

厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）
分担研究報告書

VMH 破壊による胃のグレリン産生・分泌への影響と形態観察に関する研究

分担研究者 塩田 清二 昭和大学医学部 教授

研究要旨

視床下部腹内側核（VMH）破壊によって惹起される胃の粘膜上皮細胞の増殖にグレリンが関与している可能性が本実験により明らかとなった。また小腸陰窩部での増殖が腸絨毛の丈の増長を引き起こすことを認めた。VMH 破壊によって発現が変化する何らかの因子が空腸上皮細胞の増殖・再生に関与していることが示唆された。

A. 研究目的

グレリンは成長ホルモン分泌刺激物質受容体（GHS-R）の内因性リガンドとしてラット胃から発見された新規ペプチドである。グレリンは胃腺の頸部から底部にかけて散在的に分布している A-like 細胞で産生され、血中に分泌されるホルモンである。またグレリンの発現量が絶食したラットの胃で増加したことから、摂食促進作用をもつと考えられている。一方、脳内の満腹中枢である視床下部の腹内側核（VMH）破壊により過食のみならず、胃壁、腸管壁ならびに膵臓の内分泌部の増殖がおきる。しかもグレリンは脳内の食欲中枢にも存在している。そこで、VMH 破壊

に伴う摂食亢進過程におけるグレリンの機能をしらべるために、VMH 破壊後の胃体部の壁の経時的形態変化とグレリン産生能との関係を形態学的にしらべた。さらに空腸における増殖部位を増殖マーカーである PCNA を用いて検討した。

B. 研究方法

Sprague-Dawley 系雌ラットを用い、VMH 破壊群と Sham 群を作製した。VMH 破壊後 3 日目、7 日目および 10 日目のラットを 4% パラホルムアルデヒドを含む固定液で左心室より灌流固定し、パラフィン切片および凍結切片を作製した。ヘマトキシリン-エオジン（HE）染色によって、胃と

空腸における形態の変化を観察した。グレリンの発現分布については抗グレリン抗体を用いて免疫組織化学を行い、ABC法、DAB発色反応により可視化した。胃壁における粘膜上皮細胞の増殖能については、Ki-67（細胞増殖マーカー）の発現分布を調べた。一方空腸の絨毛の増殖能については、PCNA（細胞増殖マーカー）の発現分布を検討した。動物個体から採取した胃壁および空腸のパラフィン切片に熱処理を施した後、抗Ki-67抗体または抗PCNA抗体を用いて免疫染色を行い、光学顕微鏡で観察した。

C. 研究結果

VMH破壊後3日目の個体では、胃粘膜全層の細胞配列は対照群と比較して密集してみられるようになり、7日目では対照群と同じような上皮細胞の分布密度を示した。また、VMH破壊後3日目の個体では、胃底腺の頸部から底部にかけてみられる内分泌細胞にグレリン免疫陽性反応が顕著に増加してみられたが、7日目ではその数と染色性は減少した。さらにVMH破壊3日後の個体では、胃底腺の頸部の粘膜上皮細胞にKi-67の発現が著明に増加してみられたが、VMH破壊後7日目ではその発現細胞数が減少する傾向がみられた。

VMH破壊後10日目の空腸において、腸絨毛の丈の増高がHE染色で観察された。また陰窩部におけるPCNA免疫陽性細胞の増加も観察された。

D. 考察

以上の観察結果から、VMH破壊によって生じる胃粘膜上皮細胞の増殖に一致して胃粘膜のグレリン合成・分泌がおきることから、グレリンは胃粘膜上皮細胞の増殖に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。今後VMH破壊後の腸管上皮細胞の増殖にグレリンが直接あるいは間接的に作用しているか否かを明らかにする必要がある。

陰窩部で増殖が認められたので、VMH破壊は腸陰窩の幹細胞の増殖を促進することが示唆された。幹細胞の増殖に関与する因子が消化管の増殖・再生因子になりうるので、さらに他の未知の腸管粘膜上皮細胞の増殖・再生に関与する因子の存在についてもひきつづき検索する必要がある。

E. 結論

グレリンが胃・腸管上皮細胞の増殖・再生に関与している可能性が本実験によって明らかになった。VMH破壊は空腸の陰窩部の増殖を惹起す

ることが示された。今後、さらに未知の腸管増殖・再生因子についても検索していく必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Dohi, K., Satoh, K., Ikeda, Y., Ohtaki, H., Shioda, S. and Aruga, T. Neuroprotective effect from ischemia and direct free radical scavenging activity of Choto-san (kampo medicine). *Acta Neurochir (Suppl)*, (2003) **86**, 123-127

2 Dohi, K., Ohtaki, H., Inn, R., Ikeda, Y., Shioda, S. and Aruga, T. Peroxynitrite and caspase-3 expression after ischemia/reperfusion in mouse cardiac arrest model. *Acta Neurochir (Suppl)*, (2003) **86**, 87-91

3 Funahashi, H., Yamada, S., Kageyama, H., Takenoya, F., Guan, J.L. and Shioda, S. Co-existence of leptin- and orexin-receptors in feeding-regulating neurons in the hypothalamic arcuate nucleus-a triple labeling study. *Peptides*, (2003) **24**, 687-694

4 Guan, J.L., Wang, Q.P. and Shioda, S.

Immunoelectron microscopic examination of orexin-like immunoreactive fibers in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res*, (2003) **987**, 86-92

5 Guan, J.L., Wang, Q.P., Kageyama, H., Takenoya, F., Kita, T., T., M., Funahashi, H. and Shioda, S. Synaptic interactions between ghrelin- and neuropeptide Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Peptides*, (2003) **24**, 1921-1928

6 Imaizumi, Y., Mizushima, H., Dohi, K., Ohtaki, H., Funahashi, H. and Shioda, S. Hippocampal heme oxygenase-1 in a murine cardiac arrest model. *Acta Neurochir (Suppl)*, (2003) **86**, 101-103

7 Kageyama, H., Kageyama, A., Endo, Y., Osaka, T., Nemoto, K., Hirano, T., Namba, Y., Shioda, S. and Inoue, S. Ventromedial hypothalamus lesions induce jejunal epithelial cell hyperplasia through an increase in gene expression of cyclooxygenase. *Int J Obes Relat Metab Disord*, (2003) **27**, 1006-1013

8 Kageyama, H., Hirano, T., Okada, K., Ebara, T., Kageyama, A., Murakami, T., Shioda, S. and Adachi, M. Lipoprotein lipase mRNA in white adipose tissue but not in skeletal muscle is increased by

- pioglitazone through PPAR-gamma. *Biochem Biophys Res Commun*, (2003) **305**, 22-27
- 9 Kageyama, H., Osaka, T., Kageyama, A., Kawada, T., Hirano, T., Oka, J., Miura, M., Namba, Y., Ricquier, D., Shioda, S. and Inoue, S. Fasting increases gene expressions of uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in brown adipose tissue of ventromedial hypothalamus-lesioned rats. *Life Sci*, (2003) **72**, 3035-3046
- 10 Matsunaga, M., Ohtaki, H., Takaki, A., Iwai, Y., Yin, L., Mizuguchi, H., Miyake, T., Usumi, K. and Shioda, S. Nucleoprotamine diet derived from salmon soft roe protects mouse hippocampal neurons from delayed cell death after transient forebrain ischemia. *Neurosci Res*, (2003) **47**, 269-276
- 11 Mitamura, K., Ohtsuka, K., Kato, H., Enami, Y., Murai, N., Niiya, Y., Aoki, T., Shimizu, Y., Satoh K., Tobe, T., Shioda, S. and Kusano M. Detection of nitric oxide generation by electron spin resonance spectroscopy after partial hepatectomy. *Showa Univ. J Med Sci*, (2003) **15**, 237-244
- 12 Narita, M., Ohnishi, O., Aoki, T., Suzuki, M., Yajima, Y., Funahashi, H., Shioda, S. and Suzuki, T. Direct evidence for the activation of phospholipase C gamma 1 by in vivo treatment with morphine in the mouse periaqueductal gray matter. *Brain Res*, (2003) **970**, 140-148
- 13 Nonaka, N., Shioda, S., Niehoff, M.L. and Banks, W.A. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3-36 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*, (2003) **306**, 948-953
- 14 Ohtaki, H., Funahashi, H., Dohi, K., Oguro, T., Horai, R., Asano, M., Iwakura, Y., Yin, L., Matsunaga, M., Goto, N. and Shioda, S. Suppression of oxidative neuronal damage after transient middle cerebral artery occlusion in mice lacking interleukin-1. *Neurosci Res*, (2003) **45**, 313-324
- 15 Ohtaki, H., Takaki, A., Yin, L., Dohi, K., Nakamachi, T., Matsunaga, M., Horai, R., Asano, M., Iwakura, Y. and Shioda, S. Suppression of oxidative stress after transient focal ischemia in interleukin-1 knock out mice. *Acta Neurochir (Suppl)*, (2003) **86**, 191-194
- 16 Ohtaki, H., Mori, S., Nakamachi, T., Dohi, K., Yin, L., Endo, S., Okada, Y.

- and Shioda, S. Evaluation of neuronal cell death after a new global ischemia model in infant mice. *Acta Neurochir (Suppl)*, (2003) **86**, 97-100
- 17 Ohtaki, H., Endo, S., Nakamachi, T., Yin, L., Dohi, K., Y., K., Iwai, Y., M., M., Goto, N. and Shioda, S. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in mouse brain following transient cerebral ischemia. *Acta Histochem Cytochem*, (2003) **36**, 385-391
- 18 Suzuki, R., Watanabe, J., Arata, S., Funahashi, H., Kikuyama, S. and Shioda, S. A transgenic mouse model for the detailed morphological study of astrocytes. *Neurosci Res*, (2003) **47**, 451-454
- 19 Suzuki, R., Arata, S., Nakajo, S., Ikenaka, K., Kikuyama, S. and Shioda, S. Expression of the receptor for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PAC1-R) in reactive astrocytes. *Brain Res Mol Brain Res*, (2003) **115**, 10-20
- 20 Takenoya, F., Aihara, K., Funahashi, H., Matsumoto, H., Ohtaki, T., Tsurugano, S., Yamada, S., Katoh, S., Kageyama, H., Takeuchi, M. and Shioda, S. Galanin-like peptide is target for regulation by orexin in the rat hypothalamus. *Neurosci Lett*, (2003) **340**, 209-212
- 21 Tanaka, Y., Yamada, K., Zhou, C.J., Ban, N., Shioda, S. and Inagaki, N. Temporal and spatial profiles of ABCA2-expressing oligodendrocytes in the developing rat brain. *J Comp Neurol*, (2003) **455**, 353-367
- 22 Toshinai, K., Date, Y., Murakami, N., Shimada, M., Mondal, M.S., Shimbara, T., Guan, J.L., Wang, Q.P., Funahashi, H., Sakurai, T., Shioda, S., Matsukura, S., Kangawa, K. and Nakazato, M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, (2003) **144**, 1506-1512
- 23 Wang, Q.P., Zadina, J.E., Guan, J.L., Kastin, A.J. and Shioda, S. Electron microscopic examination of the endomorphin 2-like immunoreactive neurons in the rat hypothalamus. *Brain Res*, (2003) **969**, 126-134
- 24 Wang, Q.P., Zadina, J.E., Guan, J.L. and Shioda, S. Morphological evidence of endomorphin as an agonist for the mu-opioid receptor in the rat spinal cord. *Neurosci Lett*, (2003) **341**, 107-110
- 25 Wang, Q.P., Guan, J.L., Matsuoka, T., Hirayana, Y. and Shioda, S. Electron

- microscopic examination of the orexin immunoreactivity in the dorsal raphe nucleus. *Peptides*, (2003) **24**, 925-930
- 26 Yin, L., Ohtaki, H., Nakamachi, T., Dohi, K., Iwai, Y., Funahashi, H., Makino, R. and Shioda, S. Expression of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) following transient cerebral ischemia. *Acta Neurochir (Suppl)*, (2003) **86**, 93-96
- 27 Chen, F. H., Samson, K. T., Miura, K., Ueno, K., Odahima, Y., Tokushige, S., Yoshitugu, Y., Shioda, S. Airway remodeling: a comparison between fatal and non-fatal asthma. *J Asthma* (in press)
- 28 Okayasu, H., Suzuki, F., Satoh, K., Shioda, S., Dohi, K., Ikeda, Y., Nakashima, H., Komatsu, N., Fujimaki, M., Hashimoto, K., Maki, J. and Sakagami, H. Comparison of cytotoxicity and radical scavenging activity between tea extracts and chinese medicines. *In vivo* (in press)
- 29 Wakabayashi, H., Hashiba, K., Yokoyama, K., Hashimoto, K., Kikuchi, H., Nishikawa, H., Kurihara, T., Satoh, K., Shioda, S., Saito, S., Kusano, S., Nakashima, H., Motohashi, N. and Sakagami, H. Cytotoxic activity of azulenes against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* (in press)
- 30 Wakabayashi, H., Yokoyama, K., Hashiba, K., Hashimoto, K., Kikuchi, H., Nishikawa, H., Kurihara, T., Satoh, K., Shioda, S., Muto, S., Terakubo, S., Nakashima, H., Motohashi, N. and Sakagami, H. Cytotoxic activity of tropolones against human oral tumor cell lines. *Anticancer Res* (in press)
- 31 Funahashi, H., Takenoya, F., Guan, J.L., Kageyama, H., Yada, T. and Shioda, S. Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding. *Anat Sci Int*, (2003) **78**, 123-138
- 32 Funahashi, H., Yada, T., Suzuki, R. and Shioda, S. Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. *Int Rev Cytol*, (2003) **224**, 1-27
- 33 塩田清二、竹ノ谷文子、舟橋久幸、摂食調節因子 メラノコルチン、日本臨牀、(2003) **61** (増刊6), 94-98
- 34 杉沢貴子、諸星利男、舟橋久幸、塩田清二、原発性肺腺癌における ABCA3 発現の免疫組織化学的検討、昭和医学会誌、(2003) **63**, 426-436

2. 学会発表

35 Takenoya, F., Funahashi, H., Guan, J.L., Matsumoto, H., Ohtaki, T., Katoh, S., Kageyama, H., Takeuchi, M., Shioda, S. Neural interaction between galanin-like peptide (GALP) and Orexin in the Hypothalamus, 5th Orexin/orphan GPCR meeting (Tokyo, Japan, 2003 Feb.)

36 塩田清二、グレリンのニューロンネットワーク—機能形態学的解析—、国立循環器病センターCOEプロジェクト 第1回グレリンシンポジウム (大阪、2003年、3月)

37 影山晴秋、荒田 悟、細野知彦、舟橋久幸、竹ノ谷文子、鈴木隆介、大瀧徹也、熊野 聡、井上修二、塩田清二、Galanin-like peptide-EGFPトランスジェニックマウスの作製、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

38 竹ノ谷文子、舟橋久幸、松本寛和、大瀧徹也、加藤佐知、影山晴秋、竹内正雄、塩田清二、Galanin-like peptide (GALP) 含有ニューロンの形態学的研究、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

39 舟橋久幸、管 建蓮、河野大輔、矢田俊彦、塩田清二、視床下部にお

ける摂食調節因子の機能形態学、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

40 中町智哉、大滝博和、尹 麗、土肥謙二、舟橋久幸、塩田清二、マウス前脳虚血モデルにおけるオレキシンレセプター1発現の経時的変化、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

41 舟橋久幸、加藤佐知、矢田俊彦、塩田清二、レプチンおよびオレキシンによる弓状核NPYニューロンの制御機構、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

42 舟橋久幸、加藤佐知、伊達 紫、中里雅光、寒川賢治、塩田清二、視床下部弓状核における摂食調節因子 α -MSH含有ニューロンの形態学的解析、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

43 舟橋久幸、管 建蓮、加藤佐知、河野大輔、矢田俊彦、伊達 紫、中里雅光、寒川賢治、塩田清二、摂食調節因子グレリンによる視床下部NPYニューロンの制御機構、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会 (福岡、2003年、4月)

- 44 櫻井純子、舟橋久幸、加藤佐知、伊達 紫、中里雅光、児島将康、寒川賢治、井上修二、塩田清二、グレリンレセプターの遺伝子発現と組織内分布、第108回日本解剖学会総会・全国学術集会（福岡、2003年、4月）
- 45 影山晴秋、平野 勉、岡田健太、荏原 徹、影山麻子、村上 透、塩田清二、足立 満、褐色脂肪組織欠損マウスにおいて Pioglitazone は PPAR γ を介して筋ではなく脂肪細胞でリポ蛋白リパーゼの mRNA を増加させる、第 46 回日本糖尿病学会年次学術集会（富山、2003 年、5 月）
- 46 Kageyama, H., Takenoya, F., Funahashi, H., Inoue, K., Ohtaki, T., Inoue S., and Shioda, S. Neuronal mechanism of feeding regulation by galanin-like peptide. HALF-DAY SYMPOSIUM ON GPCRs, Satellite Symposium of the 6TH International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, (Hakone, Japan, 2003 Sep.)
- 47 Funahashi, H., Kato, S., Sakurai, J., Inoue, S., Nakajo, S., Date Y., Nakazato, M., Kangawa, K. and Shioda, S. Morphological analysis of ghrelin and its receptor in the rat pancreas. HALF-DAY SYMPOSIUM ON GPCRs, Satellite Symposium of the 6TH International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, (Hakone, Japan, 2003 Sep.)
- 48 Takenoya, F., Kageyama, H., Funahashi, H., Matsumoto, H., Ohtaki, T., Katoh S., Takeuchi, M. and Shioda, S. GALP-containing neuron network system in the rat hypothalamus. HALF-DAY SYMPOSIUM ON GPCRs, Satellite Symposium of the 6TH International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (Hakone, Japan, 2003 Sep.)
- 49 北 徹朗、竹ノ谷文子、植原吉朗¹⁾、山本憲志、堀江 繁、竹内正雄、塩田清二、摂食調節における Galanin-like peptide (GALP)の形態観察（その 1）—視床下部・弓状核におけるオレキシンニューロンとの神経相関—、第 58 回日本体力医学会（静岡、2003 年、9 月）
- 50 竹ノ谷文子、北 徹朗、植原吉朗、山本憲志、竹内正雄、堀江 繁、塩田清二、摂食調節における Galanin-like peptide (GALP)の形態観察（その 2）—外側視床下部（LH）におけるオレキシンおよび MCH ニューロンの神経相関—、第 58 回日本体力医学会（静岡、2003 年、9 月）
- 51 植原吉朗、竹ノ谷文子、北 徹朗、

竹内正雄、堀江 繁、塩田清二、視床下部外側野 (LH) における摂食調節因子の働き—オレキシンニューロンと MCH ニューロンの相互作用について—、第 58 回日本体力医学会 (静岡、2003 年、9 月)

52 塩田清二、前会長口演～生理活性ペプチドからみた摂食の機能調節～、第 6 回日本アロマセラピー学会総会 (東京、2003 年、11 月)

53 Kageyama, H., Takenoya, F., Funahashi, H., Inoue, K., Matsumoto, H., Ohtaki, T., Inoue S., Shioda, S. Galanin-like peptide (GALP) mediates feeding regulation through tyrosine hydroxylase containing neurons in the hypothalamus, Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting (New Orleans, LA, USA, 2003 Nov.)

54 Takenoya, F., Kageyama, H., Guan, J.L., Funahashi, H., Katoh, S., Matsumoto, H., Ohtaki, T., Takeuchi, M., Shioda, S. Galanin-like peptide (GALP)-containing neuron network in the hypothalamus, Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting (New Orleans, LA, USA, 2003 Nov.)

55 ガラニン様ペプチド (GALP) は

チロシン水酸化酵素含有ニューロンを介して摂食を調節する、第 24 回日本肥満学会、(千葉、2003 年、11 月)

56 竹ノ谷文子、影山晴秋、舟橋久幸、管 建蓮、北 徹朗、加藤 佐知、竹内 正雄、塩田清二、Galanin-like peptide (GALP) とオレキシン含有ニューロンの神経相関、第 24 回日本肥満学会 (千葉、2003 年、11 月)

57 北 徹朗、影山晴秋、舟橋久幸、竹ノ谷文子、平山優美、加藤佐知、堀江 繁、塩田清二、CCK-A receptor を介したラット臍島の内分泌調節機構の形態観察、第 24 回日本肥満学会 (千葉、2003 年、11 月)

58 舟橋久幸、加藤佐知、影山晴秋、櫻井純子、井上修二、中里雅光、伊達 紫、寒川賢治、塩田清二、ラット臍臓におけるグレリンおよびグレリン受容体の形態学的解析、第 24 回日本肥満学会 (千葉、2003 年、11 月)

59 塩田清二、脳における摂食調節機構～とくに新規神経ペプチドを中心として～、第 13 回日本医科大学内分秘懇話会 (東京、2003 年、11 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「NO ラジカル消去剤」に関する発
明に係る件

「神経細胞死抑制剤」(申請中)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新規消化管ホルモン グレリンの腸管増殖・再生因子としての 機能解析

分担研究者 中里雅光 宮崎大学医学部第三内科
共同研究者 伊達 紫
宮崎大学医学部第三内科

研究要旨 視床下部腹内側核(VMH)破壊ラットでは、過食・肥満とともに、破壊早期に胃腸組織や肝組織の増殖が認められる。新規脳腸ホルモン グレリンは、主に胃の内分泌細胞で産生され、成長ホルモン分泌促進作用や摂食亢進作用に加え、肝細胞や脂肪増殖作用を有することが知られている。今回、VMH 破壊肥満モデルラットでのグレリン分泌動態、胃グレリン含量、グレリン産生細胞およびグレリン遺伝子発現を解析し、VMH 破壊ラットの肥満や胃腸組織の増殖とグレリンの関連を検討した。VMH 破壊 3 日、7 日、10 日目のラットでは、グレリン生合成は低下しており、グレリンと胃腸組織の増殖との直接的な関連は見出せなかった。VMH 破壊ラットの胃粘膜での DNA 合成は、破壊早期にピークを迎えることから、破壊早期のグレリン動態やグレリンにより変動する転写因子の解析が重要であると考えられる。

A. 研究目的

視床下部は中枢や末梢からのさまざまなシグナルを統合し、摂食やエネルギー代謝調節に機能する。グレリンは下垂体からの成長ホルモン分泌促進作用に加え、強力な摂食亢進作用を持つ新規消化管ホルモンである。胃グレリンは、迷走神経求心路の電気活動を変動させることにより、末梢の空腹情報を視床下部に伝達する。また、視床下部に存在するグレリンも、摂食亢進ペプチドニューロペプチド Y やオレキシンニューロンと神経回路網を形成することで、摂食促進に作用する。視床下部外側野を破壊すると動物はやせを来し、視床下部腹内側核(VMH)を破壊すると動物は肥満を来すことから、視床下部外側野は摂食中枢として、VMH は満腹中枢として機能していることが、古くから知られていた。VMH 破壊による視床下部性肥満の胃腸粘膜増殖とグレリンの関連をこれまでに確立してきた生化学的・分子生物学的・組織化学的手法を用いて検討した。

B. 研究方法

Sprague-Dawley 雄性ラット(250-270 g)の VMH を 1 mA×20 秒の交流電流で破壊した。ラットを pair fed 群、free fed 群、sham 群に分け、手術後 3 日目、7 日目、10 日目の胃グレリン含量、血漿グレリン濃度、グレリン遺伝子発現および胃体部グレリン細胞を、ラジオイムノアッセイ法、ノーザンプロット法、免疫組織化学にて検討した。屠殺後、両側 VMH 破壊を確認し、成功例のデータのみを解析した。

C. 研究結果

free fedのVMH破壊ラットの体重および体脂肪量は、手術後1日目からpair fed群やsham群に比べ優位に増加した。胃グレリン含量は、手術後3日目および7日目では3群間で優位差はなく、手術後10日目のfree fed群で優位に減少していた。血漿グレリン濃度は、手術後3日目のfree fed群ではpair fed群やsham群に比べ優位に低下していたが、その後は優位な差を認めなかった。手術後3日目と7日目のグレリン遺伝子発現は、VMH破壊pair fed

群およびfree fed群でsham群に比べ優位に低下していた。VMH破壊10日目のfree fed群のグレリン陽性細胞数は、sham群に比べ、優位に減少していた。

D. 考察

VMH 破壊ラットでは、破壊後、胃や小腸組織の DNA 含量やチミジン取り込みによる DNA 合成が増加する。胃、小腸組織の細胞増殖や DNA 含量と DNA 合成の増加は、迷走神経活動亢進によるものと考えられているが、どのようなメカニズムや因子が関与するのかは不明である。新規消化管ホルモン グレリンは、成長ホルモン分泌促進や、摂食亢進作用とともに、膵臓、肝臓および脂肪組織での細胞増殖や分化に関与していることが、明らかにされつつある。今回私たちは、VMH 破壊ラットでの細胞増殖とグレリンの関係を評価したが、手術後 3 日目以降の解析では、グレリンの生合成は亢進しておらず、むしろ他の肥満モデル動物でみられるように、低下傾向を示した。胃粘膜の DNA 含量は、手術直後から増加しており、グレリンと細胞増殖の関係を評価するためには、手術後 1 日目以内のグレリン生合成や分泌を解析する必要があると考えられた。また、グレリンの変動が、細胞増殖に関与する転写因子の発現に関与している可能性もあり、DNA マイクロアレイを用いた実験系も有効であると考えられる。

E. 結論

手術後 3 日目、7 日目、10 日目の VMH 破壊ラットでの胃腸組織増殖と胃グレリン生合成および分泌との直接の関与は明らかにできなかった。これまでの研究成果から、グレリンは細胞増殖・分化に対する作用を有する新規ペプチドホルモンであり、腸管増殖や再生に機能する因子としてさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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* 2003;301:275-279.

2) 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* 2003;37:17-22.

3) 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* 2003;302:520-525.

4) Nakahara K, Hayashida T, Nakazato M, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N.: Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:751-755.

5) 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* 2003;28:829-835.

6) Yamaguchi H, Nakazato M, Kangawa K.: Ghrelin: A gastric peptide to regulate hypothalamic control of feeding. *Curr Med Chem* 2003;3:177-188.

7) Tanaka M, Tatebe Y, Nakahara T, Yasuhara D, Sagiya K, Muranaga T, Ueno H, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T.: Eating pattern and the effect of oral glucose on ghrelin and insulin secretion in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol* 2003;59:574-579.

8) Hanada T, Toshinai K, Date Y, Kajimura N, Tsukada T, Hayashi Y, Kangawa K, Nakazato M.: Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism* 2004;53:84-88

2. 学会発表

1) 伊達 紫、寒川賢治、中里雅光：胃グレリ

ンの神経系を介する作用機構に関する研究 第 76 回日本内分泌学会学術総会 (2003)

2) 中里雅光、伊達 紫、寒川賢治：グレリンの局在と生理作用 第 76 回日本内分泌学会学術総会 (2003)

3) 伊達 紫、寒川賢治、中里雅光：末梢摂食促進ペプチド グレリンの中樞への情報伝達機構 第 30 回日本神経内分泌学会 (2003)

4) Nakazato M, Date Y, Kangawa K.: The Role of the Gastric Afferent Vagal Nerve in Ghrelin-Induced Feeding and Growth Hormone Secretion. 85th The Endocrine Society

5) 山内敏正、尾池雄一、脇 裕典、戸部一之、佐伯武頼、中里雅光、山村研一、永井良三、木村 哲、門脇 孝：CBP ヘテロ欠損マウスを用いたレプチン/アディポネクチン非依存性の体重・糖代謝調節経路の同定 第 76 回日本内分泌学会学術総会 (2003)

6) 十枝内厚次、伊達 紫、村上 昇、舟橋久幸、塩田清二、井上修二、寒川賢治、中里雅光：視床下部腹内側核破壊ラットにおけるグレリン発現 第 76 回日本内分泌学会学術総会 (2003)

7) 柴田美雅、中里雅光、上田陽一：ラット嗅球におけるオレキシンの役割の検討 第 76 回日本内分泌学会学術総会 (2003)

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表 (岩倉洋一郎)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikegaya, Y., Delcroix, I., Iwakura, Y., Matsuki, N. and Nishiyama, N.	Interleukin-1 β abrogates long-term depression of hippocampal CA1 synaptic transmission.	Synapse	47	54-57	2003
Kurisaki, T., Masuda, A., Sudo, K., Sakagami, J., Higashiyama, S., Matsuda, Y., Nagabukuro, A., Nabeshima, Y., Asano, M., Iwakura, Y. and Sehara-Fujisawa, A.	Phenotypic analysis of Meltrin α (ADAM12)-deficient mice: involvement of Meltrin α in adipogenesis and myogenesis.	Mol. Cell. Biol.	23	55-61	2003
Sashinami, H., Nakane, A., Iwakura, Y. and Sasaki, M.	Effective Induction of Acquired Resistance to <i>Listeria monocytogenes</i> by Immunizing Mice with In Vivo-Infected Dendritic Cells.	Infect. Immun.	71	117-125	2003
Nakae, S., Komiyama, Y., Narumi, S., Sudo, K., Horai, R., Tagawa, Y., Sekikawa, K., Matsushima, K., Asano, M., and Iwakura, Y.	IL-1-induced TNF α elicits inflammatory cell infiltration in the skin by inducing interferon- γ -inducible protein-10 in the elicitation phase of contact hypersensitivity response.	Int. Immunol.	15	251-260	2003
Tanaka, J., Ishida, T., Choi, B.-I., Watanabe, T., Yasuda, J., and Iwakura, Y.	Latent HIV-1 reactivation in transgenic mice requires cell cycle-dependent demethylation of CREB/ATF sites in the LTR.	AIDS	24	167-175	2003
Li, H., Takeda, Y., Niki, H., Ogawa, J., Kobayashi, S., Kai, N., Akasaka, K., Asano, M., Sudo, K., Iwakura, Y., and Watanabe, K.	Aberrant responses to acoustic stimuli in mice deficient for neural recognition molecule NB-2. Eur.	J. Neurosci.	17	483-490	2003
Ohtaki, H., Funahashi, H., Dohi, K., Oguro, T., Horai, R., Asano, M., Iwakura, Y., Yin, L., Matsunaga, M., Goto, N., and Shioda, S.	Suppression of oxidative neuronal damage after transient middle cerebral artery occlusion in mice lacking interleukin-1.	Neuroscience Res.	45	313-324	2003
Nakae, S., Komiyama, K., Yokoyama, H., Nambu, A., Umeda, M., Iwase, M., Homma, I., Sudo, K., Horai, R., Asano, M. and Iwakura, Y.	Interleukin-1 is required for allergen-specific Th2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response.	Int. Immunol.	15	483-490	2003
Voronov, E., Shouval, D. S., Krelin, Y., Cagnano, E., Benharroch, D., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., and Apte, R. N.	Interleukin 1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	2645-2650	2003
Kirii, H., Niwa, T., Yamada, Y., Wada, H., Saito, K., Iwakura, Y., Asano, M., Moriwaki, H., and Seshima, M.	Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	23	656-660	2003

Ono, Y., Ogihara, Y., Saijo, S., Iwakura, Y., and Inoue, M.	Evaluation of Kampo medicines used to treat rheumatoid arthritis in collagen-induced arthritis and pX transgenic mice	Mod. Rheumatol	13	50-56	2003
Kyuwa, S., Kawamura, S., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Urano, T., and Yoshikawa, Y.	Differences between BALB/c and C57BL/6 mice in mouse hepatitis virus replication in primary hepatocyte culture.	Exp. Anim.	52	81-84	2003
Iwakura, Y.	Autoimmune chronic inflammatory arthropathy in mice transgenic for the HTLV-I tax gene. In "Two decades of adult T-cell leukemia and HTLV-I research", (eds. K. Sugamura, R. Uchiyama, M. Matsuoka, and M. Kannagi)	Gann Monograph on Cancer Research, 50, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo		197-218	2003
Nakae, S., Horai, R., Komiyama, Y., Nambu, A., Asano, M., Nakane, A., and Iwakura, Y.	The role of IL-1 in the immune system. In "Cytokine Knockouts", (ed. G. Fantuzzi)	Humana Press, Totowa, NJ		95-109	2003
Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S., and Iwakura, Y.	IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	5986-5990	2003
Asano, M., Nakae, S., Kotani, N., Shirafuji, N., Nambu, A., Hashimoto, N., Kawashima, H., Hirose, M., Miyasaka, M., Takasaki, S., and Iwakura, Y.	Impaired selectin ligand biosynthesis and reduced inflammatory responses in β -1,4-galactosyltransferase -I-deficient mice.	Blood	102	1678-1685	2003
Wheeler, R. D., Brough, D., Le Feuvre, R. A., Takeda, K., Iwakura, Y., Luheshi, G. N., and Rothwell, N. J.	Interleukin-18 induces expression and release of cytokines from murine glial cells: interactions with interleukin-1 β .	J. Neurochem.	85	1412-1420	2003
Isoda, K., Shiigai, M., Ishigami, N., Matsuki, T., Horai, R., Nishikawa, K., Kusuhara, M., Nishida, Y., Iwakura, Y., and Ohsuzu, F.	Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury.	Circulation	108	516-518	2003
Miyake-Nishijima, R., Iwata, S., Saijo, S., Kobayashi, H., Kobayashi, S., Souta-Kuribara, A., Hosono, O., Kawasaki, H., Tanaka, H., Ikeda, E., Okada, Y., Iwakura, Y., and Morimoto, C.	Role of Crk-associated substrate lymphocyte type in the pathophysiology of the rheumatoid arthritis in tax transgenic mice and in humans.	Arthritis Rheum.	48	1890-1900	2003
Takeda, Y., Akasaka, K., Lee, S., Kobayashi, S., Kawano, H., Murayama, S., Takahashi, N., Hashimoto, K., Kano, M., Asano, M., Sudo, K., Iwakura, Y., and Watanabe, K.	Impaired motor coordination in mice lacking neural recognition molecule NB-3 of the contactin/F3 subgroup.	J. Neurobiol.	56	252-265	2003
Matsuki, T., Horai, R., Sudo, K., and Iwakura, Y.	IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions.	J. Exp. Med.	198	877-888	2003

Mun, H.S., Aosai, F., Chen, M., Piao, L.X., Norose, K., Iwakura, Y., Yano, A.	Pathogenicity of <i>Toxoplasma gondii</i> through B-2 cell-mediated downregulation of host defense responses.	Microbiol Immunol	47	533-542	2003
Traka, M., Goutebroge, L., Denisenko, N., Bessa, M., Nifli, A., Havaki, S., Iwakura, Y., Fukamauchi, F., Watanabe, K., Soliven, B., Girault, J. A., and Karagogeos, D.	Association of Tag-1 with Caspr2 is essential for the molecular organization of juxtaparanodal regions of myelinated fibers.	J. Cell. Biol.	162	1161-1172	2003
Kariyone, A., Tamura, T., Kano, H., Iwakura, Y., Takeda, K., Akira, S., and Takatsu, K.	Immunogenicity of Peptide-25 of Ag85B in Th1 development: role of IFN- γ .	Int. Immunol.	15	1183-1194	2003
Norose, K., Mun, H.S., Aosai, F., Chen, M., Piao, L.X., Kobayashi, M., Iwakura, Y., and Yano, A.	IFN- γ -Regulated <i>Toxoplasma gondii</i> Distribution and Load in the Murine Eye.	Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.	44	4375-4381	2003
Nakae, S., Nambu, A., Sudo, K., and Iwakura, Y.	Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice.	J. Immunol.	171	6173-6177	2003
Ohtaki, H., Takaki, A., Yin, L., Dohi, K., Nakamachi, T., Matsunaga, M., Horai, R., Asano, M., Iwakura, Y., Shioda, S.	Suppression of oxidative stress after transient faocal ischemia in interleukin-1 knockout mice.	Acta Neurochir.Suppl.	86	191-194	2003

研究成果の刊行に関する一覧表（寒川賢治）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakai, Y., Hosoda, H., K. Nin, Ooya, C., Hayashi, H., Akamizu, T., Kangawa, K.	Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa.	Eur J Endocrinol	149	R1-3	2003
Kaiya, H., Kojima, M., Hosoda, H., Moriyama, S., Takahashi, A., Kawauchi, H., Kangawa, K.	Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout.	Endocrinology	144	5215-5226	2003
Kitamura, S., Yokota, I., Hosoda, H., Kotani, Y., Matsuda, J., Naito, E., Ito, M., Kangawa, K., Kuroda, Y.	Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance.	J Clin Endocrinol Metab	88	5473-5477	2003
Nakahara, K., Hayashida, T., Nakazato, M., Kojima, M., Hosoda, H., Kangawa, K., Murakami, N.	Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats.	Biochem Biophys Res Commun	303	751-755	2003
Okimura, Y., Ukai, K., Hosoda, H., Murata, M., Iguchi, G., Iida, K., Kaji, H., Kojima, M., Kangawa, K., Chihara, K.	The role of circulating ghrelin in growth hormone (GH) secretion in freely moving male rats.	Life Sci	72	2517-2524	2003
Tanaka, K., Minoura, H., Isobe, T., Yonaha, H., Kawato, H., Wang, D. F., Yoshida, T., Kojima, M., Kangawa, K., Toyoda, N.	Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells.	J Clin Endocrinol Metab	88	2335-2340	2003
Sakata, I., Yamazaki, M., Inoue, K., Hayashi, Y., Kangawa, K., Sakai, T.	Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion.	Neurosci Lett	342	183-186	2003
Kaiya, H., Kojima, M., Hosoda, H., Riley, LG., Hirano, T., Grau, EG., Kangawa, K.	Identification of tilapia ghrelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia, <i>Oreochromis mossambicus</i> .	Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol	135	421-429	2003
Kaiya, H., Kojima, M., Hosoda, H., Riley, LG., Hirano, T., Grau, EG., Kangawa, K.	Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel and its biological activity.	J Endocrinol	176	415-423	2003
Sugino, T., Yamaura, J., Yamagishi, M., Kurose, Y., Kojima, M., Kangawa, K., Hasegawa, Y., Terashima, Y.	Involvement of cholinergic neurons in the regulation of the ghrelin secretory response to feeding in sheep.	Biochem Biophys Res Commun	204	308-312	2003
Hataya, Y., Akamizu, T., Hosoda, H., Kanamoto, N., Moriyama, K., Kangawa, K., Takaya, K., Nakao, K.	Alterations of plasma ghrelin levels in rats with lipopolysaccharide-induced wasting syndrome and effects of ghrelin treatment on the syndrome.	Endocrinology	144	5365-5371	2003

研究成果の刊行に関する一覧表（井上修二）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
木下伊規子、田村明、奈良誠人、加藤達雄、井上修二	糖尿病ラットにおける運動負荷の筋蛋白質異化に及ぼす影響	日本臨床生理学会雑誌	33	133-139	2003
井上修二	肥満症治療の新しい考え方ー生活習慣病の治療との関連ー	Medicament News	175 3	1-4	2003
井上修二	肥満の判定と肥満症の診断:その新しい視点	ホルモンと臨床	51	23-30	2003
井上修二、鳥飼陽子、宇都宮信子、金井幸子	健康食品（保健機能食品）の分類と使用上の注意点	日本病院薬剤師会雑誌	39	685-690	2003
井上修二、鳥飼陽子、金井幸子	肥満に関する疫学的事項 国際比較	日本臨床	61 (6)	555-563	2003
横川博英、井上修二	肥満の治療法 薬物療法（抗肥満治療薬）アドレナリン作動薬（マジンドール）	日本臨床	61 (6)	655-660	2003
辻正富、金澤真雄、井上修二	肥満症の治療法 薬物療法（抗肥満治療薬）セロトニン作動薬（フェンフルラミン、デスクフェンフルラミン）	日本臨床	61 (6)	661-667	2003
辻正富、齊藤宣彦、井上修二	肥満症の治療法 薬物療法（抗肥満治療薬）アドレナリン・セロトニン作動薬（シブトラミン）	日本臨床	61 (6)	668-675	2003
金澤真雄、宇都宮信子、井上修二	症候性肥満 中枢性肥満	日本臨床	61 (6)	814-819	2003
井上修二	肥満は増加していますか	肥満と糖尿病	2(5)	13-15	2003
田嶋尚子、井上修二、平山愛山	女性肥満 糖尿病の現場から	肥満と糖尿病	2(5)	143-158	2003
横川博英、井上修二	遺伝子診断とは？	肥満と糖尿病	2(6)	13-15	2003
Suzuki,E., Kageyama,H., Nakaki, T., Kanba,S., Inoue,S., Miyaoka,H.,	Nitric oxide induced heat shock protein 70 mRNA in rat hypothalamus during acute restraint stress under sucrose diet.	Cell Mol Neurobiol	23 (6)	907-915	2003
Kageyama,H., Kageyama,A., Endo,Y., Osaka,T., Nemoto,K., Hirano,T., Namba,Y., Shioda,S., Inoue, S	Ventromedial hypothalamus lesions induce jejunal epithelial cell hyperplasia through an increase in gene expression of cyclooxygenase.	Int J Obes	27	1006-1013	2003
Wang,J., Osaka,T., Inoue,S.,	Orexin - A -sensitive site for energy expenditure localized in the arcuate nucleus of the hypothalamus.	Brain Res	971	128-134	2003

<p>Kanazawa,M., Xue,CY., Kageyama,H., Suzuki,E., Ito,R., Namba,Y., Osaka,T., Kimura,S.,Inoue,S.,</p>	<p>Effects of a high-sucrose diet on body weight and stress tolerance.</p>	<p>Nutr Rev</p>	<p>61</p>	<p>S27-33</p>	<p>2003</p>
<p>Kageyama,H., Osaka,T., Kageyama,A., Kawada,T., Hirano,T., Oka,J., Miura,M., Namba,Y.,Ricquier,D.,Shioda,S ,Inoue,S.,</p>	<p>Fasting increases gene expressions of uncoupling proteins and peroxisome proliferators-activated receptor - γ in brown adipose tissue of ventromedial hypothalamus-lesioned rats.</p>	<p>Life.Sci.</p>	<p>72</p>	<p>3035-3046</p>	<p>2003</p>

研究成果の刊行に関する一覧表（塩田清二）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funahashi, H., Takenoya, F., Guan, J.L., Kageyama, H., Yada, T., Shioda, S.	Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding	Anat Sci Int	78	123-138	2003
Funahashi, H., Yada, T., Suzuki, R., Shioda, S.	Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain	Int Rev Cytol	224	1-27	2003
Funahashi, H., Yamada, S., Kageyama, H., Takenoya, F., Guan, J.L., Shioda, S.	Co-existence of leptin- and orexin-receptors in feeding-regulating neurons in the hypothalamic arcuate nucleus-a triple labeling study	Peptides	24	687-694	2003
Dohi, K., Satoh, K., Ikeda, Y., Ohtaki, H., Shioda, S., Aruga, T.	Neuroprotective effect from ischemia and direct free radical scavenging activity of Choto-san (kampo medicine)	Acta Neurochir (Suppl)	86	123-127	2003
Dohi, K., Ohtaki, H., Inn, R., Ikeda, Y., Shioda, S., Aruga, T.	Peroxy-nitrite and caspase-3 expression after ischemia/reperfusion in mouse cardiac arrest model	Acta Neurochir (Suppl)	86	87-91	2003
Guan, J.L., Wang, Q.P., Shioda, S.	Immunoelectron microscopic examination of orexin-like immunoreactive fibers in the dorsal horn of the rat spinal cord	Brain Res	987	86-92	2003
Guan, J.L., Wang, Q.P., Kageyama, H., Takenoya, F., Kita, T., T., M., Funahashi, H., Shioda, S.	Synaptic interactions between ghrelin- and neuropeptide Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus	Peptides	24	1921-1928	2003
Imaizumi, Y., Mizushima, H., Dohi, K., Ohtaki, H., Funahashi, H., Shioda, S.	Hippocampal heme oxygenase-1 in a murine cardiac arrest model	Acta Neurochir (Suppl)	86	101-103	2003
Kageyama, H., Kageyama, A., Endo, Y., Osaka, T., Nemoto, K., Hirano, T., Namba, Y., Shioda, S., Inoue, S	Ventromedial hypothalamus lesions induce jejunal epithelial cell hyperplasia through an increase in gene expression of cyclooxygenase	Int J Obes Relat Metab Disord	27	1006-1013	2003
Kageyama, H., Hirano, T., Okada, K., Ebara, T., Kageyama, A., Murakami, T., Shioda, S., Adachi, M	Lipoprotein lipase mRNA in white adipose tissue but not in skeletal muscle is increased by pioglitazone through PPAR-gamma	Biochem Biophys Res Commun	305	22-27	2003
Kageyama, H., Osaka, T., Kageyama, A., Kawada, T., Hirano, T., Oka, J., Miura, M., Namba, Y., Ricquier, D., Shioda, S., Inoue, S	Fasting increases gene expressions of uncoupling proteins and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in brown adipose tissue of ventromedial hypothalamus-lesioned rats	Life Sci	72	3035-3046	2003
Matsunaga, M., Ohtaki, H., Takaki, A., Iwai, Y., Yin, L., Mizuguchi, H., Miyake, T., Usumi, K., Shioda, S	Nucleoprotamine diet derived from salmon soft roe protects mouse hippocampal neurons from delayed cell death after transient forebrain ischemia	Neurosci Res	47	269-276	2003