

表 1 調査用紙の概要

1. 体格指数 (BMI)
2. 身体像 (やせ願望、理想体重、自己評価)
3. 食行動 (むちゃ食い、不食、嘔吐、下剤、薬、運動) 頻度と期間
4. 月経
5. 対人関係
6. EAT-26、SCOFF

表 2 摂食障害の病型別推定頻度

	中学生		高校生		大学生
	女子	男子	女子	男子	女子
ANR	0.5	0.3	0.0	0.0	0.2
ANBP	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2
BNP	0.0	0.0	0.7	0.0	0.4
BNNP	0.3	0.0	1.5	0.3	1.8
EDNOS	17.1	7.5	9.1	3.2	15.4
調査人数	929	346	2448	1793	824

2003 年調査、略語は本文参照

調査人数を除き、数字は%

表 3 特定不能の摂食障害の病型別推定頻度

	中学生		高校生		大学生
	女子	男子	女子	男子	女子
pANR	12.7	4.9	2.7	0.6	1.7
pANBP	1.8	0.6	1.2	0.0	2.8
pBNP	0.0	0.0	0.5	0.1	1.3
pBNNP	1.5	0.3	1.7	0.2	7.8
BED	0.8	1.4	1.8	1.7	1.0
HV	0.3	0.0	0.6	0.1	0.2

2003 年調査、略語は本文参照

調査人数を除き、数字は%

表 4 食行動異常の頻度

	不食	むちゃ食い	だらだら	嘔吐	やせ薬
女子中生	2.2 (0.5)	16.9 (1.6)	35.0 (6.4)	0.5 (0.2)	2.7 (0.8)
女子高生	5.5 (0.9)	30.6 (4.8)	45.6 (10.7)	2.6 (0.6)	7.1 (1.4)
女子大生	6.8 (0.6)	41.0 (2.8)	56.6 (7.6)	2.8 (0.4)	8.3 (1.9)

()内は週 2 回以上で、3 ヶ月以上、数字は%、2002 年

表5 女子高生摂食障害の年度別頻度

年	1982	1992	2002
AN	0.1	0.1	0.2
BN		0.4	2.2
EDNOS		5.0	9.1

数字は%

AN:神経性食欲不振症

BN:神経性大食症

EDNOS:特定不能の摂食障害

表6 やせすぎの人でやせ願望を有する人の頻度

年	1982	2002
女子中生	12.9	51.0
女子高生	13.4	52.9
女子大生	9.3	41.0

BMI < 18.5 kg/m²

数字は%

表7 やせすぎの人の理想体重

年	1982	2002
女子中生	43.1	39.7
女子高生	45.5	42.8
女子大生	45.8	43.4

BMI < 18.5 kg/m²

数字はkg

表8 食行動異常の頻度

	年	不食	むちゃ食い	嘔吐	やせ薬
女子高生	1992	8.5 (0.5)	17.7 (4.7)	1.9 (0.3)	1.2 (0.4)
	2002	5.5 (1.4)	30.6 (9.7)	2.6 (1.1)	7.1 (3.2)
女子大生	1992	9.5 (0.5)	30.4 (3.3)	2.4 (0.5)	1.9 (0.0)
	2002	6.8 (1.4)	41.0 (8.1)	2.8 (0.7)	8.3 (3.9)

()内は週2回以上、数字は%

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

中枢性摂食異常症の生物学的病因因子に基づいた治療法の開発

分担研究者 寒川 賢治 国立循環器病センター研究所 生化学部 部長
京都大学医学部附属病院探索医療センター 客員教授

研究要旨 近年我々は、成長ホルモン(GH)分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして、グレリンを発見した。グレリンは成長ホルモン分泌促進作用以外に食欲増進作用などを有している。一方、年々増加する神経性食欲不振症や Functional dyspepsia に対する治療には難渋する場合が多い。そこで、これら摂食不振患者に対する治療薬としてグレリンの臨床応用を図ることとした。臨床第1相試験として、18人の健康人ボランティアに対してグレリンまたはプラセボを投与するランダム化二重盲検試験を施行し、グレリンのホルモンや空腹度への影響を検討した。グレリン投与により血清 GH は顕著に上昇し、空腹度への影響の検討では、有意ではないが用量依存的な上昇を認められた。安全性に関しても、少数例において軽度のほてり感や腹部症状、発汗を自覚したのみで、他に特記すべきものは認められなかった。以上より、臨床第1相試験によってグレリンの臨床効果と安全性が確認された。

研究目的

摂食不振は種々の疾患で見られ、体重減少、体力や気力の低下を招来し、ひいては原疾患の悪化、生命力や活動性の消失にまでつながる。その治療には、原疾患の改善が原則であるが困難または不可能な場合が少なくない。年々増加する神経性食欲不振症や Functional dyspepsia などの疾患において観察される摂食不振に関しては、その原因が不明で治療に難渋する場合が多い。

我々は1999年に、オーファン受容体であった成長ホルモン(GH)分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして、グレリンと名付けた新規ホルモンをラットおよびヒトの胃から発見した。グレリンは28個のアミノ酸よりなり、脂肪酸(オクタン酸)で修飾(オクタノイル化)された新規ペプチドであり、脂肪酸修飾は活性発現に必須である。グレリンは、強力なGH分泌活性に加え、食欲促進や正のエネルギーバランスをもたらす生物作用を有することを明らかにしており、末梢投与によって食欲亢進をもたらす唯一のホルモンである。これらのことから、上記神経性食欲不振症、Functional dyspepsia などにおける摂食量低下や体重減少に対する治療薬としての臨床応用が期待されている。

本研究において、グレリンがこれらの疾患に対して有効な臨床効果を示すかどうかを検討するにあたり、今回まず、臨床第1相試験を施行した。

研究方法

健康成人を対象としたグレリン単回投与試験(臨床試験

第1相)の実施計画書(プロトコル)を作成し、京都大学の倫理委員会に提出して承認を受けた。健康人ボランティア18人を3群(グレリン高用量[5 μg/kg]投与群、グレリン低用量[1 μg/kg]投与群、およびプラセボ[生理食塩水]投与群)にランダム化に割付け、二重盲検試験にて実施した。有害事象の有無(自覚・他覚症状や臨床検査値にて判断)、グレリンの薬物動態、グレリンの臨床効果(GH分泌刺激作用、食欲への影響、糖代謝に対する作用など)、などを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究のヒトを対象とした臨床研究は、京都大学医学部附属病院探索医療センターにおいて実施したが、京都大学で定められた臨床研究の規定に従って行った。

研究結果

体内動態に関しては、合成ヒトグレリン1 μg/kg および5 μg/kg の投与によって、血中グレリン濃度は15分後でそれぞれ約3.2 および20 ng/ml の濃度であった。42-44%が活性型(オクタノイル化)グレリンであった。投与されたグレリンは約30分の半減期で血中より消失した。活性型はさらに急速(半減期は15分以内)に消失し、90分後にはほぼ基礎値のレベルにまで低下していた。

安全性に関しては、グレリン静脈内ボラス投与によって、少数例において軽度のほてり感、軽度の腹部症状、発汗、傾眠を自覚したのみで、その他に特記すべき自覚症状および他覚症状は認められなかった。一例において

発熱、腹痛、下痢、白血球数増加、咽頭紅斑が出現したが、投与剤とは関連のない急性細菌性腸炎の合併と診断された。また、この際、投与後翌日と8日目に有意な生化学データや血清 IGF-1 の変動は認められなかった。有害事象の発生頻度は3群間で有意な差を認めなかった。

血清 GH 上昇作用は、合成ヒト・グレリン 1 μ g/kg と 5 μ g/kg の投与によって、血清 GH はそれぞれ頂値 124 ng/ml (30 min) と 153 ng/ml (45 min) のレベルまで増加した。

空腹増強作用に関しては、合成ヒト・グレリン 1 μ g/kg と 5 μ g/kg の投与によって用量依存的な空腹度スコア上昇傾向が観察された。この傾向は投与後 45 分以内において特に強かった。

糖代謝に関しては、合成ヒト・グレリン 1 μ g/kg と 5 μ g/kg の投与によって軽度ながら有意な血糖上昇作用とインスリン分泌低下作用が観察された。すなわち、1 μ g/kg と 5 μ g/kg のグレリン投与で 15 分後に血糖上昇、5 μ g/kg グレリン投与 90 分後に血中インスリン濃度の低下が認められた。

考察

薬物動態に関しては、今回はじめて活性型グレリンの動態を検査することができた。すなわち、活性型グレリンの急速な血中からの消失を認めた。

安全性に関しては、従来の報告に比して特記すべきものはなく、問題はないと考えられた。その発現頻度もプラセボ群と差はなかった。

血清 GH 上昇作用は著明であったが、1 μ g/kg と 5 μ g/kg の間で有意な差を認めなかった。これは、1 μ g/kg での反応が非常に良く、天井効果と考えられた。

空腹度については例数が少ないため有意差はなかったが、プラセボを用いたランダム化二重盲検試験において用量依存的増強作用を観察し得た。これは、摂食不振患者への臨床応用を支持する結果であると考えられる。

糖代謝に関しては、血糖と血中インスリン濃度に対して軽度の影響があった。その傾向は従来のヒトでの報告に合致するが、その程度や time course は必ずしも一致せず、今後の検討が必要と考えられた。

結論

プラセボを用いたランダム化二重盲検臨床第 I 相試験を実施し、グレリンの薬物動態、安全性、臨床効果を検討した。その結果、グレリンの GH 分泌促進や摂食亢進作用などの臨床効果と安全性が確認された。これによって、神経性食欲不振症や Functional dyspepsia などの摂食不振

患者を対象とした第 II 相臨床試験実施への準備が整ったと考えられた。

健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

1. 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).
2. Shimizu, Y., Nagaya, N., Teranishi, Y., Imazu, M., Yamamoto, H., Shokawa, T., Kangawa, K., Kohno, N., Yoshizumi, M. Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 310, 830-835. (2003).
3. 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).
4. 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).
5. Kaiya, H., Kojima, M., Hosoda, H., Riley, L. G., Hirano, T., Grau, E. G., Kangawa, K. Identification of tilapia ghrelin and its effects on growth hormone and prolactin release in the tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 135, 421-429. (2003).
6. Nakai, Y., Hosoda, H., Nin, K., 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).
7. Enomoto, M., Nagaya, N., Uematsu, M., Okumura, H., Nakagawa, E., Ono, F., Hosoda, H., Oya, H., Kojima, M., Kanmatsuse, K., Kangawa, K. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of

- ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin Sci (Lond)*, 105, 431-435. (2003).
8. 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).
 9. 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).
 10. 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*, 304, 308-312. (2003).
 11. Masaoka, T., Suzuki, H., Hosoda, H., Ota, T., Minegishi, Y., Nagata, H., Kangawa, K., Ishii, H. Enhanced plasma ghrelin levels in rats with streptozotocin-induced diabetes. *FEBS Lett*, 541, 64-68. (2003).
 12. Okimura, Y., Ukai, K., Hosoda, H., Murata, M., Iguchi, G., Iida, K., Kaj, 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).
 13. 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., Nakazato, M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 144, 1506-1512. (2003).
 14. Kaiya, H., Kojima, M., Hosoda, H., Riley, L. G., Hirano, T., Grau, E. G., Kangawa, K. Amidated fish ghrelin: purification, cDNA cloning in the Japanese eel and its biological activity. *J Endocrinol*, 176, 415-423. (2003).
 15. Shimada, M., Date, Y., Mondal, M. S., 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*, 302, 520-525. (2003).
 16. Choi, K., Roh, S. G., Hong, Y. H., Shrestha, Y. B., Hishikawa, D., Chen, C., Kojima, M., Kangawa, K., Sasaki, S. The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology*, 144, 754-759. (2003).
 17. Shimizu, Y., Nagaya, N., Isobe, T., Imazu, M., Okumura, H., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Kohno, N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*, 9, 774-778. (2003).
 18. Hanada, T., Toshinai, K., Kajimura, N., Nara-Ashizawa, N., Tsukada, T., Hayashi, Y., Osuye, K., 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).

知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者

赤水尚志(京都大学医学部)
 高屋和彦(京都大学医学部)
 細田洋司(京都大学医学部)
 五十子大雅(京都大学医学部)
 横出正之(京都大学医学部)
 福島雅典(京都大学医学部)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

神経性食欲不振症患者における月経の再開に関する因子

分担研究者	久保 千春	九州大学大学院医学研究院心身医学	教授
	野崎 剛弘	九州大学大学院医学研究院心身医学	
	是枝 千賀子	九州大学大学院医学研究院心身医学	
	瀧井 正人	九州大学大学院医学研究院心身医学	
	河合 啓介	九州大学大学院医学研究院心身医学	

研究要旨 【目的】神経性食欲不振症(AN)患者の月経再開群と無月経遷延群で、レプチンやその他のホルモンを比較検討した。【方法】当科で入院治療を行った女性 AN 患者で月経再開群 9 名と無月経群 13 名、および健常成人女性 12 名を対象に、患者は入院時と、月経再開群は再開後に、無月経群は退院時に、また健常群は随時に早朝空腹時採血を行い各種ホルモンなどの測定を行った。健康時や疾患経過中の体重経過、月経の有無などの情報を得た。【研究結果及び考察】月経再開群の月経再開時レプチンと TSH は、無月経群に比べて、各々有意に高値および低値であった。無月経群の入院時コルチゾールは月経再開群より有意に高値であった。ロジスティック回帰分析の結果、月経再開に最も有意に関連する因子は月経再開時のレプチンであった。近年の研究では、正常体重の無月経(FHA)において、その内分泌学的特徴としてレプチンの低下や甲状腺ホルモンの低下が報告されているが、今回の結果は、この病態と類似しており、AN の無月経も FHA と同様の機序で生じていることが示唆される。【結論】AN の月経の再開には、レプチンの関与が最も影響することが示唆された。

研究目的

神経性食欲不振症(AN)患者では、治療により正常体重に回復した後でも、しばしば無月経の遷延がみられる。これらの患者ではレプチンやエストロゲンの低値がみられる。しかし、AN 患者の月経再開の機序の詳細は明らかではない。正常体重の機能性視床下部性無月経(FHA)では、レプチンの低下や甲状腺機能の低下の関与が認められている。AN における月経の再開に関与する因子について調べるために、AN 患者の月経再開群と無月経遷延群で、レプチンやその他のホルモンを比較検討した。

研究方法

対象群を、当科で入院治療を行った女性 AN 患者で、入院中に月経の再開のあった者(月経再開群)9名、入院中に月経の再開のなかった者(無月経群)13名とし、コントロール群を健常成人女性12名とした。早朝空腹時採血を行い、レプチン、GH、IGF-1、FSH、LH、エストラジオール、プロラクチン、TSH、free T3、free T4、およびコルチゾールを測定した。患者は入院時と、月経の再開した者はその後、および月経再開のなかった者は退院時に採血を行

った。また、健常群は随時に採血を行った。また、健康時や疾患経過中の体重経過、月経の有無などの情報を得た。

(倫理面への配慮)

以上の検査については、事前に検査の趣旨とともに、その測定結果を研究に用いる可能性があることを十分説明し、患者もしくは家族の同意を得た上で行った。

研究結果

無月経群と月経再開群との間には、年齢、入院時 BMI、入院までの罹病期間、退院時または月経再開時の BMI、発症前の健康時体重と退院時または月経再開時の体重との差、入院期間には差は認めなかった(表1)。

次に各因子の群間の比較を示す。

BMI は患者群 2 群とも、健常群に比べ入院時退院時ともに有意差を認めた(図1左)。レプチンは入院時は患者 2 群とも健常群に比べ有意に低値であった。月経再開群のレプチンは再開時、無月経の遷延した群に比べ有意に高値であった。無月経群のレプチンは健常群に比べても有意に低値であった(図1右)。GH は入院時、再開時ともに

各群間に有意差は認めなかった(図 2 右)。入院時 IGF-1 は患者群は 2 群ともに健常群に比べ低値であったが、退院時は群間に有意差はなかった(図 2 左)。FSH は入院時は 3 群間に差を認めなかったが、月経再開患者の月経再開時に、無月経遷延群とも健常群とも有意差をもって高値となった(図 3 右)。LH は入院時は患者群 2 群は健常群に比べ有意に低値であったが、月経再開時は 3 群間に有意差を認めなかった(図 3 左)。エストラジオールは、患者 2 群で入院時退院時ともに健常群に比べ低値であった(図 4 右)。プロラクチンは、入院時患者群 2 群で健常よりも低値であったが、月経再開時は 3 群間に有意差は認めなかった(図 4 左)。TSH は入院時群間に有意差はなかったが、無月経の遷延した群の退院時で他の群より有意に高値であった(図 5 右)。入院時 FT3 は患者 2 群とも健常群に比べ低値であったが、退院時は有意差は認めなかった(図 5 左)。入院時 FT4 は患者群 2 群で健常群より低値であったが、月経再開時にもこの傾向は変わらなかった(図 6 右)。コルチゾールは、無月経群で入院時有意に高値であった。しかし退院時には有意差は認めなかった(図 6 左)。

以上の単変量解析で有意差のある因子を独立変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、月経再開時のレプチンが月経再開に最も独立して関与していた(表 2)。

結果をまとめると次のようになる。1) 月経再開群の月経再開時レプチンと TSH は、無月経群に比べて、各々有意に高値および低値であった。2) 無月経群の入院時コルチゾールは月経再開群より有意に高値であった。3) ロジスティック回帰分析の結果、月経再開に最も有意に関連する因子は月経再開時のレプチンであった。

考察

今回は、正常体重まで回復した AN 患者で、月経が再開した群と無月経が持続している群を比較検討した。近年の研究では、正常体重の無月経(FHA)において、FT3、FT4、レプチン、骨密度が健常に比べ低値であるだけでなく、摂食障害の合併が重要な因子となっている可能性があるという報告¹⁾がある。今回の結果は、この病態と類似しており、AN の無月経も FHA と同様の機序で生じていることが示唆される。AN の無月経については、無月経遷延患者ではレプチンとエストロゲンが低く、レプチンは体重回復後の現体重ではなく、発症前の体重と現体重との差と負の相関関係があるという報告²⁾がみられる。また、AN 群、体重をマッチさせた月経のある群、正常体重で月経のある群の 3 群で比較すると、AN 群のみがレプチンが BMI、体脂肪と相関せず、IGF-1 と相関したとする報告³⁾もある。このように、レプチンやその他のホルモンや体脂肪、骨密

度などの関連を解明しようとする研究はなされているが、いまだその詳細は解明されていない。今回、月経の再開した患者と、無月経の遷延した患者の比較を行った結果、月経再開時のレプチンが最も関連する因子であった。月経の再開に、レプチンの増加は重要な因子であると考えられ、AN 患者で今後レプチンの代謝や分泌に関与する因子が分かれば、無月経の遷延を防ぐことが可能になると期待される。

結論

AN の月経の再開には、レプチンの関与が最も影響することが示唆された。

参考文献

1. Warren M, Voussoughian F, Geer E, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Hypoleptinemia and Disordered Eating. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 873-877, 1999.
2. Brambilla F, Monteleone P, Bortolotti F, et al. Persistent amenorrhoea in weight-recovered anorexics: psychological and biological aspects. *Psychiatry Res* 118: 249-257, 2003.
3. Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, et al. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril* 8: 376-382, 2002.

健康危険情報

特になし

研究発表

論文発表

1. Takii M, Uchigata Y, Komaki G, Nozaki T, Kawai H, Iwamoto Y, Kubo C: An integrated inpatient therapy for type 1 diabetic females with bulimia nervosa: A three-year follow-up study. *J Psychosom Res* 55: 349-356, 2003
2. Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C: Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: The effects of fetal exposure to Bisphenol A. *Environ Health Perspect* 111:175-178, 2003
3. Hayashi H, Mine K, Hosoi M, Tsuchida O, Handa M, Kinukawa N, Andou K, Kubo C. Comparison of the

- esophageal manometric characteristics of idiopathic and reflux-associated esophageal spasm: evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Dig Dis Sci* 48: 2124-31, 2003
4. Hirayama K, Sudo N, Sueyasu M, Sonoda J, Chida Y, Oishi R, Kubo C. Endogenous glucocorticoids inhibit scratching behavior induced by the administration of compound 48/80 in mice. *Eur J Pharmacol* 481: 59-65, 2003
 5. Shih MY, Kubo C: Body shape preference and body satisfaction in Taiwanese college students. *Psychiatry Res* 111: 215-228, 2002.
 6. 野崎剛弘、瀧井正人、占部宏美、高倉修、是枝千賀子、西方宏昭、河合啓介、久保千春: 外来治療のみで発症以前の体重まで回復できた神経性食欲不振症患者の臨床的・心理的特徴. *心身医学* 44:121-131, 2004
 7. 河合宏美、西方宏昭、河合啓介、野崎剛弘、是枝千賀子、高倉修、瀧井正人、久保千春: 当科で入院治療を行った男性神経性食欲不振症患者の臨床的特徴と転帰について. *心身医学* 44: 25-32, 2004
 8. 澤本良子、野崎剛弘、河合宏美、是枝千賀子、高倉修、西方宏昭、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 万引きまたは盗食歴を有する神経性食欲不振症患者の心理特性—入院患者での検討—. *心身医学* 43:765-773, 2003
 9. 西方宏昭、野崎剛弘、玉川恵一、河合宏美、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 選択的緘黙を合併した神経性食欲不振症の患者に対する非言語的交流技法を用いた治療的介入. *心身医学* 43:699-706, 2003
 10. 西方宏昭、瀧井正人、久保千春: Binge eating disorder. *日本臨床* 61(増刊号 6) 肥満症: 845-850, 2003
- Kawai K, Takii M, Kubo: Nonverbal communicative intervention for a case of anorexia nervosa with selective mutism.
3. The 9th Southeast Asian-Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists, Busan, Korea, August 19-23, 2003.

Kawai K: The effects of fetal exposure to endocrine disrupting chemicals in male mice: Behavioral studies of estrogen receptor and serotonin function (Symposium).
 4. 第44回日本心身医学会総会. 2003.5.8-9、宜野湾市、沖縄.

野崎剛弘、河合宏美、高倉修、是枝千賀子、西方宏昭、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 万引き・窃盗歴を有する神経性食欲不振症患者の心理特性.
 5. 第44回日本心身医学会総会. 2003. 5.8-9、宜野湾市、沖縄.

高倉修、野崎剛弘、是枝千賀子、河合宏美、西方宏昭、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 神経性食欲不振症(AN)における腎機能の評価.
 6. 第29回日本行動療法学会. 2003.10.24、鹿児島

瀧井正人、内潟安子、野崎剛弘、河合啓介、西方宏昭、占部宏美、高倉修、盛岡佳代、是枝千賀子、岩本安彦、久保千春: 若い1型糖尿病患者の心理社会的問題(シンポジウム).
 7. 第3回日本内分泌学会九州地方会. 2003.9.20、福岡

是枝千賀子、野崎剛弘、高倉修、盛岡佳代、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 神経性食欲不振症における成長ホルモンとグレリンとの関連.
 8. 第24回日本絶食療法学会. 2003.10.5、仙台

是枝千賀子、野崎剛弘、平本哲哉、富岡光直、高倉修、占部宏美、河合啓介、瀧井正人、久保千春: 絶食森田療法中の空腹感/満腹感と摂食物質グレリンとの関係について.
 9. 第8回日本心療内科学会学術大会. 2004.1.9-10、大分)

河合啓介、瀧井正人、野崎剛弘、是枝千賀子、占部宏美、高倉修、盛岡佳代、久保千春: 摂食障害患者のこころに影響を及ぼす身体的因子～摂食調節ペプチド・栄養・薬物～(シンポジウム).

学会発表

1. The 17th World Congress on Psychosomatic Medicine, Waikoloa, Hawaii, August 23-28, 2003.

Takakura S, Nozaki T, Koreeda C, Kawai H, Nishikata H, Kawai K, Takii M, Kubo C: Evaluation of renal function in anorexia nervosa.
2. 17th World Congress on Psychosomatic Medicine, Waikoloa, Hawaii, August 23-28, 2003.

Nishikata H, Nozaki T, Tamagawa K, Kawai H,

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : 未定

表1: AN患者の臨床像

	無月経群	月経再開群	健常群
年齢(歳)	20.9 ± 6.79	19.2 ± 6.2	25.5 ± 5.7
BMI (kg/m ²)	13.2 ± 1.76 *	13.1 ± 1.4 *	20.4 ± 2.3
罹病期間(年)	3.77 ± 4.62	3.10 ± 4.43	
退院時or月経再開時BMI	18.8 ± 1.08	17.8 ± 0.9	
発症前の健康時体重— 退院or月経再開時体重(kg)	3.43 ± 9.09	3.53 ± 3.49	
入院期間(日)	219 ± 65	217 ± 109	
入院から月経再開までの 期間(日)		132 ± 51	

Mean±SD

*p<0.001 vs 健常群

図1: 無月経群と月経再開群の比較(1)

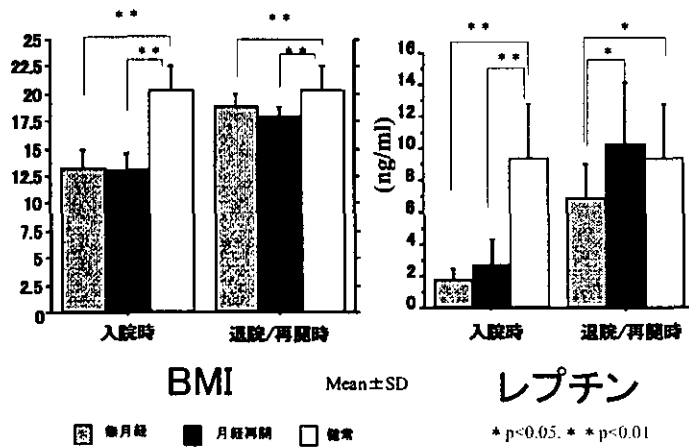


図2: 無月経群と月経再開群の比較(2)

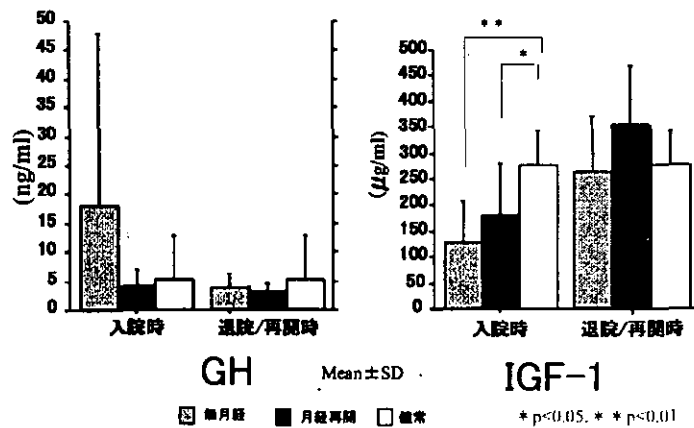


図3: 無月経群と月経再開群の比較(3)

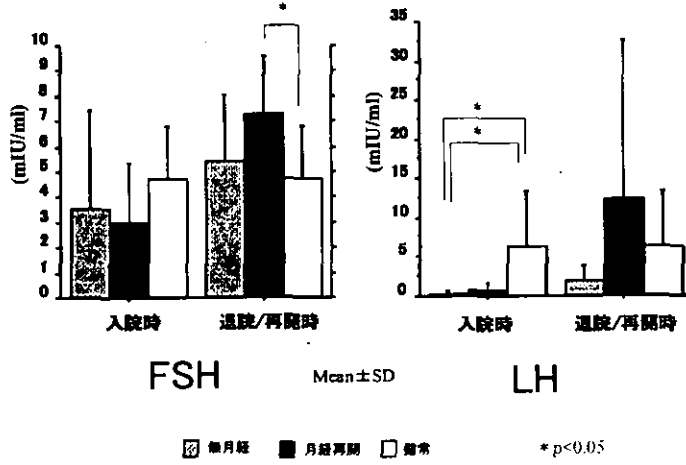


図4: 無月経群と月経再開群の比較(4)

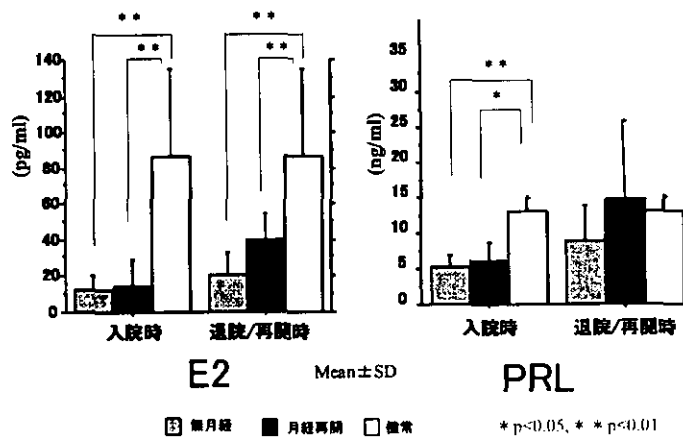


図5: 無月経群と月経再開群の比較(5)

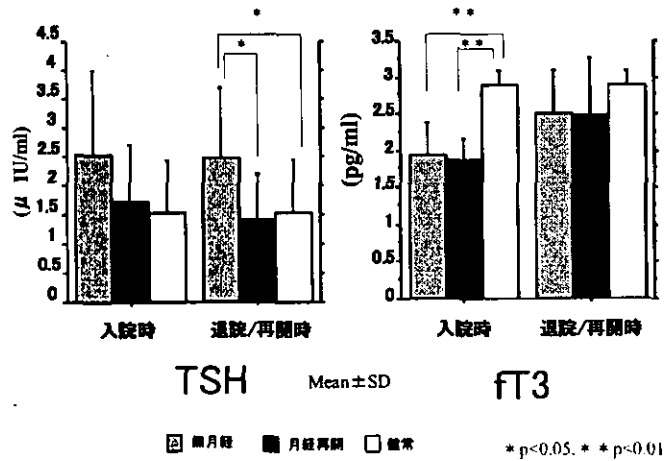


図6: 無月経群と月経再開群の比較(6)

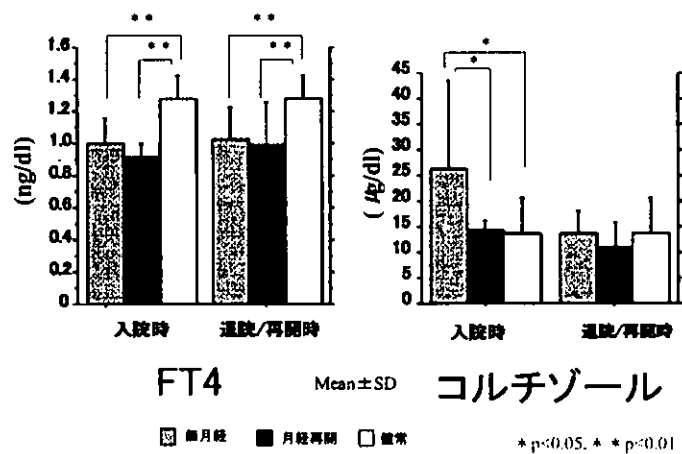


表2 月経再開に関与する因子についてのロジスティック回帰分析

	coefficient	p	Odds ratio (95%CI)
再開時レプチン	.491	.050	1.635 (1.00-2.67)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

負荷試験における摂食障害患者の血漿グレリン値の検討

分担研究者 野添 新一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学 心身医療科 教授
中原 敏博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学 心身医療科
田中 宗毅 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学 心身医療科
中里 雅光 宮崎医科大学第三内科

研究要旨 近年胃より発見された消化管ホルモンのグレリンは中枢神経に作用して摂食の調整や自律神経系などの生体維持機能の中で重要な役割を担っているとされており、摂食障害患者の病態生理との関連も注目されている。我々はこのグレリンが摂食障害患者の過食・嘔吐など異常な食習慣と密接に関連を有しているという報告をしてきた。今回の臨床研究の目的は摂食障害患者における食直後の内分泌反応ならびに、それらがサブタイプ別に違いがあるかどうかを調査することである。

方法は、神経食欲不振症患者(AN)に、1)75g OGTT を施行し、治療前の反応とそれらがサブタイプ別に違いがあるかどうか、2)テストミールによる食事負荷テストを施行し、食事による反応の違いについて検討した。結果、グレリン値は 1)OGTT では、AN-R・AN-BP 両群共、基礎値はコントロール群より高く、反応の仕方も異なっていた。2)食事負荷テストでも反応の違いを認めた。結論として AN 患者の食行動はグレリンならびにインスリンの分泌に影響を与えている可能性が示唆された。

研究目的

近年胃より発見されたグレリンは中枢神経系に作用し、成長ホルモンの分泌作用ならびに自律神経系や摂食調節などの生体維持機構の中で重要な役割を担っている^{1,2}。人間においても体質量指数(BMI)・体脂肪・レプチンなどと負の相関関係を示し、³ AN 患者では正常者や肥満群よりも高値であったが⁴、その中でも習慣性の過食嘔吐を伴う AN-BP 群は AN-R 群よりも血漿グレリン値がかつた⁵。

これまでの研究で、我々は AN 群、BN 群ともに早朝空腹時の血漿グレリン値が高いことを報告したが、摂食直後の内分泌反応にどのような影響を与えているかについては未だ報告がない。

そこで、今回AN患者に1)75gOGTTならびに、2)テストミールによる食事負荷試験を施行し、負荷直後の内分泌反応の違いを明らかにする事が目的である。

研究方法

研究1:

対象はすべて女性で、20名の神経性食欲不振症患者(制限型11名、無茶食い排出型9名)と健常者10名。入院して一週間以内の行動観察期間中に75gOGTTを180分

の絶食安静臥床状態にて施行した。三群の臨床的特徴は表1に示す。

負荷試験中は末梢静脈を留置針にて確保し、負荷前・30分・60分・120分・180分の5回採血して血糖・インスリン・グレリンを測定した。グレリンはC末端を測定し、コントロールを含めてその負荷直後の変化を比較検討した。

研究2:

研究1と同様に対象はすべて女性で、16名の神経性食欲不振症患者(制限型8名、無茶食い排出型8名)と、年齢を合わせた健常群10名。研究1と同様に入院から1週間以内の行動観察期間中に食事負荷試験を行った。三群の臨床的特徴は表2に示す。負荷前・30分・60分・120分・180分の5回採血して血糖・インスリン・グレリンを測定した。グレリンはC末端を測定し、コントロールを含めてその負荷直後の変化を比較検討した。

また研究1、研究2共に鹿児島大学病院の倫理委員会にて承認されており、すべての対象者に事前にインフォームドコンセントを行って、文書による同意を得てから施行した。

研究結果

研究1;

AN 患者の BMI は健常群と比べて有意に低かった ($p < 0.01$)。血糖値に関しては基礎値が AN-R 群が他の群よりも低く ($p < 0.05$)、インスリン値は AN-R 群、AN-BP 両群共に基礎値は健常群よりも低かった ($p < 0.05$)。血漿グレリン値は AN-R 群、AN-BP 両群共に健常群よりも高かった ($p < 0.01$) (表1)。

健常群では、血漿グレリン値は 60 分で基礎値と比較して 58.1%と一番低下しており、その後増加していた。一方 AN-BP 群では基礎値に比べ 120 分で 60.2%と一番低下しており、その後増加していた。しかしながら、AN-R 群では 180 分まで減少し続けていた(図1)。

血糖値としては、AN-R 群では 180 分にて健常群よりも高値となった ($p < 0.05$) (図2-a)。AN-BP 群と健常群では、一番上昇するのは 60 分後であったが、AN-R 群では 120 分であった(図2-a)。糖負荷後、健常群ではインスリン値は 60 分後に一番高くなったが、AN-BP 群では 120 分後に、AN-R 群では 180 分後に一番高くなった(図2-b)。

研究2;

AN 患者の BMI は健常群と比べて有意に低かった ($p < 0.05$)。また血漿グレリン値は健常群に比べて有意に高かった ($p < 0.01$)。血糖値に関しては、AN-R 群の基礎値が健常群よりも低く ($p < 0.05$)、インスリンの基礎値は AN-R 群、AN-BP 群において健常群よりも低かった (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) (表2)。

血漿グレリン値としては、健常群では、120 分で基礎値と比較して 53.2%と一番低下しており、その後増加していた。一方 AN-BP 群では基礎値に比べ 120 分で 70.2%と一番低下しており、その後増加していた。更に、180 分にてしかしながら、AN-R 群では 180 分まで減少し続けていた(図3)。

血糖値は、AN-R 群において 0 分、30 分、120 分で健常群と比較して有意に低かった ($p < 0.05$)。AN-BP 群においては 120 分にて健常群よりも有意に低く ($p < 0.05$)、反応性に低血糖になっていた(図4-a)。

インスリン値は、基礎値は AN-R 群、AN-BP 群共に健常群より低く、30 分でも健常群よりも低かった ($p < 0.05$)。また、120 分においても AN-R 群、AN-BP 群共に健常群より低かった ($p < 0.05$) (図4-b)。

考察

考察1;

① AN-R 群において、経口糖負荷における血糖のピーク値

が遅延しており、他群に比べ糖の吸収遅延が考えられ、内分泌代謝との関連が示唆された。

- ② 先行研究にて糖の末梢投与ではグレリン分泌に影響せず、血糖のピーク値が 90 分以降では経口・末梢投与の両方でインスリン初期分泌が遅延したとの報告があることから、AN-R 群はグレリン・インスリン共に分泌異常が存在する可能性が示唆された。
- ③ AN-BP 群では、グレリンやインスリンのピーク値が遅延していたが、パターンとしては control 群と同様であった。低体重かつ過食嘔吐の頻度が激しいほどインスリン反応が遅延するといわれており、過食嘔吐という食行動の修正が重要であると考えられた。
- ④ AN のサブタイプ別において、先行研究によると治療の体重増加にかかる摂取カロリーは AN-R 群の方が AN-BP 群に比べ 30-50%と多いと報告されている。このことは、今回の研究で得られたグレリンやインスリン分泌の相違が影響している可能性が示唆された。

考察2;

- ① AN-R 患者では、血糖値が摂食直後においても低値であった。インスリン値も 180 分にて減少しておらず、経口糖負荷試験と同様に吸収遅延が生じている可能性が示唆された。
- ② AN-BP 患者では、血糖値・インスリン共に 120 分と 180 分で低下しており、180 分でのグレリン値の回復が早かったが、習慣性の食行動異常の影響だけでなく、実際の食事による影響も考えられた。

結論

- ① 早朝空腹時の血漿グレリン値は、先行研究と同様に AN 患者で高く、かつサブタイプで相違を認めたため、慢性的な食行動異常がグレリン分泌に影響を与えていると考えられた。
- ② AN 患者の慢性的な食行動異常は、経口糖負荷や食事負荷という摂食直後の急性期におけるグレリンや血糖・インスリンなどの内分泌調節機構に影響を与えている可能性が示唆された。
- ③ このような消化管ホルモンを含めた内分泌・代謝の変化が、AN 患者における食行動異常の病態生理と関連があると考えられた。

参考文献

1. Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K. & Matsukura, S. (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*,

409, 194-198.

2. Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M.S., Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K., Arima, T., Matsuo, H., Yada, T. & Matsukura, S. (2002b) Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51, 124-129.
3. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Endocrinol Invest.* 2001 Jun;24(6):RC19-21.
4. Shiiya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka, M., Nozoe, S., Hosoda, H., Kangawa, K. & Matsukura, S. (2002) Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, 240-244.
5. Tanaka, M., Naruo, T., Nagai, N., Kuroki, N., Shiiya, T., Nakazato, M., Matsukura, S. & Nozoe, S. (2003a) Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 17-22

273-277 2003

2. Tanaka M, Yasuhara D, Tatebe Y, Nagai N, Shiiya T, Nakazato M, Matsuoka S, Nozoe S Fasting plasma ghrelin levels in subtypes of norexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 28(7) 829-835 2003.
3. Tanaka M, Naruo T, Nagai N, Kuroki N, Shiiya T, Nakazato M, Matsuoka S, Nozoe S Habitual binge/purge behavior influences circulating ghrelin levels in eating disorders. *Journal of Psychiatric Research* 37(1) 17-22 2003
4. Tanaka M, Tatebe Y, Nakahara T, Yasuhara D, Sagiyama 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. *Clinical Endocrinology* 54(5) 574-579 2003
5. Yasuhara D, Kojima S, Nozoe S, Naruo T Inatense fear of caloric intake related to severe hypoglycemia in anorexia nervosa. *General Hospital Psychiatry* in press
6. Yasuhara D, Tatebe Y, Nakayama T, Muranaga T, Nozoe S, Naruo T Insulinogetic index at 15 min as a marker of stable eating behavior in bulimia nervosa. *Clinical Nutrition* in press
7. 成尾鉄朗、松本聡子、筒井順子、野添新一 20年の経過から学ぶ神経性食欲不振症の予後経過 *心療内科* 7(4) 314-319 2003
8. 成尾鉄朗、田中宗毅、野添新一 グレリンと摂食障害 *BIO Clinica* 18(6) 520-526 2003

研究発表

論文発表

1. Yasuhara D, Deguchi D, Tsutsui J, Nagai N, Nozoe S, Naruo T A characteristic reactive hypoglycemia induced by apid change of eating behavior in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 34(2)

Table 1 Physiological characteristics (mean \pm SEM) of subject groups

	AN-R n = 11	AN-BP n = 9	control n = 10	K-W ^a	P
Age (years)	18.5 \pm 1.4	20.9 \pm 1.4	21.0 \pm 0.6	4.2	0.13
Duration of illness (years)	2.2 \pm 0.5	5.2 \pm 1.3	?	?	?
Body mass index (kg/m ²)	13.3 \pm 0.4 ^b	13.8 \pm 0.5 ^b	21.4 \pm 0.4	?	?
Basal plasma ghrelin (pmol/L)	233.8 \pm 39.3	347.4 \pm 49.2	123.4 \pm 6.6	15.5	<0.01
Basal plasma glucose (pmol/L)	4.2 \pm 0.1 ^b	4.5 \pm 0.1	4.7 \pm 0.1	?	?
Basal serum insulin (pmol/L)	27.2 \pm 3.8	28.7 \pm 4.6	50.6 \pm 6.6	7.4	0.03

^a The Kruskal-Wallis (K-W) one-way analysis of variance was used to test because the data distributions were skewed.

^bP < 0.05 v.s. control, using ANOVA and a *post hoc* Scheffé test.

表 1. 糖負荷試験における各群の生理学的な特徴

Figure 1 Plasma ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in female anorexia nervosa patients with restricting type (AN-R) and binge-eating/purging type (AN-BP), and age-matched controls.

* $P < 0.05$ in control vs. 0 min,
* $P < 0.05$ in AN-BP vs. 0 min.

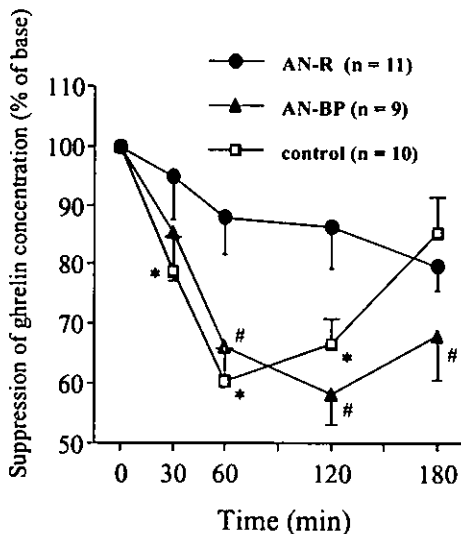


図1. 糖負荷試験による血漿グレリン値の反応

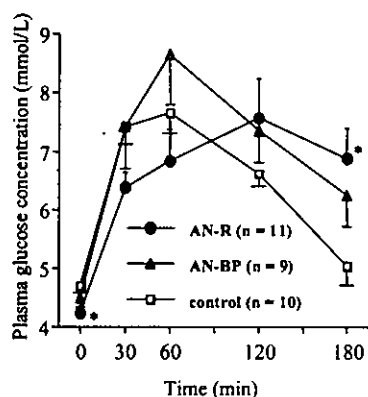


Figure 2-a Comparison of plasma glucose concentration responses to an oral glucose tolerance test among AN subtypes and controls.

* $P < 0.05$ in AN-R vs. control.

図2-a 糖負荷試験における血糖値の反応の違い

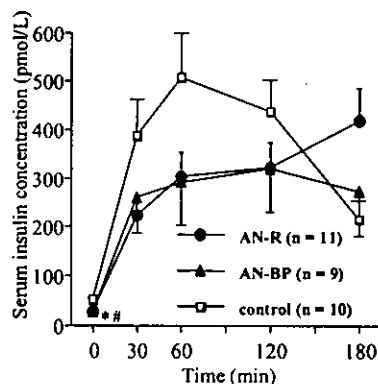


Figure 2-b Comparison of serum insulin concentration responses to an oral glucose tolerance test among AN subtypes and controls.

* $P < 0.05$ in AN-R vs. control,
* $P < 0.05$ in AN-BP vs. control.

図2-b 糖負荷試験におけるインスリン値の反応の違い

Table 2 Physiological characteristics (mean \pm SEM) of subject groups

	AN-R n = 8	AN-BP n = 8	control n = 10	K-W ^a	P
Age (years)	20.6 \pm 1.8	23.8 \pm 1.8	24.3 \pm 0.6	5.4	0.64
Duration of illness (years)	2.9 \pm 0.8	4.0 \pm 1.1	?	?	?
Body mass index (kg/m ²)	12.7 \pm 0.3 ^b	13.6 \pm 0.8 ^b	21.5 \pm 0.6	?	?
Basal plasma ghrelin (pmol/L)	328.5 \pm 22.0	439.2 \pm 51.3	187.3.8 \pm 29.8	10.5	<0.01
Basal plasma glucose (mmol/L)	4.0 \pm 0.1 ^b	4.2 \pm 0.1	4.7 \pm 0.1	?	?
Basal serum insulin (pmol/L)	14.5 \pm 3.8 ^c	28.3 \pm 7.3 ^b	39.2 \pm 4.4	11.5	0.03

^a The Kruskal-Wallis (K-W) one-way ANOVA was used to test because the data distributions were skewed.

^b $P < 0.05$ v.s. control, using ANOVA and a *post hoc* Scheffé test.

^c $P < 0.01$ v.s. control, using ANOVA and a *post hoc* Scheffé test.

表2. 食事負荷試験における各群の生理学的な特徴

Figure 3 Plasma ghrelin responses to an oral meal test in female anorexia nervosa patients with restricting type (AN-R) and binge-eating/purging type (AN-BP), and age-matched controls.

* $P < 0.05$ in control vs. 0 min,
$P < 0.05$ in AN-BP vs. 0 min.

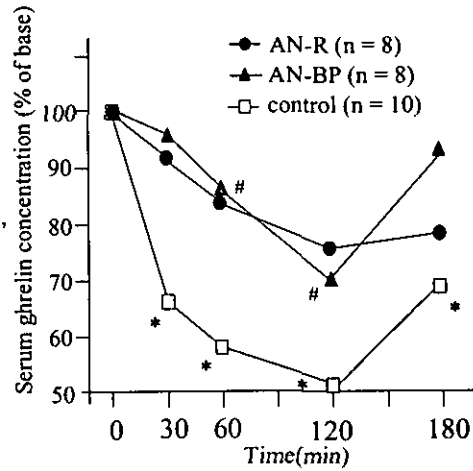


図3 食事負荷試験におけるグレリン値の反応の違い

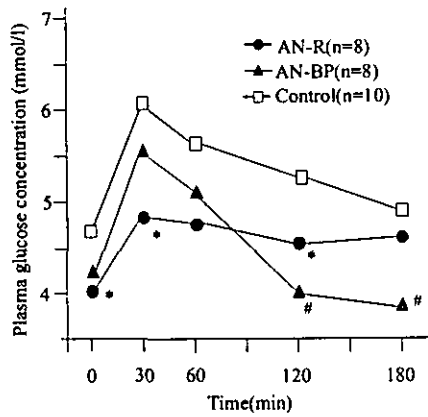


Figure 4-a Comparison of plasma glucose concentration responses to an oral meal test among AN subtypes and controls.

* $P < 0.05$ in AN-R vs. control. # $P < 0.05$ in AN-BP vs. control

図4-a 食事負荷試験における血糖値の反応の違い

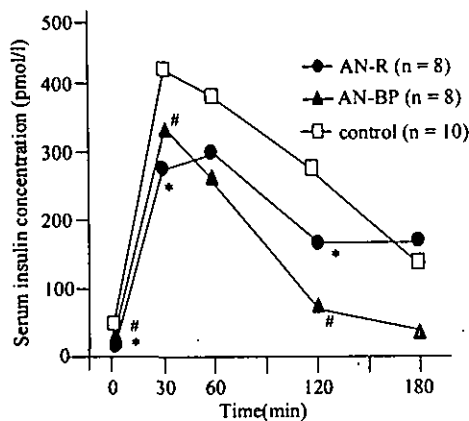


Figure 4-b Comparison of serum insulin concentration responses to an oral meal test among AN subtypes and controls.

* $P < 0.05$ in AN-R vs. control. # $P < 0.05$ in AN-BP vs. control.

図4-b 食事負荷試験におけるインスリン値の反応の違い

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覽表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
瀧井正人	心理面の支援アップグレード	岩本安彦、内堀安子	糖尿病外来アップグレード21原則—よりよい医療連携を求めて	医学書院	東京	2003	156-169
瀧井正人	神経性過食症	久保千春、中井吉英、野添新一	現代心療内科学	永井書店	東京	2003	492-509
野崎剛弘	軽症うつ病	久保千春、中井吉英、野添新一	現代心療内科学	永井書店	東京	2003	530-550
河合宏美、瀧井正人	摂食障害	久保千春	心身医療実践マニュアル	文光堂	東京	2003	238-247
野崎剛弘	各臓器別にみた心身症-⑥代謝疾患 糖尿病、心因性多飲症	久保千春	心身医療実践マニュアル	文光堂	東京	2003	277-290
野崎剛弘	激やせをみたら—神経性食欲不振症—	名和田 新	内分泌疾患のとらえかた、眼でみるベッドサイドの病態生理	文光堂	東京	2004	64-71
野添新一、村永鉄郎	精神・脳疾患「摂食障害」	渡辺明治、福井富穂	今日の病態栄養療法	南江堂	東京	2003	309-314
鷲山健一郎、野添新一	私の処方 file.3「摂食障害」	不明	脳外科速報	メディカ出版	東京	2003	315-317

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamanaka A, Muraki Y, Tsujino N, Goto K, Sakurai T	Regulation of orexin neurons by the monoaminergic and cholinergic systems.	Biochem Biophys Res Commun	303(1)	120-129	2003
Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP induced, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M.	Chrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway.	Endocrinology	144(4)	1506-1512	2003
Tanaka H, Yoshida T, Miyamoto N, Motoike T, Kurosu H, Shibata K, Yamanaka A, Williams SC, Richardson JA, Tsujino N, Garry MG, Lerner MR, King DS, O'Dowd BF, Sakurai T, Yanagisawa M.	Characterization of a family of endogenous neuropeptide ligands for the G protein-coupled receptors GPR7 and GPR8.	Proc Natl Acad Sci U S A	100(10)	6251-6256	2003

Zyu Y, Miwa Y, Yamanaka A, Yada T, Shibahara M, Abe Y, Sakurai T, and Goto K.	Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins.	J. Pharmacol. Sci.	92	259-266	2003
Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, and Sakurai T.	Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice.	Neuron	38	701-713	2003
Ohata, H., Shibasaki, T.	The CRF peptide family in appetite regulation and energy balance.	Curr. Med. Chem.	3	243-255	2003
Arai, K., Soga, T., Ohata, H., Otagiri, A., Shibasaki, T.	Effects of food restriction on peroxisome proliferators activated receptor- γ and glucocorticoid receptor signaling in adipose tissues of normal rats.	Metabolism	53	28-36	2004
Kuriyama, H., Shibasaki, T.	Sexual differentiation of the effects of emotional stress on food intake in rats.	Neuroscience	124(2)	459-465	2004
Miyanaga F, Ogawa Y, Ebihara K, Hidaka S, Tanaka T, Hayashi S, Masuzaki H, Nakao K	Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-dependent diabetes.	Diabetologia	46	1329-1337	2003
Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kohno S, Uesugi H, Sugiyama H, Sugawara A, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K	Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect.	Diabetes Care	26	2493-2499	2003
Yamahara K, Itoh H, Chun T-H, Ogawa Y, Yamashita J, Sawada N, Fukunaga Y, Sone M, Yurugi-Kobayashi T, Miyashita K, Tsujimoto H, Kook H, Feil R, Garbers DL, Hofmann F, Nakao K	Significance and therapeutic potential of the natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	100	3404-3409	2003
Nakagawa T, Ogawa Y, Ebihara K, Yamanaka M, Tsuchida A, Taiji M, Noguchi H, Nakao K	Anti-obesity and anti-diabetic effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent models of leptin resistance.	Int. J. Obes.	27	557-565	2003
F. Miyanaga, Y. Ogawa, K. Ebihara, S. Hidaka, T. Tanaka, S. Hayashi, H. Masuzaki, K. Nakao	Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-deficient diabetes.	Diabetologia	46	1329-1337	2003

K. Ebihara, T. Kusakabe, H. Masuzaki, N. Kobayashi, T. Tanaka, H. Chusho, F. Miyanaga, T. Miyazawa, T. Hayashi, K. Hosoda, Y. Ogawa, K. Nakao	A novel homozygous nonsense mutation of seipin in Japanese patients with congenital generalized lipodystrophy.	J Clin Endocrinol Metab	in press	
C. Son, K. Hosoda, K. Ishihara, L. Bevilacqua, H. Masuzaki, T. Fushiki, ME. Harper, K. Nakao	Reduction of diet-induced obesity in transgenic mice overexpressing uncoupling protein 3 in skeletal muscle.	Diabetologia	47	47-54 2004
A. Takahashi-Yasuno, H. Masuzaki, T. Miyawaki, Y. Ogawa, N. Matsuoka, T. Hayashi, K. Hosoda, G. Inoue, Y. Yoshimasa, K. Nakao	Leptin receptor polymorphism is associated with serum lipid levels and impairment of cholesterol lowering effect by simvastatin in Japanese men.	Diabetes Res. Clin. Pract.	62	169-175 2003
Choi K, Roh SG, Hong YH, Shrestha YB, Hishikawa D, Chen C, Kojima M, Kangawa K, Sasaki S	The role of ghrelin and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis.	Endocrinology	144(3)	754-759 2003
Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, Hosoda H, Oya H, Kojima M, Kanmatsuse K, Kangawa K.	Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans.	Clin Sci (Lond)	105(4)	431-435. 2003
Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K.	Effects of ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohipophysial cells in cattle.	Endocr J	50(3)	289-295 2003
Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Mikami U, Kojima M.	Effects of Ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohipophysial cells in pigs.	Domest Anim Endocrinol	24(3)	209-218 2003
Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K.	Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing.	J Biol Chem	278(1)	64-70 2003
Kaiya H, Kojima M, Hosoda H, Moriyama S, Takahashi A, Kawachi H, Kangawa K.	Peptide purification, complementary deoxyribonucleic acid (DNA) and genomic DNA cloning, and functional characterization of ghrelin in rainbow trout.	Endocrinology	144(12)	5215-5226 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(3)	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(3)	415-423 2003