A, Ihara M, Kohgo Y. Requirement of intact disulfide bonds in orexin-A-induced stimulation of gastric acid secretion that is mediated by OX1 receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280: 976-981.
- 12: 高後 裕、齊藤浩之:赤血球造血に関わる鉄代謝の腸管-肝臓-骨髄 axis 調節の分子機構。臨床血液。2001; 42: 397-402.
- 13: Motomura W, Okumura T, Takahashi N, Obara T, Kohgo Y. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by troglitazone inhibits cell growth through the

- increase of p27Kip1 in human. Pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res.* 2000; 60: 5558-5564.
- 14: Okada Y, Hara A, Ma H, Xiao CY, Takahata O, Kohgo Y, Narumiya S, Ushikubi F. Characterization of prostanoid receptors mediating contraction of the gastric fundus and ileum: studies using mice deficient in prostanoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2000; 131: 745-755.
- 15: Okumura T, Yamada H, Motomura W, Kohgo Y. Cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART) acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via brain corticotropin-releasing factor system. *Endocrinology.* 2000; 141: 2854-2860.
- 16: Mizukami Y, Saito H, Obara T, Arisato S, Nakano Y, Sakurai Y, Izawa T, Kohgo Y. Temporary use of an accuflex stent for unextractable common bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15: 680-683.
- 17: Sakamaki S, Takayanagi N, Yoshizaki N, Hayashi S, Takayama T, Kato J, Kogawa K, Yamauchi N, Takemoto N, Nobuoka A, Ayabe T, Kohgo Y, Niitsu Y. Autoantibodies against the specific epitope of human tropomyosin(s) detected by a peptide based enzyme immunoassay in sera of patients with ulcerative colitis show antibody dependent cell mediated cytotoxicity against HLA-DPw9 transfected L cells. *Gut.* 2000; 47: 236-241.
- 18: Obara T, Shudo R, Fujii T, Tanno S, Mizukami Y, Izawa T, Saitoh Y, Satou S, Kohgo Y. Pancreatic duct obstruction caused by malignant islet cell tumors of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 604-607.
- 19: Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, Kohgo Y. Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2000; 118: 859-866.
- 2 学会発表
- 1: Kohgo Y, Nishimura J, Torimoto Y, et al.: Distinct antigenicity of soluble transferrin receptors derived from erythroid and non-erythroid cells. World Congress on Iron Metabolism Bioiron 2001. Cairns, Australia, August 18-24, 2001
- 2: Saito H, Suzuki M, Kohgo Y, et al.: Up-Regulation of Transferrin Receptor Expression in Hepatocytes Implicated in Excess Iron Accumulation in Chronic Hepatitis C. World Congress on Iron Metabolism Bioiron 2001. Cairns, Australia, August 18-24, 2001
- 3: Shinzaki H, Torimoto Y, Kohgo Y, et al: Distinct Property of Soluble Transferrin Receptors in Anemia of Chronic Disease and Chronic Hepatitis. *Blood* 98; 7a, 2001
- 4: Torimoto Y, Shindo M, Kohgo Y, et al: Functional Role of DMT1 (IRE+) of Human Hepatocytes and DMT1-Overexpressed Hepatoma Cells for Non-Transferrin-Bound Iron Uptake. *Blood* World Congress on Iron Metabolism Bioiron 2001. Cairns, Australia, August 18-24, 2001
- 5: 藤本佳範、斉藤浩之、高後裕: パネルディスカッション: C型慢性肝炎の病態規定因子としての肝細胞内鉄蓄積機構の解析と鉄除去による病態改善, 第 87 日本消化器病学会総会, 東京, 2001 年 4 月
- 6: 鈴木康秋, 斉藤浩之, 高後 裕, 他: ワークショッ

ブ:アルコール性肝障害における Transferrin
receptor の発現 免疫組織化学染色による検討—
第37回日本肝臓学会総会, 横浜, 2001年5月

高齢者の消化管機能に対する胆汁酸の影響に関する研究

分担研究者 菅野健太郎

研究要旨

胆汁酸の消化管機能に対する影響を検討するため、培養細胞を用いて種々の胆汁酸の影響を検討した。胆汁酸はその種類、用量、時間に応じて、培養細胞の種々の遺伝子発現、増殖活性に大きな影響を及ぼすことが明らかになった。またその影響は、培養細胞が由来する器官によって異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

胆汁酸は、胆汁内での胆石形成の防止、脂溶性物質の消化などの重要な働きをしていると考えられている。また、分泌された胆汁酸は回腸末端から再吸収されて再利用される、いわゆる腸肝循環をしており、このようにして再利用された胆汁酸が、胆汁の流れを調節していることも知られている。このような多様な生理機能のほかにも、胆汁酸は消化管細胞に多岐にわたる影響を及ぼしていると考えられる。たとえば、十二指腸液の逆流に伴う食道炎や胃炎の病態生理機構には、胆汁酸が大きな影響を及ぼしていることが指摘されている。しかし、その詳細な機構については、細胞レベル、分子レベルでいまだに十分に解明されていない。われわれは、この問題を解明するため、培養細胞を用いて種々の胆汁酸の影響を検討することとした。

B. 研究方法

種々の一次、二次胆汁酸を食道、胃、大

腸、胆道系由来培養細胞株に添加し、培養細胞の増殖活性、遺伝子発現(特に増殖因子発現とサイトカイン遺伝子発現)を検討した。また胃内胆汁酸濃度とその組成についても検討した。

(倫理面への配慮)

主な研究方法は、培養細胞株での検討であり、特に倫理面での配慮は要さない。しかし、ヒトにおける検討では、書面での承諾書の取得とともに、大学内の倫理委員会の承認を得て研究を行っている。

C. 研究結果

種々の胆汁酸のなかでとくにケノデオキシコール酸、リソコール酸は、用量依存的、時間依存的に種々の培養細胞における増殖因子遺伝子発現を増強した。ヒト胃内で認められる最大濃度範囲であったが、この量においては、むしろ細胞毒性があらわれ、細胞増殖にとっては抑制的であった。また、どのように種々のサイトカイン遺伝子発現の増強が認められた。このサイトカイン遺伝子発現には、転写

因子NF- κ Bの核内移行と、その特異的シスエレメントへの結合が関与していることが明らかとなった。このような胆汁酸の効果は、胆汁酸レセプター発現とは無関係であり、細胞内カルシウムの動員が関与している可能性が示唆された。

D. 考察

これまで十分検討されていなかった胆汁酸の消化管細胞機能に対する直接的な影響の一端を培養細胞をモデルとして用いることにより明らかにした。胆汁酸は、消化管細胞に直接作用することによって、消化管細胞の増殖、サイトカイン産生など広範な細胞機能に影響を与えていることが明らかになった。これらは、これまで逆流性食道炎、残胃炎など胆汁逆流が関与する病態の解明に寄与する知見であるばかりでなく、胆汁酸が小腸、大腸など生理的に胆汁と接触する粘膜細胞機能に大きな影響を与えていることを示唆する所見である。また、その作用は、胆汁酸の種類によって大きく異なるため、高齢者の消化管機能と胆汁酸組成、分泌量等についての系統的な検討が必要となってくると考えられた。

E. 結論

胆汁酸は、これまで考えられてきた以上に広範な消化管細胞機能に影響を与えている。今後消化管の機能異常、炎症、癌化と胆汁酸との関係についてさらに詳しい検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)K. Tamada, H. Nagai, Y. Yasuda, T. Tomiyama, A. Ohashi, S. Wada, N. Kanai, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano: Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointest. Endosc.* 53:300-307,2001
- 2)K. Tamada, A. Ohashi, T. Tomiyama, S. Wada, Y. Satoh, T. Higashizawa, K. Ido, K. Sugano: Comparison of intraductal ultrasonography with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the identification of residual bile duct stones during lithotripsy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16:100-103,2001
- 3)K. Tamada, T. Higashizawa, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, K. Ido, K. Sugano: Ropeway-type bile duct biopsy forceps with a side slit for a guidewire. *Gastrointest. Endosc.* 53:89-93,2001
- 4)K. Tamada, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, T. Higashizawa, Y. Gotoh, K. Ido, K. Sugano: Hyperechoic lines as a sonographic confirmation sign during percutaneous transhepatic biliary drainage. *Abdom.*

Imaging 26:39-42,2001

5)K.Tamada,T.Tomyama, S.Wada,
A.Ohashi, Y.Satoh, K.Ido, K.Sugano:
Cholangiographic findings of early-stage
extrahepatic bile duct carcinoma. J.
Gastroenterol. 36:837-841,2001

6)K. Tamada, Y. Satoh, T. Tomiyama, A.
Ohashi, S. Wada, K. Ido, K. Sugano:
Multiple bile duct biopsies using a
sheath with a side port:Usefulness of
intraductal sonography. Am. J.
Roentlogy 176:797-802,2001

7)K. Tamada, N. Kanai, S. Wada, T.
Tomiyama, A. Ohashi, Y. Satoh, K.Ido,
K.Sugano: Utility and limitations of
intraductal ultrasonography in
distinguishing longitudinal cancer
extension along the bile duct from
inflammatory wall thickening. Abdom.
Imaging 26:623-631,2001

8)K.Tamada, T.Tomiyama, S.Wada,
A.Ohashi, Y.Satoh, K.Ido, K.Sugano:
Endoscopic transpapillary bile duct
biopsy with the combination of
intraductal ultrasonography in the
diagnosis of biliary strictures. Gut
50:326-331,2001

2. 学会発表

1) 本多さやか、武藤弘行、関根豊、佐藤幸浩、大橋明、菅野健太郎:胆汁酸刺激による胃癌細胞における IL-8 の発現誘導。第 43 回日本消化器病学会大会、

京都、平成 13 年 10 月 17 日

2) 関根豊、武藤弘行、山本博徳、本多さやか、宮田知彦、飯野聡、佐藤幸浩、砂田富美子、大橋明、砂田圭二郎、菅野健太郎:胆汁酸刺激による大腸癌細胞及びマウス大腸における heparin binding EGF の発現誘導。第 43 回日本消化器病学会大会、京都、平成 13 年 10 月 18 日

3) 大橋明、玉田喜一、菅野健太郎:内視鏡的乳頭拡張術による総胆管結石治療後の長期予後一再発因子および再発時期の検討一。第 67 回日本消化器内視鏡学会総会、神戸、2001 年 5 月 11 日

4) 佐藤奈緒子、玉田喜一、西村誠、大竹俊哉、飯野聡、田野茂夫、富山剛、菅野健太郎:メタリックステント挿入後の経過観察中に右肝動脈分枝に仮性動脈瘤を生じ、胆道出血をきたした肝門部胆管癌の 1 例。第 267 回日本消化器病学会関東支部例会、幕張、2001 年 12 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

グレリンによる消化管機能の調節とその臨床的意義

分担研究者 中里雅光 宮崎医科大学医学部第三内科

研究要旨 グレリンは、消化管と視床下部で産生され、末梢と中枢投与でGH分泌を促進するペプチドである。今回、グレリンの分泌動態、消化管運動への影響、ヒトの肥満とやせにおける血漿濃度の変動、膵臓における局在とインスリン分泌への影響ならびに担癌体カヘキシアモデルに対する治療効果について解析した。グレリンによる新たなエネルギー代謝調節機構を明らかにした。

A. 研究目的

オーファン受容体であった成長ホルモン分泌促進因子受容体の内因性リガンドとしてヒトとラットの胃から発見されたグレリンは、強力な成長ホルモン分泌活性に加え、摂食亢進や体重増加、消化管機能調節などエネルギー代謝調節に重要な作用を持つ。グレリン細胞は、既知の消化管ホルモン産生細胞とは異なる新たな内分泌細胞で、胃で2番目に多い内分泌細胞で主として産生される。グレリン受容体は心臓、下垂体、消化管を初め、全身臓器で発現している。グレリンはまた、脳視床下部でも産生される。本研究では、主にグレリンのエネルギー代謝作用に関する基礎・臨床的研究を行った。また消化管運動機能への影響を解析した。

グレリンの摂食亢進作用は、アノレキシア・カヘキシア症候群への適応が期待されている。われわれはすでに、ヒトメラノーマ細胞（SEKI細胞株）をヌードマウスに移植すると、カヘキシアがおこることを確認している。グレリンのエネルギー同化作用がカヘキシアモデルマウスにおける摂食低下と体重減少に対しても有効であるかについても検討した。

B. 研究方法

健常者、摂食障害者、単純肥満者および糖尿病患者において空腹時血漿グレリン濃度と体格比（BMI, 体重÷身長÷身長）との関連を検討した。早朝空腹時、健常者18名に75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を、また9名に10g経静脈ブドウ糖負荷試験（IVGTT）を施行した。合併症のない糖尿病患者7名に食事負荷試験を施行した。血漿グレリン濃度は既報のRIA法により測定した。ラットにグレリンを静脈内投与し、バルーン法により胃内圧の変動を定量した。6週齢BALB/c-nu/nu miceの背部皮下にSEKIまたはG361細胞あるいはメディウムを注入し、体重、摂食量および癌重量を毎日計測した。SEKIまたはG361移植群の体重が減少した直後から合成ヒトグレリン（3 nmol/マウス）あるいは生食を1日2回腹腔内投与し、計6群を解析した。投与7日目に組織を採取し、胃グレリンペプチド量をRIA法で、mRNA発現をノーザン解析にて検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、日本生理学会ならびに宮崎医科大学動物実験施設の定める動物実験に関するガイドラインに基づいて行い、倫理的問題はな

い。

C. 研究結果

空腹時のヒト血漿グレリン濃度は、C 端抗体を用いたラジオイムノアッセイでは、 148 ± 28 fmol/ml で、脂肪酸化された生物活性のあるグレリン分子だけを測定できるN端抗体を用いたRIAでは 5.4 ± 1.4 fmol/mlであった。健常者、摂食障害者、単純肥満者においてBMIが増加するにつれて空腹時血漿グレリン濃度は有意に低下した ($R = -0.77$, $P < 0.0001$)。単純性肥満患者の血漿グレリン濃度は正常体重の健常群より低く、神経性食欲不振症を持った患者の血漿グレリン濃度は、より高値であった。糖尿病患者でも同様に BMI とグレリン濃度は逆相関した ($R = -0.47$, $P < 0.005$)。2型糖尿病肥満患者の空腹時血漿グレリン濃度は健常群より低く、痩せた患者のそれは健常群より高かった。75gOGTTにて血糖の上昇に伴い、グレリンは前値の66%に低下した ($P < 0.0001$)。経口水分摂取では血漿グレリン濃度は変化しなかった。10gIVGTTでは血糖値の上昇に伴い、血漿グレリン濃度は低下し、糖尿病患者で食事負荷後、血糖値の上昇とグレリン濃度は逆相関し、インスリン濃度と逆相関した ($R = -0.40$, $P < 0.05$)。ヒト血漿グレリン濃度は、食前に増加して食後に減少し、午前2時に頂値を示した。グレリンはラットへの静脈内投与により、容量依存性に胃運動を亢進した。

SEKI 移植後約2週間で、またG361では移植後4日間で体重は減少に転じ、コントロール群(メディオウム移植群)と比べて体重、摂餌量ともに全経過を通じ、低かった。コントロール群へのグレリン投与により体重、摂食量ともに生食投与群よりも高値を示した。SEKI またはG361 移植群においても、グレリン投与により

摂食量の低下と体重減少が有意に抑制された。癌重量は両群で差を認めなかった。カヘキシアの原因とされる白血球抑制因子(LIF)の血漿中濃度は SEKI 移植群で高値(4.6 ± 0.4 ng/ml)を示し、グレリン投与による変化は認めなかった。内臓脂肪量、血漿中遊離脂肪酸濃度および血漿中レプチン濃度は SEKI およびG361 移植群においてコントロール群よりも低値を示し、グレリン投与によって増加する傾向が認められた。

D. 考察

非糖尿病患者、糖尿病患者いずれにおいても血漿グレリン濃度はBMIと逆相関した。肥満者において血漿グレリン濃度は低値を示し、摂食行動を調節している可能性が示唆された。また胃の伸展のみではグレリン分泌は抑制されず、また胃の伸展がなくても血糖値が上昇するとグレリン分泌は抑制された。血漿グレリン濃度は acute feeding state、chronic feeding state の指標となりうると考えられた。このことから、栄養状態がヒトの血漿グレリン濃度に関与することが示された。グレリン分泌はネガティブエネルギー・バランスの条件の下で促進され、ポジティブエネルギー・バランスの下で抑制される。食行動およびエネルギーの恒常性を制御するシステムに、グレリンは関与している。ヒトの概日動態において、成長ホルモンの血中濃度は夜間睡眠時に高値を示し、昼間の運動はこの夜間成長ホルモン分泌を刺激する。ヒトグレリンの概日動態も睡眠時に高値を示し、成長ホルモンの概日動態とよく相関していた。また各食前に高値となり、摂食により低下したことは、食行動が胃からのグレリン分泌を調節していることを示している。グレリン投与は、癌移植マウスのカヘキシアモデルにおいて、摂食低下の改善および体重減少抑制作用を示した。

E. 結論

グレリンはヒト、ラット胃より単離・同定された新規の成長ホルモン分泌促進ペプチドで下垂体からの成長ホルモン分泌促進だけでなく、循環器への作用、エネルギー代謝調節、骨粗鬆症の抑制などの生理作用を持つ。グレリンの発見により、胃が成長ホルモンの分泌や摂食調節に重要な役割を担っていることが判明した。グレリン受容体は全身臓器に発現しており、グレリンは骨形成や強心作用、糖代謝などにも機能していることが明らかにされつつある。グレリンの摂食亢進と体重増加作用に注目し、糖尿病患者や肥満、摂食障害の患者においてその血中動態を観察することで、これらの病態との関連解析を行った。糖尿病、肥満、摂食障害いずれにおいても、その食行動を改善することが疾患の治療の第一歩となるため、その成因を科学的に解明することは新たな治療法の開発へ貢献できるものと考えられる。成長ホルモン分泌は思春期をピークとして、老化の過程で減退する。成長ホルモン分泌低下は somatopause (ソマトポーズ) とも呼ばれ、筋肉や骨量の低下、内臓脂肪蓄積型肥満、脂肪肝などをもたらす、高齢者の生活の質を低下させる。グレリンのエネルギー同化促進作用は、ソマトポーズやカヘキシアに対する新たな治療の可能性を示唆している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S: A role for

ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409: 194-198, 2001.

② Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun*, 280: 904-907, 2001.

③ Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun*, 281: 1220-1225, 2001.

④ Hayashida K, Murakami K, Mogi M, Nishihara M, Nakazato M, Mondal MS, Hori Y, Kojima M, Kangawa K, Murakami N: Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domestic Anim Endocrinol*, 21: 17-24, 2001.

⑤ Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K: Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*, 104: 2034-2038, 2001.

⑥ Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Arima T, Matsuo M, Yada T, Matsukura M: Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51: 124-129, 2002.

⑦ Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:

240-244, 2002.

⑧ Lu S, Guan JL, Wand QP, Uehara K, Yamada S, Goto N, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Shioda S.: Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 321: 157-160, 2002.

⑨ Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K, Murakami N: Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. *J Endocrinol*, in press,

2. 学会発表

① 中里雅光、伊達 紫、椎屋智美、寒川賢治、松倉 茂：グレリンによる摂食調節

第 22 回日本肥満学会 (2001)

② 中里雅光、十枝内厚次、伊達 紫、寒川賢治、桜井 武、松倉 茂：グレリンによるオレキシンニューロンの活性化と摂食作用との関連 第 28 回神経内分泌学会 (2001)

③ 椎屋智美、中里雅光、水田雅也、松倉 茂：摂食によるヒトグレリン分泌調節

第 28 回神経内分泌学会 (2001)

④ 中里雅光、伊達 紫、児島将康、寒川賢治、松尾壽之、松倉 茂：新規生理活性ペプチド“グレリン”の中枢性摂食調節作用とその分子機序 第 5 回 Molecular Cardiovascular Conference (2001)

⑤ 中里雅光：新規生理活性ペプチド グレリンとニューロメジン U によるエネルギー代謝調節機構 第 6 回 Vasucular Medicine 学会 (2001)

⑥ 中里雅光：新規生理活性ペプチドグレリンとニューロメジン U によるエネルギー代謝調節機構 第 1 回九州内分泌代謝フォーラム (2001)

⑦ Nakazato M, Kangawa K : Hypothalamic Control of Feeding: Two newcomers. Satellite symposium of the XIII international congress of the physiological sciences of appetite and fluid intake (2001)

⑧ Mondal S, Nakazato M, Date Y, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Ghrelin mRNA in stomach is up-regulated by fast and insulin administration. 第 74 回日本内分泌学会総会 (2001)

⑨ 伊達 紫、中里雅光、児島将康、寒川賢治、松倉 茂：新規視床下部ペプチド グレリンの胃酸分泌に及ぼす影響 第 74 回日本内分泌学会総会 (2001)

⑩ 宮里幹也、中里雅光、伊達 紫、児島将康、寒川賢治、松倉 茂：グレリン産生細胞の種属間での比較 第 74 回日本内分泌学会総会 (2001)

⑪ 中里雅光、児島将康、寒川賢治、松尾壽之、松倉 茂：グレリンの中枢性摂食調節作用とその分子機序 第 74 回日本内分泌学会総会 (2001)

⑫ 中里雅光、松倉 茂：新規生理活性ペプチド グレリンの摂食調節作用 第 44 回日本糖尿病学会 (2001)

⑬ 椎屋智美、中里雅光、水田雅也、松倉 茂：摂食によるグレリン分泌調節と糖尿病における役割 第 44 回日本糖尿病学会 (2001)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし