

## B. 研究方法

18ヶ月齢の老齢雄性ラットと3ヶ月齢の若齢雄性ラットにおける胃グレリン含量をラジオイムノアッセイ (RIA)で、胃グレリン mRNA 量をノーザンブロット解析を用い、空腹時血漿中のグレリンと GH 濃度を RIA で定量した。老齢者 20 名 (68- 84 歳, 74.6 ± 4.2)と若年者 (18 - 34 歳, 27.2 ± 2.1)の早朝空腹時における血漿グレリン濃度を定量し、比較した。

老齢ラット (18ヶ月齢)と若齢ラット (3ヶ月齢)にグレリン (1 µg/ラット, n = 10/group)を午前9時に静脈内投与し、GH 分泌と摂食亢進作用を比較した。浸透圧ポンプを用いてヒトグレリン 5 µg/日を10日間、高齢ラットと若齢ラットに皮下投与し、摂餌量と自動運動量を測定した。胃グレリンの作用機構における迷走神経求心路の役割を明らかにするために、迷走神経切断および迷走神経求心路の遮断ラットを用いてグレリンの GH 分泌および摂食促進作用を検討した。横隔膜下迷走神経切断、迷走神経胃枝切断または迷走神経求心線維を特異的に遮断するカプサイシンを投与したラットにグレリン (5 µg/ラット)を静脈内投与し、2時間の摂餌量と GH 分泌を測定した。迷走神経遮断およびコントロールラットにグレリン 5 µg を静脈内投与することにより活性化される神経細胞群を、Fos タンパクの免疫染色を用い比較検討した。グレリン受容体の迷走神経求心性ニューロンでの発現と末梢への輸送を、RT-PCR 法、*in situ* hybridization 法およびグレリンの binding study により解析した。

(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

正常者の空腹時の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。BMI が同等の老齢者では空腹時血漿グレリン濃度は有意に低下した (P < 0.01)。また血漿 GH 濃度も若年正常者より有意に低かった (P < 0.01)。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時に頂値を示したが、老齢者では夜間のグレリンと GH 分泌のサージが消失していた。

浸透圧ポンプを用いた連続10日間のグレリン投与も若齢ラットと高齢ラットともに生食投与コントロール群に比べて、有意の摂餌量の増加を認めた。赤外線ビームで測定した活動量は、グレリンの慢性投与により老齢ラットでも生食投与の1.3倍に増加した。

迷走神経を切断したラットおよび迷走神経求心線維を特異的に遮断するカプサイシンを投与したラットでは、グレリンによる摂食促進作用は起こらなかった。一方、脳室内に投与したグレリンは迷走神経切断やカプサイシン前投与にも拘わらず、摂食亢進作用を示したラットへのグレリンの静脈内投与は、視床下部のニューロペプチド Y ニューロンや growth hormone releasing hormone (GHRH) ニューロンを活性化したが、迷走神経遮断ラットへのグレリン投与では、これらの神経細胞を活性化しなかった。グレリン受容体は迷走神経求心性ニューロンで産生され、求心線維末端へ輸送される。またグレリンの静脈内投与は、迷走神経胃枝求心線維の電気活動を抑制する。胃から分泌されるグレリンは、迷走神経末端に存在する受容体に直接作用して迷走神経求心路の電気活動を抑制

することにより、成長ホルモン分泌や空腹に関する情報を脳内へ伝達している。

#### D. 考察

迷走神経は、消化管からの種々の情報を脳幹を経て、間脳や新皮質に伝達する脳神経である。消化管の物理・化学的刺激や消化・吸収に伴って消化器から分泌される物質の一部は、迷走神経求心路を介して延髄弧束核へ情報を伝達する。この感覚神経線維の細胞体は、頸静脈孔を出たところにある迷走神経節に存在する。迷走神経は運動と感覚の両方の線維からなる。横隔膜下迷走神経線維の約 90%は髄鞘のない求心線維（感覚線維）で、カプサイシンに感受性をもつ。グレリンは迷走神経求心路を介して中枢に作用する新たな GH 分泌および摂食亢進ペプチドである。

#### E. 結論

グレリンの発見により、胃が GH の分泌調節やエネルギー代謝調節にも機能していることが明らかになった。グレリンは、摂食亢進に作用することが初めて証明された消化管ペプチドであり、レプチンに拮抗して作動している。グレリンは脳と消化管で産生され、かつ両者を機能的に連係してエネルギー代謝を調節している。胃から分泌されるグレリンは、迷走神経を介して速やかに末梢空腹情報を中枢に伝達し、摂食促進に機能する。グレリンの自律神経系を介する摂食調節機構の解明は、肥満や摂食障害などの病因の究明に意義深い。カヘキシアに対する治療薬としてのグレリンの臨床研究もすでに始まっており、グレリンの薬剤としての臨床応用研究が急速に進展しつつある。高齢者における成長ホルモン分泌低下（ソマトポーズ）は、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し、高齢者の生活の質を低下させる。高齢ラットへのグレリン投与は GH 分泌、摂食亢進や活動性の増加効果を示した。今後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 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  $\alpha$ -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51: 124-129, 2002.
- ② Shiiya T, Nakazato M, Yamaguchi H, 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.
- ③ 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.
- ④ Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M.: The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion. *Gastroenterology*, 123: 1120-1128, 2002.

- ⑤ Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, Nakazato M, Kangawa K.: Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 5: 391-395, 2002.
- ⑥ Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.: Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 146: R1-R3, 2002.
- ⑦ 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*, 173:239-245, 2002.
- ⑧ Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, Nakazato M, Kojima M, Kangawa K.: Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol*, 174: 283-288, 2002.
- ⑨ Tanaka M, Naruo T, Nagai N, Kuroki N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.: Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *J Psychiatr Res*, 37: 17-22, 2003.
- ⑩ Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ahizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Matsukura S, Nakazato M.: Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 301: 275-279, 2003.
- ⑪ Chu C, Jin Q, Kunitake T, Kato K, Nabekura T, Nakazato M, Kangawa K, Kannan H.: Cardiovascular actions of central neuromedin U in conscious rats. *Regul Pept*, 105: 29-34, 2002.
- ⑫ Ozaki Y, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Kanemoto K, Matsumoto T, and Ueta Y.: Centrally administered neuromedin U activates neurosecretion and induction of c-fos messenger ribonucleic acid in the paraventricular and supraoptic nuclei of rat. *Endocrinology*, 143: 4320-4329, 2002.
- ⑬ Nakazato M, Date Y, Mondal MS, Murakami N, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Matsuo H, Matsukura S.: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocrine J*, in press
- ⑭ Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Guan J, Wang Q, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, in press
- ⑮ Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tarebe Y, Nagai N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.: Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, in press
- ⑯ Shimada M, Date Y, Mondal MS, Toshinai K, Shimbara T, Fukunaga K, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Yoshimatsu H, Matsuo H, Nakazato M.: Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach. *Biochem Biophys Res Commun*, in press
- ⑰ Mondal MS, Date Y, Murakami N, Toshinai K, Shimbara T, Kangawa K, Nakazato M.: Neuromedin U acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via corticotropin-releasing hormone system. *Am J Physiol*, in press
- ⑱ 中里雅光: グレリン  
日本内科学会雑誌 印刷中

## 2. 学会発表

- ① 中里雅光、伊達 紫、寒川賢治、松倉 茂：  
視床下部グレリンニューロンと摂食関連ニュー  
ロンとの神経相関 第 77 回日本内分泌学会  
総会シンポジウム(2002)
- ② 中里雅光：胃グレリンの神経系を介する摂  
食調節情報の伝達に関する研究  
第 23 回日本肥満学会 シンポジウム(2002)
- ③ 中里雅光、伊達 紫、十枝内厚次、松倉 茂、  
矢田俊彦、塩田清二、寒川賢治：グレリンの摂  
食亢進機序および病態との関連  
GPCR シンポジウム (2002)
- ④ Date Y, Nakazato M.: Ghrelin: a novel gastric  
peptide regulating feeding. American  
Gastroenterological Association  
(2002)
- ⑤ Nakazato M.: Hypothalamic control of feeding  
by ghrelin. 9th International Congress on Obesity  
(2002)
- ⑥ Nakazato M.: Feeding regulation by ghrelin.  
Regulatory Peptides 2002 (2002)

## 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

別添6 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木下芳一	むねやけ, げっぷ, もたれ感	多賀須幸男, 尾形悦郎, 山口徹, 北原光夫編	今日の治療指針2002	医学書院	東京	2002	324-325
門脇泰憲, 木下芳一	胃分泌機序	戸田剛太郎, 税所宏光, 寺野彰, 幕内雅敏編	Annual Review 内臓器 消化器	中外医学社	東京	2002	80-83
木下芳一, 石原俊治, 足立経一	EBMにもとづいたプロトンポンプ阻害剤の臨床的位置づけ. 8: Zollinger-Ellison症候群におけるプロトンポンプ阻害剤の適応とその根拠	浅香正博, 千葉勉編	プロトンポンプ阻害剤のすべて	先端医学社	東京	2002	134-140
川島耕作, 木下芳一	(企)診断 (例)特殊検査	高添正和編	臨床医のための炎症性腸疾患のすべて, 潰瘍性大腸炎, クロウン病の最新治療戦術	メディカルビュー社	東京	2002	63-67
足立経一, 木下芳一	5. Q&Aで読む上部消化管疾患の最近の話題2) 逆流性食道炎と食道癌に関わる問題	菅野健太郎編	消化器診療ポケットブック上部消化管	ヴァンメディカル	東京	2002	180-184
足立経一, 有馬範行, 他	Helicobacter pylori感染と動脈硬化	中澤三郎編	消化器疾患と動脈硬化=臨床的意義について	杏林書院	東京	2002	111-117
木下芳一	食道潰瘍	亀山正邦, 高久史磨編	今日の診断指針第5版	医学書院	東京	2002	690-692
木下芳一, 足立経一	Helicobacter pylori感染の動脈硬化に及ぼす影響	荒川泰行, 中澤三郎編	消化器病セミナー89. 生活習慣病としての消化器疾患-最近の情勢とその予防	へるす出版	東京	2002	83-89
木下芳一	悪心, 嘔吐	山口徹, 北原光夫編)	今日の治療指針2003. 私はこう治療している	医学書院	東京	2003	344
中里雅光	成長ホルモン分泌と摂食調節に機能する新しいホルモン-グレリン	金澤康徳, 武谷雄二, 開原久彦, 山田信博	Annual Review 内分泌・代謝2002	中外医学社	東京	2002	7-13
中里雅光	胃ペプチドグレリンと食行動	斉藤昌之, 鳥居邦夫, 青山頼孝	脳と栄養行動の分子基盤を求めて	建帛社	東京	2003	印刷中

雑誌

発表氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yoshida M, Watanabe T, Usui T, Matsunaga Y, Shirai Y, Yamori M, Itoh T, Habu S, <u>Chiba T</u> , Kita T, Wakatsuki Y	CD4 T cells monospecific to ovalbumin produced by Escherichia coli can induce colitis upon transfer to BALB/c and SCID mice.	International Immunol	13	1561-1570	2001
Nakajima T, Konda Y, Izumi Y, Kanai M, Hayashi N, <u>Chiba T</u> , Takeuchi T	Gastrin stimulates the growth of gastric pit cell precursors by inducing its own receptors.	Am J Physiol	282	G359-366	2002
Matsushima Y, Kinoshita Y, Fukui H, Maekawa T, Okada A, Nakasa H, Kawanami C, Iwano M, Hashimoto K, Takeda Z, Okazaki K, <u>Chiba T</u>	Immunological and molecular analysis of B lymphocytes in low-grade MALT lymphoma of the stomach. -Are there any useful markers for predicting outcome after Helicobacter pylori eradication?-	J Gastroenterol	37	428-433	2002
Konishi Y, Nakamura T, Kida H, Seno H, Okazaki K, <u>Chiba T</u>	Catheter US probe EUS evaluation of gastric cardia and perigastric vascular structures to predict esophageal variceal recurrence.	Gastrointest Endosc	55	197-203	2002
<u>Chiba T</u>	Factors contributing to the development of gastric cancer due to Helicobacter pylori infection.	Current Gastroenterol Report	4	278-268	2002
Uchida K, Okazaki K, Nishi T, Uose S, Nakase H, Ohana M, Matsushima Y, Omori K, <u>Chiba T</u>	Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin.	Lab Invest	82	411-424	2002

Watanabe N, Seno H, Okazaki K, Nakajima T, Yazumi S, Miyamoto S, Matsumoto S, Itoh T, Kawanami C, <u>Chiba T</u>	Regression of fundic gland polyps following acquisition of helicobacter pylori.	Gut	51	742-745	2002
Okazaki K, <u>Chiba T</u>	Autoimmune related pancreatitis (Leading article)	Gut	51	1-4	2002
Nakajima T, Konda Y, Izumi Y, Kanai M, Takeuchi T, <u>Chiba T</u>	Gastrin interferes with the differentiation of gastric pit cells and parietal cells.	Aliment Pharmacol Ther	16 (Suppl e 2)	3-9	2002
Yoshida M, Shirai Y, Watanabe T, Yamori M, Iwakura Y, <u>Chiba T</u> , Kita T, Wakatsuki Y	Differential localization of colitogenic Th1 and Th2 cells monospecific to a micro flora-associated antigen in mice.	Gastroenterology	123	1949-1961	2002
Seno H, Oshima M, Taniguchi M, Usami K, Ishikawa T, <u>Chiba T</u> , Taketo MM	COX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications.	Int J Oncol	21	769-774	2002
Uchida K, Okazaki K, Asada S, Yazumi T, Inoue T, <u>Chiba T</u>	A case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis.	Pancreas		(in press)	2003
Hashimoto T, Adachi K, Ishimura N, Hirakawa K, Katsube T, Kurotani A, Hattori S, <u>Kinoshita Y</u>	Safety and efficacy of glucagon as a premedication for upper gastrointestinal endoscopy -a comparative study with butyl scopolamine bromide	Alimentary Pharmacol Therapeutics	16	111-118	2002

Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, <u>Kinoshita Y</u>	Localization of Reg receptor in rat fundic mucosa	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	139	101-108	2002
Adachi K, Ono M, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, <u>Kinoshita Y</u>	Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans	Alimentary Pharmacol Therapeutics	16	297-301	2002
Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MAK, Ishihara S, Watanabe M, <u>Kinoshita Y</u>	Cardiovascular risk factors in subjects with Helicobacter pylori infection	Helicobacter	7	86-90	2002
Kawashima K, Ishihara S, Chiba T, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa	Peptides	23	955-966	2002
Kijima I, Nakagawa M, Shintani M, Nakano A, <u>Kinoshita Y</u> , Harada T, Watanabe M	The distribution of endocrine cells in surgically resected stomach	Journal of Gastroenterology	37	396-397	2002
Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, <u>Kinoshita Y</u>	Time course changes of ECL cell markers in acetic acid-induced gastric ulcers in rats	Alimentary Pharmacol Therapeutics	16	1-10	2002
Sato H, Abe K, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H. pylori infection	Internal Medicine	41	377-380	2002



Yuki M, Adachi K, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Is computerized bowel sound auscultation system useful for the detection of increased bowel motility?	American Journal of Gastroenterology	97	1846-1848	2002
Rumi MAK, Sato H, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Growth inhibition of esophageal squamous carcinoma cells by peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ ligands	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	140	17-26	2002
Endo H, Ashizawa N, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Fine reconstruction of the pancreatic ductular system at the onset of pancreatitis	Histology and Histopathology	17	107-112	2002
Adachi K, Kawamura A, Ono M, Masuzaki K, Takashima T, Yuki M, Fujishiro H, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u>	Comparative evaluation of urine-based and other minimally invasive methods for the diagnosis of Helicobacter pylori infection	Journal of Gastroenterology	37	703-708	2002
Sato H, Fujishiro H, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Successful endoscopic injection sclerotherapy for duodenal varices	Journal of Gastroenterology	37	143-144	2002
Kawamura A, Adachi K, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Helicobacter pylori-independent effect of hyperglycemia on gastric mucosal atrophy	American Journal of Gastroenterology	97	2479-2480	2002
Okuyama T, Yoshida M, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Angiolipoma of the colon diagnosed after endoscopic resection	Gastrointestinal Endoscopy	55	748-750	2002

Okuyama T, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Activation of prostaglandin E2-receptor EP2 and EP4 pathways induces growth inhibition in human gastric carcinoma cell lines	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	140	92-102	2002
Yoshino N, Adachi K, <u>Kinoshita Y</u> , et al	H.pylori infection does not affect the serum level of homocysteine	American Journal of Gastroenterology	97	2927-2928	2002
T Katsube, K Adachi, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Comparison of two kinds of special test meals for barium-enema study	Shimane Journal of Medical Science	20	37749	2002
Kadowaki Y, Ishihara S, et al	REG protein is overexpressed in gastric cancer cells, where it activates a signal transduction pathway which converges on ERK1/2, and stimulates growth	FEBS LETTERS	530	59-64	2002
Cesar F. Ortrga-Cava, Shunji Ishihara, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Hepatocyte growth factor expression in the regenerating colon after dextran sodium colitis in rats	Digestive Diseases and Science	47	2275-2285	2002
Adachi K, Katsube T, Kawamura A, <u>Kinoshita Y</u> .	Nocturnal gastric acid breakthrough and Helicobacter pylori	Gastrointestinal Function Regulation and Disturbances	19	47-56	2002
Matsushima Y, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Immunological and molecular analysis of B lymphocytes in low-grade MALT lymphoma of the stomach. Are there any useful markers for predicting outcome after Helicobacter pylori eradication?	Journal of Gastroenterology	37	428-433	2002

Hamamoto N, Nakanishi Y, <u>Kinoshita Y</u> , et al	A new water instillation method for painless total colonoscopy without sedation	Gastrointestinal Endoscopy	56	825-828	2002
Hamamoto N, Ashizawa N, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Morphological changes in the rat exocrine pancreas after pancreatic duct ligation	Histology and Histopathology	17	1033-1041	2002
<u>Kinoshita Y</u> , Hirayama M, et al	Efficacy of rabeprazole in patients with reflux esophagiti: a single-center, open-label, practice-based, post marketing surveillance investigation	Current Therapeutic Res	63	810-820	2002
Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, Adachi K, Watanabe M, Nakao M, <u>Kinoshita Y</u>	Adherence of Helicobacter pylori to gastric epithelial cells and mucosal inflammation	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	139	244-250	2002
H Sato, K Kawashima, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Lafutidine, a novel histamine H2-receptor antagonist, increases serum calcitonin gene-related peptide in rats after water immersion-restraint stress	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	141	102-105	2002
K Adachi, H Fujishiro, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection	Journal of Gastroenterology and Hepatology	18	168-171	2003
Fujishiro H, Adachi K, <u>Kinoshita Y</u> , et al	Analysis of urgent colonoscopy for acute lower intestinal bleeding	Digestive Endoscopy	15	117-120	2003

Kinoshita Y, Adachi K, Fujishiro H	Review article : Therapeutic approaches to reflux disease, focusing on acid secretion	Journal of Gastroenterology		in press	
Hamamoto S, Fukuda R, Kinoshita Y, et al	9-cis retinoic acid enhances the anti-viral effect of interferon on hepatitis C virus replication through increased expression of type-I interferon receptor	Journal of Laboratory and Clinical Medicine		in press	
Y Komazawa, K Adachi, Y Kinoshita, et al	Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subject without Helicobacter Pylori infection	Journal of Gastroenterology and Hepatology		in press	
Adachi K, Hashimoto T, Kinoshita Y, et al	Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole and rabeprazole	Journal of Gastroenterology and Hepatology		in press	
Ortega CF, Ishihara S, Kinoshita Y, et al	Strategic compartmentalization of Toll-like receptor 4 in the mouse gut	Journal of Immunology		in press	
Adachi K, Arima N, Kinoshita Y, et al	Pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in subjects with Helicobacter pylori infection	Journal of Gastroenterology and Hepatology		in press	
Naganuma M, Iwao Y, Kashiwagi K, Funakoshi S, Ishii H and Hibi T	A case of Behcet's disease accompanied by colitis with longitudinal ulcers and granuloma.	J Gastroenterology and Hepatology	17	105-108	2002

Naganuma M, and <u>Hibi T</u>	Do immunosuppressants really work as maintenance of therapy after the achievement of remission of severe ulcerative colitis?	J Gastroenterology	37	315-317	2002
Inoue N, Tamura K, Shimoyama T, <u>Hibi T</u> , et al	Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease.	Gastroenterology	123	86-91	2002
Naganuma M, Watanabe M, Kanai T, Iwao Y, Mukai M, Ishii H and <u>Hibi T</u>	Characterization of structures with T-Lymphocyte aggregates in ileal villi of Crohn's disease.	Am J Gastroenterology	97	1741-1747	2002
<u>Hibi T</u> , Ogata H, and Sakuraba A	Animal models of inflammatory bowel disease.	J Gastroenterology	37	409-417	2002
Kobayashi K, Ogata H, Iijima S, Morikawa M, Harada N, Yoshida T, Brown W R, Inoue N, Hamada Y, Ishii H, Watanabe M and <u>Hibi T</u>	Distribution and partial characterisation of IgG Fc binding protein in various mucin producing cells and body fluids.	Gut	51	169-176	2002
Watanabe M, Hasegawa H, Yamamoto S, <u>Hibi T</u> and Kitajima M	Successful Application of Laparoscopic surgery to the treatment of Crohn's disease with fistulas.	Dis Colon Rectum	45	1057-1061	2002
Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M, Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, <u>Hibi T</u> , Inazawa J and Watanabe M	Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract.	Nature Med	8	1011-1017	2002

Hibi T, Fujiyama Y	Biological therapies for inflammatory bowel disease	J Gastroenterol	37	43	2002
Okazawa A, Kanai T, Watanabe M, Yamazaki M, Inoue N, Ikeda M, Kurimoto M, Ishii H, Hibi T	Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement.	Am J Gastroenterol	97	3108-3117	2002
Kohgo Y, Torimoto Y, Kato J.	Transferrin receptor in tissue and serum: updated clinical significance of soluble receptor.	Int J Hematol.	76	213-218	2002
Fujiya M, Saitoh Y, Nomura M, Maemoto A, Fujiya K, Watari J, Ashida T, Ayabe T, Obara T, Kohgo Y.	Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis.	Gastrointest Endosc.	56	535-542	2002
Orii F, Ashida T, Nomura M, Maemoto A, Fujiki T, Ayabe T, Imai S, Saitoh Y, Kohgo Y.	Quantitative analysis for human glucocorticoid receptor alpha/beta mRNA in IBD.	Biochem Biophys Res Commun.	296	1286-1294	2002
Suzuki Y, Saito H, Suzuki M, Hosoki Y, Sakurai S, Fujimoto Y, Kohgo Y.	Up-regulation of transferrin receptor expression in hepatocytes by habitual alcohol drinking is implicated in hepatic iron overload in alcoholic liver disease.	Alcohol Clin Exp Res.	26	26S-31S	2002
Watari J, Saitoh Y, Obara T, Fujiya M, Maemoto A, Ayabe T, Ashida T, Yokota K, Orii Y, Kohgo Y.	Natural history of colorectal nonpolypoid adenomas: a prospective colonoscopic study and relation with cell kinetics and K-ras mutations.	Am J Gastroenterol.	97	2109-2115	2002

Kohgo Y, Hibi H, Chiba T, Shimoyama T, Muto T, Yamamura K, Popovsky MA.	Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial.	Ther Apher.	6	255-260	2002
Takeuchi S, Okumura T, Motomura W, Nagamine M, Takahashi N, Kohgo Y.	Troglitazone Induces G1 Arrest by p27(Kip1) Induction That Is Mediated by Inhibition of Proteasome in Human Gastric Cancer Cells.	Jpn J Cancer Res.	93	774-782	2002
Naraki T, Kohno N, Saito H, Fujimoto Y, Ohhira M, Morita T, Kohgo Y.	gamma-Carboxyglutamic acid content of hepatocellular carcinoma-associated des-gamma-carboxy prothrombin.	Biochim Biophys Acta.	1586	287-298	2002
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.	55	44-49	2002
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.	48	181-183	2002
Shibata N, Watari J, Fujiya M, Tanno S, Saitoh Y, Kohgo Y.	Cell kinetics and genetic instabilities in differentiated type early gastric cancers with different mucin phenotype.	Hum Pathol.	34	32-40	2003
Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Ido K, Sugano K	Safe percutaneous canalization of the biliary tree using a sheath in patients with malignant biliary stenosis.	Abdom. Imaging	27	549-551	2002

K. Tamada, T. Tomiyama, S. Wada, A. Ohashi, Y. Satoh, K. Ido, <u>K. Sugano</u>	Endoscopic transpapillary bile duct biopsy with the combination of intraductal ultrasonography in the diagnosis of biliary strictures.	GUT	50	326-331	2002
Utsunomiya K, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Ido K, <u>Sugano K.</u>	Calcified bile duct stone not crushable by endotripter or mechanical lithotripter.	Surg Laparosc Endosc Percutan	12	184-186	2002
Higashizawa T, Tamada K, Tomiyama T, Wada S, Ohashi A, Satoh Y, Gotoh Y, Miyata T, Ido K, <u>Sugano K.</u>	Biliary guidewire facilitates bile duct biopsy and endoscopic drainage.	J Gastroentero l Hepatol	17	332-336	2002
Date Y, <u>Nakazato M.</u> , 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 $\alpha$ -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion	Diabetes	51	124-129	2002
Shiia T, <u>Nakazato M.</u> , 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
Lu S, Guan JL, Wand QP, Uehara K, Yamada S, Goto N, Date Y, <u>Nakazato M.</u> , Kojima M, Kangawa K, Shioda S.	Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus	Neurosci Lett	321	157-160	2002
Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H, Kangawa K, <u>Nakazato M.</u>	The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion.	Gastroentero logy	123	1120-1128.	2002



Yoshihara F, Kojima M, Hosoda H, <u>Nakazato M</u> , Kangawa K.	Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation.	Curr Opin Clin Nutr Metab Care	5	391-395.	2002
Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, <u>Nakazato M</u> , Matsukura S, Nozoe S.	Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa.	Eur J Endocrinol	146	R1-R3.	2002
Hayashida T, Nakahara K, Mondal MS, Date Y, <u>Nakazato M</u> , Kojima M, Kangawa K, Murakami N.	Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role	J Endocrinol	173	239-245.	2002
Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa T, Nakahara K, Ida T, Mondal MS, <u>Nakazato M</u> , Kojima M, Kangawa K.	Role for central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats.	J Endocrinol	174	283-288.	2002
Tanaka M, Naruo T, Nagai N, Kuroki N, Shiiya T, <u>Nakazato M</u> , Matsukura S, Nozoe S.	Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders	J Psychiatr Res.	37	17-22	2003
Hanada T, Toshinai K, Kajimura N, Nara-Ahizawa N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Matsukura S, <u>Nakazato M</u> .	Anti-cachectic effect of ghrelin in nude mice bearing human melanoma cells.	Biochem Biophys Res Commun	301	275-279.	2003
<u>Nakazato M</u> , Date Y, Mondal MS, Murakami N, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Matsuo H, Matsukura S.	Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance.	Endocrine J, in press			

Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Guan J, Wang Q, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.	Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway.	Endocrinolog y, in press			
Tanaka M, Naruo T, Yasuhara D, Tarebe Y, Nagai N, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S.	Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of anorexia nervosa.	Psychoneuro endocrinolog y, in press			
Shimada M, Date Y, Mondal MS, Toshinai K, Shimbara T, Fukunaga K, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Yoshimatsu H, 中里雅光	Somatostatin suppresses ghrelin secretion from the rat stomach.	Biochem Biophys Res Commun, in press			
	グレリン	日本内科学会 雑誌 印刷中			