

200400284B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

**高齢者のソマトポーズとエネルギー代謝に及ぼす
新規ホルモン グレリンの役割と臨床応用**

平成15年度～16年度 総合研究報告書

平成17(2005)年3月

主任研究者 寒川賢治
国立循環器病センター研究所
生化学部・部長

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

**高齢者のソマトポーズとエネルギー代謝に及ぼす
新規ホルモン グレリンの役割と臨床応用**

平成15年度～16年度 総合研究報告書

目 次

I. 総括研究報告

高齢者のソマトポーズとエネルギー代謝に及ぼす新規ホルモングレリンの役割と臨床応用 ----- 1

寒川賢治（国立循環器病センター研究所生化学部 部長）

研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 15

高齢者のソマトポーズとエネルギー代謝に及ぼす新規ホルモン グレリンの役割と臨床応用

主任研究者 寒川賢治（国立循環器病センター研究所 部長）

主任研究者らにより発見・構造決定されたグレリンは、強力な成長ホルモン(GH)分泌促進作用および摂食亢進作用を有する新規生理活性ペプチドである。本研究事業では、グレリンの病態生理学的意義およびGH分泌低下により引き起こされる高齢者のソマトポーズ治療に対する有効性を基礎と臨床の両面から検討し、多くの有用な知見を得ることができた。グレリンは、生体内で脂肪酸修飾を受けたアシル化グレリンと脂肪酸修飾のない des-acyl グレリンの2種類の分子型で存在する。グレリンのアシル化機構は不明であるが、食餌性に摂取した脂肪酸が直接グレリンのアシル化基質として利用されることが証明された。グレリントランスジェニックマウスの解析から des-acyl グレリンが生体内で何らかの機能を有する可能性が示唆された。また、グレリン受容体発現抑制トランスジェニックラットの機能解析から、グレリンのエネルギー同化作用は交感神経系の出力抑制によりもたらされることが明らかになった。血中グレリン値は加齢による影響を受けず、加齢ラットやマウスにおいても外因性グレリンによるGH分泌促進作用や摂食亢進作用が確認された。高齢者のソマトポーズに対してグレリンの効果が十分に期待できるものと考えられた。さらに敗血症モデルラットにおいてもグレリンの摂食亢進および体重増加がみられ、critical illness に対するグレリンの有効性が示された。現在、胃切除患者へのグレリン補充療法および「人工変形性股関節置換術周術期患者に対するグレリンの臨床効果に関する第II相臨床試験」が進行中である。グレリンは循環器系や免疫系にも作用することが知られており、今後さらに幅広い臨床応用に向けて研究を推進する必要がある。

【研究組織】

○寒川賢治（国立循環器病センター研究所
生化学部長）
中尾一和（京都大学大学院医学研究科
臨床病態医科学第二内科教授）
千原和夫（神戸大学大学院医学系研究科
応用分子医学講座教授）
芝崎 保（日本医科大学第二生理学教授）
大津留 晶（長崎大学医学部付属病院国際
ヒバクシャ医療センター
助教授）

児島将康（久留米大学分子生命科学研究所
遺伝情報研究部門教授）
赤水尚史（京都大学医学部付属病院探索
医療センターセンター助教授）
中里雅光（宮崎大学医学部第三内科教授）

A. 研究目的

超高齢化社会を迎えるにあたり、高齢期に生じる寝たきりや代謝性疾患の予防は、高齢者の生活の質(QOL)を向上させるとともに、医療費の軽減や国民の長期に渡る健康の享受にも繋がる重要

な課題である。下垂体から分泌される成長ホルモン(GH)は、成長や代謝調節、老化の抑制などに深く関与するホルモンで、哺乳類では思春期をピークとして以降減退する。筋・骨形成、脂肪分解、細胞増殖などの作用を有し、健康の維持・増進に重要な役割を担っている。GHの分泌低下はソマトポーズとも呼ばれ、老化を促進する因子となっている。代表研究者らがラットおよびヒトの胃から発見・構造決定した新規ペプチド;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、摂食亢進、エネルギー代謝調節、循環器系の調節ならびに免疫系の調節にも作用する。これらのことから、老化現象として知られる骨・筋肉量の低下、エネルギー代謝障害、心肺機能の低下あるいは免疫能低下などは、グレリン作用の減弱と関連していることが推定され、グレリンの生体機能調節や病態生理学的意義に関する研究は、老化のメカニズムの解明や老化の抑制に貢献するものと考えられる。本研究事業は、これまでに蓄積したグレリンの研究基盤に基づき、基礎と臨床の両面からグレリンの生体調節機構やソマトポーズとの関連を明らかにし、高齢者のQOLの向上、さらには様々な病態へのアプローチも含めたグレリンの臨床応用を目指している。

B. 研究方法

本研究事業では、グレリンの生体調節機構の解明およびソマトポーズ治療への臨床応用を目指し、以下のような方法で広範な研究を展開した。

- 1) 脂質摂取によるグレリンのアシル化効果
- 2) 遺伝子改変動物を用いたグレリンの生理学的意義に関する研究
- 3) グレリンの情報伝達系と critical illness における病態生理学的意義
- 4) 加齢に伴うグレリン動態の変化およびその作用についての検討
- 5) グレリンの臨床応用

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各研究施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。また、実験動物を用いた研究では、実験動物飼養および保管に関する基準、各研究施設における実験動物委員会の指針に基

づき、実験動物愛護を配慮して実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

1) 脂質摂取によるグレリンのアシル化効果

グレリンは28個のアミノ酸よりなり、3番目セリンが脂肪酸で修飾されている。この脂肪酸による修飾がグレリンのGH分泌促進作用には必須であるが、その修飾機序は不明である。食餌性に摂取した脂肪酸がグレリンの脂肪酸修飾に利用されるかどうかを明らかにするために、トリアシルグリセリドを混ぜた餌をマウスに摂取させ、胃のグレリン含量とその分子型および遺伝子発現について検討した。その結果、胃の総グレリン含量とグレリン mRNA 発現には変化はなかったが、炭素数6個から10個の中鎖脂肪酸を摂取させると、摂取した脂肪酸の炭素数で修飾されたグレリンが増加することが証明された。また、母乳を摂取している新生仔マウスは、早期離乳させた新生仔マウスに比べ、中鎖脂肪酸で修飾されたグレリンが増加していることも明らかになった。これらの結果は、食餌中の脂肪酸が直接グレリンの脂肪酸修飾基として利用されることを示しており、脂肪酸の摂取は活性型グレリンを増加させ、ソマトポーズの治療に応用できる可能性を示唆している。

2) 遺伝子改変動物を用いたグレリンの生理学的意義に関する研究

グレリントランスジェニックマウスおよびグレリン受容体アンチセンス導入トランスジェニックラットを用い、グレリンの生理学的意義を検討した。グレリントランスジェニックマウスは、des-acyl グレリンを過剰産生し、均整の取れた small phenotype を呈していた。このマウスでは血中 GH および IGF-I が低値を示し、グレリンに対する GH 分泌反応も有意に低下していた。これらの結果から、des-acyl グレリンによる GH-IGF-I axis の抑制機構の存在が示唆された。痩せを呈するグレリン受容体アンチセンス導入トランスジェニックラットは、高脂肪食に対し抵抗性を示し、エネルギー異化作用が亢進していた。このエネルギー異化作用の亢進は、グレリンによる交感神経抑制機構の障害によりもたらされることが証明された。これらグレリン遺伝子改変動

物の解析から得られた成果は、des-acyl グレリンの機能解析やグレリン受容体側からのソマトポーズ治療応用へ繋がるものとして重要である。

3) グレリンの情報伝達系と critical illness における病態生理学的意義

グレリンは主に胃体部内分泌細胞で産生され血中に分泌される。グレリンの GH 分泌や摂食に関する情報は、迷走神経求心路により中枢にされることが迷走神経遮断ラットを用いた研究により明らかになった。また、漸増運動負荷時にモニターした血中グレリン濃度は、運動中のノルアドレナリン値の上昇に伴って、急激に低下することを示した。これら結果から、グレリンの中枢への情報伝達あるいは生体内調節において、自律神経系が重要な役割を担っている可能性が示唆された。敗血症などの critical illness では somatotrophic axis の変化やいくつかのサイトカインによる迷走神経を介した摂食抑制作用のため、るいそうや蛋白異化が亢進する。エンドトキシン連続投与ラットでは、血中 GH、IGF-I の低下に対して血中グレリン値は増加しており、このモデルへのグレリン投与は、摂餌量や体重の増加、ヘモグロビンの軽度の増加をもたらすことが明らかになった。グレリンは critical illness に対しても有効に作用する可能性が示唆された。

4) 加齢に伴うグレリン動態の変化およびその作用についての検討

加齢マウスおよびラットを用いた研究から、血中グレリンは加齢とともに増加していること、また、グレリンは加齢動物においても GH 分泌や摂餌量を増加させることが明らかになった。62 歳以上の高齢者を対象に施行した GH 分泌刺激試験および血中グレリン濃度測定の結果、高齢者における GH 分泌予備能の低下にグレリンは直接関与しない可能性が示唆された。これらの結果から、グレリンの血中濃度や作用機構は加齢による影響を受けにくく、グレリンのソマトポーズ治療薬としての有効性が期待される。

5) グレリンの臨床応用

胃切除術後の血中グレリン濃度を測定し、術後の病態とグレリンとの関連を検討した。血中グレリン値の低下は、術後の食欲低下や体重減少と相関しており、胃切除後に認められる様々な機能障

害にグレリン欠乏が関与している可能性が示唆された。現在胃切除患者を対象にグレリン補充療法を開始している。

初年度の本研究事業において、18 名の健常人ボランティアを対象にグレリンの臨床第 I 相試験を実施し、グレリンの臨床効果と安全性を確認した。現在すでに臨床第 II 相試験として「人工変形性股関節置換術周術期患者に対するグレリンの臨床効果に関する第 II 相臨床試験」を計画し、準備を進めている。

E. 結論

本研究事業では、新規ペプチドホルモン；グレリンの生体内調節機構や老化制御機構の解明、さらにはソマトポーズに対する臨床応用に向けて、基礎と臨床の両面から先駆的かつ実用的な研究を展開してきた。基礎的研究分野では、食餌中の脂質が活性型グレリンのアシル化基質として利用されること、グレリンの GH 分泌促進作用や摂食亢進作用は加齢による影響を受けにくいことが示され、経口脂肪酸摂取や外因性グレリンが高齢者のソマトポーズに対し、有効に作用する可能性が示唆された。遺伝子改変動物の解析からは、グレリン受容体をターゲットとしたエネルギー代謝障害に対しての創薬の方向性が示され、また、des-acyl グレリンの機能解析や作用機構の解明が今後重要な課題になると考えられた。さらに敗血症モデルラットでの血中グレリンの上昇や外因性グレリンの摂餌・体重増加作用は、critical illness に対するグレリンの治療適応を検討する上で重要な知見である。臨床研究分野では、胃切除術後の病態とグレリン欠乏との関連が示され、すでに胃切除術後患者へのグレリン補充療法がスタートしている。初年度の臨床第 I 相試験においてグレリンの臨床効果と安全性を確認し、来年度からの「人工変形性股関節置換術周術期患者に対するグレリンの臨床効果に関する第 II 相臨床試験」に向けて準備が完了している。

グレリンは GH 分泌促進や摂食亢進作用だけでなく、様々な作用を有することが多くの研究から明らかにされている。循環器系の調節あるいは免疫系の調節など多岐にわたるグレリンの作用を考えると、「グレリン作用」すなわち「抗老化

作用」と言っても過言ではない。グレリンの発見から5年余りですでに1,000を超える英文論文が発表されており、様々な疾患を対象としたグレリンの治療応用が進められようとしている。2年間の研究結果からも明らかなように、本研究事業においても臨床応用に向けたグレリン研究が着実に成果を上げている。今後さらにグレリンの分泌制御機構やソマトポーズをはじめとする病態との関連を解明し、臨床応用の確立に向けて研究を展開させたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

寒川 賢治

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. 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.
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, 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.
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.
 19. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, Kangawa K. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 6-9, 2004.
 20. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Arai Y, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*, 146: 355-364, 2004.
 21. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya T, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology*, 145: 4144-4153, 2004.
 22. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics, safety, endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol*, 150: 447-455, 2004.
 23. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, Kangawa K. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem*, 50: 1077-1080, 2004.
 24. Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, Ishii H. Helicobacter pylori infection modifies gastric and plasma ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut*, 53: 187-194, 2004.
 25. 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*, 53: 84-88, 2004.
 26. Shibata K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Makino Y, Makino I, Kawarabayashi T, Futagami K, Gomita Y. Regulation of ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus. *Peptides*, 25: 279-287, 2004.
 27. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Short-term secretory regulation of active form of ghrelin and total ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 150: 913-934, 2004.
 28. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K. Effects of Ghrelin

Administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 110: 3674-3679, 2004.

29. Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M, Kangawa K, Yada T. Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in α -cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*, 53: 3142-3151, 2004.
30. Takeno R, Okimura Y, Iguchi G, Kishimoto M, Kudo T, Takahashi K, Takahashi Y, Kaji H, Ohno M, Ikuta H, Kuroda Y, Obara T, Hosoda H, Kangawa K, Chihara K. Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects. *Eur J Endocrinol*, 151: 447-450, 2004.
31. Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, Kangawa K, Kimura H. Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 170: 879-882, 2004.

中尾 一和

1. 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.
2. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, Kangawa K, Nakao K. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*, 146: 355-364, 2005.

千原 一夫

1. Kishimoto M, Okimura Y, Iguchi G, kudo T, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K. Cloning and

characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 305: 186- 192, 2003.

2. Murata M, Kaji H, Mizuno I, Sakurai T, Iida K, Okimura Y, Chihara K. A study of carotid intima-media thickness in GH-deficient Japanese adults during onset among adults and children. *Euro J Endocrinol*, 148: 333- 338, 2003.
3. 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 rats. *Life Sci*, 72: 2517- 24, 2003.
4. Yoshioka S, Okimura Y, Takahashi Y, Iida K, Kaji H, Matsuo M, Chihara K. Up-regulation of mitochondrial transcription factor 1 mRNA levels by GH in VSMC. *Life Sci*, 74: 2097- 2109, 2004.
5. Takeno R, Okimura Y, Iguchi G, Kishimoto M, Kudo T, Takahashi K, Takahashi Y, Kaji H, Ohno M, Ikuta H, Kuroda Y, Obara T, Hosoda H, Kangawa K, Chihara K. Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects. *Eur J Endocrinol*, 151: 447-450, 2004.
6. Chihara K, Koledova E, Shimatsu A, Kato Y, Kohno H, Tanaka T, Teramoto A, Bates PC, Attanasio AF. Adult GH deficiency in Japanese patients: effects of GH treatment in a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*, 151: 343-350, 2004.
7. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SWJ, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P, Attanasio AF. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 1684-1693, 2004.
8. Hayakawa M, Shimazaki Y, Tsushima T, Kato Y, Takano K, Chihara K, Shimatsu A, Irie M.

Metabolic effects of 20-kilodalton human growth hormone (20K-hGH) for adult with growth hormone deficiency: results of an exploratory uncontrolled multicenter clinical trial of 20K-hGH. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 1562-1571, 2004.

9. Kaji H, Chihara K. Direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nation-wide autopsy database. *Eur J Endocrinol*, 150: 149-152, 2004.

芝崎 保

1. Kim K, Sanno N, Takano K, Yasufuku-Takano J, Teramoto A, Shibasaki T. Ghrelin mRNA and GH secretagogue receptor mRNA in human GH-producing pituitary adenomas is affected by mutations in the α subunit of G protein. *Clin Endocrinol*, 59: 630-636, 2003.
2. Hotta M, Ohwada R, Katakami H, Shibasaki T, Hizuka N, Takano K. Plasma levels of intact and degraded ghrelin and their responses to glucose infusion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 5707-5712, 2004.

山下 俊一

1. Kanazawa Y, Isomoto H, Wen C Y, Wang A P, Saenko V A, Ohtsuru A, Takeshima F, Omagari K, Mizuta Y, Murata I, Yamashita S, Kohno S. Impact of endoscopically minimal involvement on IL-8 mRNA expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol*, 9: 2801-2804, 2003.
2. Daian T, Ohtsuru A, Rogounovitch T, Ishihara H, Hirano A, Akiyama-Uchida Y, Saenko V, Fujii T, Yamashita S. IGF-I enhances TGF- β -induced extracellular matrix protein production through the p38/ATF-2 signaling pathway in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 120: 956-962, 2003.
3. Imanishi R, Ashizawa N, Ohtsuru A, Akiyama-Uchida Y, Kawano H, Kuroda H, Nakashima M, Saenko VA, Yamashita S, Yano K. GH suppresses TGF- β -mediated fibrosis

and retains cardiac diastolic function. *Mol Cell Endocrinol* 218:137-146, 2004.

大津留 晶

1. Isomoto H, Nakazato M, Ueno H, Date Y, Nishi Y, Mukae H, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Kohno S. Low plasma ghrelin levels in patients with helicobacter pylori-associated gastritis. *Am J Medicine*, 117: 429-432, 2004.
2. Imanishi R, Ashizawa N, Ohtsuru A, Akiyama-Uchida Y, Kawano H, Kuroda H, Nakashima M, Saenko VA, Yamashita S, Yano K. GH suppresses TGF- β -mediated fibrosis and retains cardiac diastolic function. *Mol Cell Endocrinol*, 218: 137-146, 2004.

児島 将康

1. Rosicka M, Krsek M, Jarkovska Z, Marek J, Schreiber V. Ghrelin - a new endogenous growth hormone secretagogue. *Physiol Res*, 51:435-441, 2002.
2. Sugino T, Yamaura J, Yamagishi M, Ogura A, Hayashi R, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y. A transient surge of ghrelin secretion before feeding is modified by different feeding regimens in sheep. *Biochem Biophys Res Commun*, 298: 785-788, 2002.
3. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. *Curr Opin Pharmacol*, 2: 665-658, 2002.
4. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 13: 2748-2752, 2002.
5. 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: 754-759, 2003.
6. 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.
7. Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Effects of ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohypophysial cells in cattle. *Endocr J*, 50: 289- 295, 2003.
 8. Hashizume T, Horiuchi M, Tate N, Nonaka S, Mikami U, Kojima M. Effects of Ghrelin on growth hormone secretion from cultured adenohypophysial cells in pigs. *Domest Anim Endocrinol*, 24: 209- 218, 2003.
 9. 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: 64- 70, 2003.
 10. 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.
 11. 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, *Oreochromis mossambicus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 135: 421- 429, 2003.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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- 8, 2003.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Togo T, Hasegawa K, Miura S, Hosojima H, Kojima K, Shoji M, Kase A, Uchikado H, Iseki E, Kosaka K. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*, 172: 230- 232, 2004.
 19. Kaiya H, Sakata I, Kojima M, Hosoda H, Sakai T, Kangawa K. Structural determination and histochemical localization of ghrelin in the red-eared slider turtle, *Trachemys scripta elegans*. *Gen Comp Endocrinol*, 138: 50-57, 2004.
 20. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology*, 145: 4144-4153, 2004.
 21. Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Clinical endocrinology and metabolism. Ghrelin, a novel growth-hormone-releasing and appetite-stimulating peptide from stomach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 18: 517-530, 2004.
 22. Miura H, Tsuchiya N, Sasaki I, Kikuchi M,

- Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Ohnami Y. Changes in plasma ghrelin and growth hormone concentrations in mature Holstein cows and three-month-old calves. *J Anim Sci*, 82: 1329-1333, 2004.
23. Shibata K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Makino Y, Makino I, Kawarabayashi T, Futagami K, Gomita Y. Regulation of ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus. *Peptides*, 25: 279-287, 2004.
24. Sugino T, Hasegawa Y, Kurose Y, Kojima M, Kangawa K, Terashima Y. Effects of ghrelin on food intake and neuroendocrine function in sheep. *Anim Reprod Sci*, 82-83: 183-194, 2004.
25. Yabuki A, Ojima T, Kojima M, Nishi Y, Mifune H, Matsumoto M, Kamimura R, Masuyama T, Suzuki S. Characterization and species differences in gastric ghrelin cells from mice, rats and hamsters. *J Anat* 205: 239-246, 2004.
26. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl-modification of ghrelin. *Endocrinology*, in press.
- 赤水 尚史
1. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Hosoda H, Kanamoto N, Moriyama K, Kangawa 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.
2. 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: R001- 3, 2003.
3. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics, safety, endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol*, in press, 2004.
4. Li YS, Kanamoto N, Hataya Y, Moriyama K, Hiratani H, Nakao K, Akamizu T. Transgenic mice producing MHC class II molecules on thyroid cells do not develop apparent autoimmune thyroid diseases. *Endocrinology*, 145: 2524-2530, 2004.
5. Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A, Tada H, Miura K, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Tanaka K, Kangawa K. Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur J Endocrinol*, 150: 447-455, 2004.
6. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology*, 145: 4144-4153, 2004.
7. Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H, Akamizu T, Kangawa K. Short-term secretory regulation of active form of ghrelin and total ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 150: 913-934, 2004.
8. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, Kangawa K. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 6-9, 2005.
9. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, Kangawa K, Nakao K. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology*, 146: 355-364. 2005.
10. 赤水尚史, 西條美佐：特集 分子甲状腺学の進歩 2004. 刺激型抗 TSH 受容体トランスジェニックマウスの作製と解析。ホルモンと臨

床, 52: 243-248, 2004.

11. 金本巨哲, 赤水尚史, 田上哲也, 森山賢治, 中尾一和: Ⅲ. グレリン. 基礎研究の進展. グレリン遺伝子発現調節. 日本臨床 (増刊号) 臨床分子内分泌学 1—心血管内分泌代謝系 (上)—, 62: 340-343, 2004.
12. 赤水尚史, 五十子大雅, 細田洋司, 高屋和彦, 寒川賢治: Ⅲ. グレリン. 特論. グレリンのトランスレーショナルリサーチ—内分泌代謝疾患—. 日本臨床 (増刊号) 臨床分子内分泌学 1—心血管内分泌代謝系 (上)—, 62: 424-429, 2004.

中里 雅光

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*, 301: 275-279, 2003.
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*, 37: 17-22, 2003.
3. 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.
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*, 303: 751-755, 2003.
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*, 28: 829-835, 2003.
6. Yamaguchi H, Nakazato M, Kangawa K. Ghrelin: A gastric peptide to regulate hypothalamic control of feeding. *Curr Med Chem*, 3: 177-188, 2003.
7. 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. *Clin Endocrinol*, 59: 574-579, 2003.
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*, 53: 84-88, 2004.
9. Isomoto H, Nakazato M, Ueno H, Date Y, Nishi Y, Mukae H, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Kohno, S. Low plasma ghrelin levels in patients with Helicobacter pylori-associated gastritis. *Am J Med*, 117: 429-432, 2004.
11. Shimbara T, Mondal MS, Kawagoe T, Toshinai K, Koda S, Yamaguchi H, Date Y, Nakazato M. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. *Neurosci Lett*, 369: 75-79, 2004.
12. Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, Nakao T, Muranaga T, Nagai N, Ueno H, Nakazato M, Nozoe S, Naruo T. Effect of nutritional rehavioitation of circulating ghrelin and growth hormones levels in patients with anorexia nervosa. *Regul Pept*, 122: 163-168, 2004.
13. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, Masuda A, Date Y, Ueno H, Nakazato M, Naruo T. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol*, 62: 74-78, 2005.
14. Kageyama H, Funahashi H, Hirayama M, Takenoya F, Kita T, Kato S, Sakurai J, Lee EY, Inoue S, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S. Morphological analysis of ghrelin and its receptor distribution in the rat pancreas. *RegulPept*, 126: 67-71, 2005.
15. Mondal MS, Date Y, Yamaguchi H, Toshinai K, Kangawa K, Nakazato M. Identification of ghrelin neurons and its receptor, GHS-R, in rat brain.

Regul Pept, 126: 55-59, 2005.

16. Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M. Ghrelin: A gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. Regul Pept, 126: 11-19, 2005.

17. Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, Shiiya T, Sato K, Ishino Y, Sugano K. Impaired production of gastric ghrelin combined with decreased plasma ghrelin in chronic gastritis associated with *helicobacter pylori*. J Clin Endocrinol Metab, 90: 10-16, 2005.

2. 学会発表

寒川 賢治

1. Hataya Y, Akamizu T, Hosoda H, Kanamoto N, Moriyama K, Takaya K, Arai H, Kangawa K, Nakao K. Alteration of plasma ghrelin levels in rats with lipopolysaccharide-induced wasting syndrome and effects of ghrelin treatment on the syndrome. 12th International Congress of Endocrinology, August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre, Lisbon, Portugal.

2. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Arai H, Kangawa K, Nakao K. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. 12th International Congress of Endocrinology, August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre, Lisbon, Portugal.

3. Kangawa K.

Novel peptide discovery. 12th International Congress of Endocrinology, August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre, Lisbon, Portugal.

4. Kangawa K.

Ghrelin and feeding. The 43rd Karolinska Institutet Nobel Conference "Brain control of feeding behaviour", 2004, Stockholm, Sweden.

5. Kangawa K.

Discovery of Bioactive Peptides: Ghrelin. JSPS International Meeting "Frontiers of Proteomics -Aims and Perspective-", 2004, Osaka.

6. Kangawa K.

Ghrelin: Discovery and physiological significance. The 3rd Biennial Scientific Meeting of Asia Pacific Paediatric Endocrinology Society, 2004, Kobe, Japan.

7. Takamura N, Iwanaga K, Abe Y, Ohtsuru A, Hosoda H, Kangawa K, Shinzato K, Kohno S, Yamashita S, Aoyagi K. Increased plasma ghrelin and adrenomedullin in hemodialysis patients with sustained and episodic hypotension. 12th International Congress of Endocrinology, August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre, Lisbon, Portugal.

8. Dezaki K, Watanabe M, Hosoda H, Kangawa K, Yada T. Suppression by ghrelin of glucose-induced insulin release via inhibition of Ca²⁺ signaling in rat pancreatic b-cells. 12th International Congress of Endocrinology, August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre, Lisbon, Portugal.

9. Soya H, Iwasaki M, Hosoda H, Kangawa K, Omori T, Nishijima T. Consistent decrease in plasma ghrelin levels after prolonged exhaustive exercise in man: possible link with enhanced lipolytic condition. 12th International Congress of Endocrinology, August. 31-September 4, 2004, The Lisbon Congress Centre, Lisbon, Portugal.

10. 赤水尚史、五十子大雅、細田洋司、高屋和彦、寒川賢治：グレリンの臨床応用。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

11. 金本巨哲、赤水尚史、田上哲也、旗谷雄二、有安宏之、森山賢治、高屋和彦、細田洋司、児島将康、荒井宏司、寒川賢治、中尾一和：USF (Upstream stimulatory factor) はヒトグレリン遺伝子発現に関与する。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

12. 有安宏之、高屋和彦、細田洋司、荒井宏司、赤水尚史、寒川賢治、中尾一和：グレリンの分泌調節とトランスジェニックマウスによる作用の解明。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

13. 岩倉 浩、細田公則、孫 徹、藤倉純二、富田努、野口倫生、高屋和彦、伊藤裕、赤水尚史、益崎裕章、小川佳宏、林 達也、

井上 元、細田洋司、児島将康、寒川賢治、中尾一和：Rat glucagon promoter-および rat insulin II promoter-ghrelin transgenic mouse の解析。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

14. 旗谷雄二、赤水尚史、細田洋司、金本巨哲、森山賢治、高屋和彦、荒井宏司、寒川賢治、中尾一和：エンドトキシン投与ラットを用いたグレリンの臨床応用への検討。第 41 回日本臨床分子医学会学術集会，京都，2004。
15. 寒川賢治：新規ペプチドホルモンの発見・構造決定とその基盤的研究。第 77 回日本内分泌学会学術総会（学会賞受賞講演），京都，2004。
16. 三浦直子、細田洋司、杉原茂孝、寒川賢治：胎児および小児期におけるグレリンの発現変化と分布特異性の検討。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。
17. 十枝内厚次、伊達 紫、嶋田充志、吉松博信、塩田清二、寒川賢治、中光里雅：ラット視床下部腹内側核破壊後のグレリン生合成の変化，第 77 回日本内分泌学会学術総会。京都，2004。
18. 村下真理、久住一郎、細田洋司、寒川賢治、小山 司：新規向精神病薬オランザピン治療による血中グレリンの変化，第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

中尾 一和

1. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Ariyasu H, Li Y, Moriyama K, Arai H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Genomic Structure and Characterization of the 5'-Flanking Region of the Human Ghrelin Gene. The 85th Annual Meeting of the Endocrine Society (Philadelphia, U.S.A.), 2003.
2. 金本巨哲、赤水尚史、田上哲也、旗谷雄二、有安宏之、李玉殊、森山賢治、荒井宏司、細田洋司、児島将康、寒川賢治、中尾一和：ヒトグレリン遺伝子 5' 上流領域の構造とその機能解析 第 76 回 日本内分泌学会学術総会，2003。
3. 有安宏之、高屋和彦、細田洋司、旗谷雄二、

金本巨哲、五十子大雅、荒井宏司、赤水尚史、寒川賢治、中尾一和：グレリンの分泌調節の解明とグレリン過剰発現トランスジェニック (Tg) マウスの作製 第 76 回 日本内分泌学会学術総会，2003。

4. 有安宏之、高屋和彦、細田洋司、荒井宏司、赤水尚史、寒川賢治、中尾一和：グレリンの分泌調節とトランスジェニックマウスによる作用の解明。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

千原 一夫

1. 藤澤弘子、岸本正彦、井口元三、高橋裕、加治秀介、千原和夫、置村康彦：ECC10 細胞におけるヒトグレリン遺伝子発現調節機構 第 30 回 日本神経内分泌学会，2003。
2. 竹野亮子、置村康彦、岸本正彦、大野伯和、生田肇、細田洋司、工藤 工、高橋健太郎、井口元三、高橋裕、加治秀介、寒川賢治、黒田嘉和、千原和夫：胃切除後の患者におけるグレリンの成長ホルモン分泌促進作用 第 76 回日本内分泌学会学術総会，2003。
3. 吉岡嗣朗、置村康彦、加治秀介、竹野亮子、工藤 工、高橋健太郎、岸本正彦、井口元三、高橋裕、千原和夫：成長ホルモン投与による成長ホルモン欠損ラット心筋での遺伝子発現の変化-マイクロアレイを用いた検討 第 76 回日本内分泌学会学術総会，2003。
4. 置村康彦、工藤 工、竹野亮子、福岡秀規、高橋健太郎、吉岡嗣朗、高橋路子、麓万里子、井口元三、高橋 裕、加治秀介、佐藤倫明、喜多哲也、千原和夫：健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌反応。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

芝崎 保

1. 小田切あすか、関野あずさ、大阪寿雅、根本崇宏、稲田詩乃、杉原 仁、及川眞一、芝崎 保：GHS 受容体(GHS-R)発現抑制トランスジェニックラットにおけるエネルギー代謝について 第 30 回日本神経内分泌学会，2003。
2. 眞野あすか、根本崇宏、関野あずさ、

稲田詩乃、大坂寿雅、周東佑仁、杉原仁、及川眞一、芝崎保：グレリン受容体発現抑制トランスジェニックラットにおけるエネルギー代謝機構について。第 77 回日本内分泌学会学術総会，京都，2004。

山下 俊一

1. 高村昇、濱田亜衣子、大津留晶、古市哲、永田康浩、円城寺昭人、兼松隆之、下川功、細田洋司、寒川賢治、山下俊一：胃切除後におけるグレリン分泌と体重調節 第 76 回日本内分泌学会学術総会，2003。

中里 雅光

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 グレリンの中枢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, 2003.
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。
8. 京樂由佳、芦谷淳一、平塚雄聡、伊井敏彦、中里雅光、隈本健司：慢性閉塞性肺疾患患者

におけるグレリンの臨床的検討。第 44 回日本呼吸器学会学術講演会，東京，2004。

9. 中里雅光、伊達 紫、Mondal MS、幸田修一、舟橋久幸、塩田清二、宮里幹也、寒川賢治：グレリン受容体の生体内分布とグレリン受容体の生理作用との関連。第 77 回日本内分泌学会，京都，2004。
10. 伊達 紫、十枝内厚次、寒川賢治、中里雅光：消化管ペプチドグレリンとコレシストキニン (CCK) の摂食調節における相互作用。第 77 回日本内分泌学会，京都，2004。
11. Mondal MS、伊達 紫、新原琢也、十枝内厚次、山口秀樹、下村行生、森 正明、中里雅光：新規神経ペプチド Neuropeptide W のエネルギー代謝調節機序の解析。第 77 回日本内分泌学会総会，京都，2004。
12. 新原琢也、Mondal MS、伊達 紫、十枝内厚次、幸田修一、中里雅光：グレリン中枢投与がラットの食餌嗜好性に及ぼす影響。第 77 回日本内分泌学会，京都，2004。
13. 十枝内厚次、伊達 紫、嶋田充志、吉松博信、塩田清二、寒川賢治、中里雅光：ラット視床下部腹内側核破壊後のグレリン生合成の変化。第 77 回日本内分泌学会，京都，2004。
14. 上野浩晶、兒島真哉、水田雅也、中里雅光：摂食におけるグレリンと PYY の検討。第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会，東京，2004。
15. 齋藤幸枝、上野浩晶、劉 潤華、水田雅也、中里雅光：Pioglitazone による食欲増進・体重増加における血漿中グレリンの役割。第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会，東京，2004。
16. 中里雅光、伊達 紫、Mondal MS、幸田修一、舟橋久幸、塩田清二、宮里幹也、寒川賢治：グレリン受容体の生体内分布とグレリンの生理作用との関連。第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会，東京，2004。
17. 山口秀樹、伊達 紫、中里雅光：摂食関連ペプチド Neuropeptide W のエネルギー代謝調節機序の解析。第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会，東京，2004。
18. 伊達 紫、十枝内厚次、幸田修一、寒川賢治、中里雅光：迷走神経を情報伝達経路とするグ

- レリン、CCK および PYY の摂食調節機構の検討。第 25 回日本肥満学会総会，大阪，2004.
19. 十枝内厚次、澤田浩武、新原琢也、伊達 紫、布井博幸、片渕 剛、南野直人、中里雅光：視床下部から発見した新規ペプチド CRSP-1 (calcitonin receptor-stimulating peptide 1) の中枢作用に関する研究。第 31 回日本神経内分泌学会，青森，2004.
20. 伊達 紫、Mondal MS、幸田修一、舟橋久幸、塩田清二、宮里幹也、寒川賢治、中里雅光：脳内グレリンの作用機構とグレリン受容体の分布に関する研究。第 31 回日本神経内分泌学会，青森，2004.
21. Date Y, Toshinai K, Kangawa K, Nakazato M. Interaction of ghrelin with CCK on short-term regulation of food intake. 86th The Endocrine Society 2004, New Orleans, USA.

F. 健康危険情報

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許出願

グレリンの生理学的機能のレギュレーター

国内出願番号：特願2004-171245

提出：2004年8月9日

海外用PCT出願

出願番号：PCT/JP2004/015413

名称：グレリンの生理学的機能のレギュレーター

出願日：2004年10月19日

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

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
<u>Nakazato M</u>	Novel mechanism of feeding regulation by ghrelin.	Medeiros- Neto G, Alfredo Halpern A, Bouchard C	Progress in Obesity Research	John Libbey Eurotest Ltd	France	2003	806-809
<u>中里雅光</u>	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	137-155

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Kitamura S, Yokota I, Hosoda, H, Kotani, Matsuda J, Naito E, Ito M, <u>Kangawa K</u> , Kuroda, Y.	Ghrelin concentration in cord and neonatal blood: relation to fetal growth and energy balance.	J Clin Endocrinol Metab	88	5473-5477	2003
Sakata I, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, <u>Kangawa K</u> , 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
Shimizu Y, Nagaya, N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, H. Hosoda, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Kohno N.	Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia.	Clin Cancer Res	9	774-778	2003
Nakahara K, Hayashida T, Nakazato M, Kojima M, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Murakami N.	Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats.	Biochem Biophys Res Commun	303	751-755	2003
Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, Ono F, <u>Kangawa K</u> .	Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples.	Clin Chem	50	1077- 1080	2004
Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, <u>Kangawa K</u> .	Effects of Ghrelin Administration on Left Ventricular Function, Exercise Capacity, and Muscle Wasting in Patients With Chronic Heart Failure.	Circulation	110	3674- 3679	2004
Itoh T, Nagaya N, Yoshikawa M, Fukuoka A, Takenaka H, Shimizu Y, Haruta Y, Oya H, Yamagishi M, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Kimura H.	Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Am J Respir Crit Care Med	170	879- 882	2004

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Hosoda H, Kanamoto N, Moriyama K, Kangawa 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
Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, Kangawa K, Nakao K.	Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype.	Endocrinology	146	355-64	2004
Kishimoto M, Okimura Y, Iguchi G, kudo T, Takahashi Y, Kaji H Chihara K.	Cloning and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene.	Biochem Biophys Res Commun	305	186-192	2003
Murata M, Kaji H, Mizuno I, Sakurai T, Iida K, Okimura Y Chihara K.	A study of carotid intima-media thickness in GH-deficient Japanese adults during onset among adults and children.	Euro J Endocrinol,	148	333-338	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 rats.	Life Sci	72	2517-2524	2003
Takeno R, Okimura Y, Iguchi G, Kishimoto M, Kudo T, Takahashi K, Takahashi Y, Kaji H, Ohno M, Ikuta H, Kuroda Y, Obara T, Hosoda H, Kangawa K, Chihara K.	Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects.	Eur J Endocrinol	151	447-450	2004
Kim K, Sanno N, Takano K, Yasufuku-Takano J, Teramoto A, Shibasaki T.	Ghrelin mRNA and GH secretagogue receptor mRNA in human GH-producing pituitary adenomas is affected by mutations in the α subunit of G protein.	Clin Endocrinol	59	630-636	2003