

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

ソマトポーズに対するグレリンの 臨床応用と基盤的研究

平成17年度～18年度 総合研究報告書

平成19（2007）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
副所長

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

ソマトポーズに対するグレリンの
臨床応用と基盤的研究

平成17年度～18年度 総合研究報告書

目 次

I. 総合研究報告

ソマトポーズに対するグレリンの臨床応用と基盤的研究	-----	1
寒川賢治 (国立循環器病センター 研究所 副所長)		

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
--------------------	-------	----

III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	23
------------------	-------	----

ソマトポーズに対するグレリンの臨床応用と基盤的研究

主任研究者 寒川賢治（国立循環器病センター研究所 副所長）

主任研究者らが発見し、構造決定したグレリンは、成長ホルモン（GH）分泌や摂食の亢進、エネルギー代謝調節、組織再生など幅広い作用を有する新規生理活性ペプチドである。老年期の GH 分泌低下はソマトポーズと呼ばれ、骨格筋量や骨量の低下、内臓脂肪型肥満や活動性の低下をきたし、高齢者の健康維持に大きな問題となっている。本研究事業では、グレリンの病態生理学的意義および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。グレリンの遺伝子操作マウス（過剰発現や遺伝子欠損）を作製し、グレリンの成長、摂食、代謝、炎症などに対する作用解析を進めた。動物モデルを用いた実験結果から、グレリンが、皮膚や骨格筋、脊髄神経細胞の増殖作用、心血管に対する保護、肝グリコーゲン貯蔵、膵β細胞に対する増殖やアポトーシス抑制などの作用を有していることが認められた。これらの成果から、グレリンによる治療の適応疾患拡大の可能性が示された。ラットに対するグレリンの慢性投与による脂質系への影響や用量と生理作用の関係を明らかにして至適投与量設定の必要性を示した。グレリンの摂食亢進作用における情報伝達系には、延髄から投射しているノルアドレナリン神経系が関与しており、迷走神経節中のグレリン受容体の生合成調整が重要であることが解明された。臨床応用への実質的な展開として、高齢者を対象とした慢性閉塞性肺疾患や人工股関節置換術後におけるグレリン投与の有効性についての二重盲検比較試験を開始した。いずれも現在、順調に症例が集積されており、検証を進めている。また、胃切除後患者のグレリン補充の臨床試験を開始した。以上はすべて高齢者で患者数が多い病態であり、グレリン投与による有効性を証明し、将来の実用化へ向けた成果が期待できる。このように当初の研究計画に従って、基礎・臨床研究を進め、その成果は予想を超えて展開している。これまでの成果から、グレリンの循環器系や代謝系、皮膚や骨格筋、免疫系への作用が明らかになった。今後、ソマトポーズに対する新規治療手段として、グレリンのトランスレーショナルリサーチを進め、適応疾患の拡大を図る必要がある。

【研究組織】

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| ○寒川賢治（国立循環器病センター研究所
副所長） | 芝崎 保（日本医科大学大学院医学研究科
生体統御科学教授） |
| 中尾一和（京都大学大学院医学研究科
内分泌代謝内科教授） | 村上 昇（宮崎大学農学部獣医学科
家畜生理学講座教授） |
| 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） | 中里雅光（宮崎大学医学部内科学講座
神経呼吸内分泌代謝学分野教授） |

赤水尚史（京都大学医学部附属病院
探索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）
大津留晶（長崎大学医学部歯学部附属病院
永井隆記念国際ヒバクシャ医療
センター助教授）
永谷憲歳（国立循環器病センター研究所
再生医療部室長）

A. 研究目的

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、老化の抑制に深く関与するホルモンで、筋・骨形成、脂肪分解、細胞増殖などの作用を有し、身体機能の維持に重要な役割を担っている。ヒトやラットなどの哺乳類のGH分泌は思春期をピークとして減退する。高齢者におけるGHの分泌低下はソマトポーズとも呼ばれ、骨格筋量や骨量の低下、内臓脂肪型肥満、脂肪肝をきたし生活の質を低下させる大きな要因となる。そのため、ソマトポーズは、超高齢化社会をむかえる我が国において、健康寿命の延長のための重要な問題として注目されている。主任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GH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密接に関連していることが推定される。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、老化のメカニズム解明やソマトポーズによる健康障害に対する新規治療の開発に貢献できると考えられる。本研究事業は、これまでに蓄積したグレリンの知見や研究基盤に基づき、基礎と臨床の両面からグレリンの生体機能の調節および老化における役割を明らかにし、高齢者のソマトポーズに起因する疾患に対する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

明とソマトポーズ治療に対する臨床応用を進めると共に、新規生理作用の発見や適応疾患の拡大を目指した以下のような方法で広範な研究を展開した。

- 1) 慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果
- 2) 変形性股関節症の人工股関節置換術の周術期回復におけるグレリンの有効性評価
- 3) 胃切除後患者に対するグレリン補充療法
- 4) 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
- 5) 褐色脂肪細胞内のノルアドレナリン分泌に対するグレリンの作用の解析
- 6) グレリンの摂食亢進作用における情報伝達系の解明
- 7) グレリンの生理作用発現における脂肪酸修飾の検討
- 8) ラット胎児の皮膚および脊髄細胞の増殖促進作用
- 9) 迷走神経節のグレリン受容体 GHS-R の合成調節機構
- 10) 糖尿病モデル動物に対するグレリンの効果
- 11) 筋組織に対するグレリンの病態生理学的意義
- 12) グレリンの心血管に対する保護作用の検討
- 13) グレリンの慢性投与による糖・脂質代謝に対する影響の検討
(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、実験動物飼育および保管に関する基準、各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) 慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果

体重減少をきたした慢性閉塞性肺疾患患者 7 例において、グレリン投与により体重が増加し、呼吸筋力と運動耐容能が改善した。この結果を基に、グレリンの臨床効果を評価するため、体重減少をきたした慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、多施設二重盲検ランダム化比較試験を開始し

た。主要エンドポイントは運動耐容能で、6分間歩行距離の改善を評価する。体重増加や除脂肪量、呼吸筋力の改善等を副次的エンドポイントとする。目標症例数は60例である。

2) 変形性股関節症の人工股関節置換術の周術期回復におけるグレリンの有効性評価

高齢者の筋骨格系疾患に対するグレリンの有効性と安全性を検討するために、変形性股関節症に対する人工股関節置換術患者の周術期回復におけるグレリンの有効性評価に関する臨床第Ⅱ相試験を2005年9月から開始した。目標症例は32例で、2007年1月末までに24例終了した。

3) 胃切除後患者におけるグレリン補充療法

胃切除後、血中グレリン濃度は術前に比較して、著しく低下した。胃全摘では部分切除に比較して、グレリンや摂食量の低下が著明であった。術後6ヶ月の体重減少と術後のグレリン濃度には負の相関が見られた。胃で産生されるグレリンの欠如が術後の食欲低下の原因と考え、胃切除後患者に対するグレリン補充療法を開始した。

4) 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

遺伝子改変動物を用いて、グレリン欠損の老化に及ぼす影響やグレリンの骨作用を検討した。グレリン欠損マウスの体型や成長曲線は野生型マウスと変化なく、臓器や組織の奇形や異常もなかった。血中の成長ホルモン濃度、摂食量、飲水量、行動も野生型マウスと差がなかった。グレリンは、直接、骨芽細胞に作用して分化を誘導し、骨形成を亢進した。また、グレリンの投与により、骨密度が上昇したことから、骨折や骨粗鬆症の治療応用につながることを期待された。グレリン受容体発現抑制トランスジェニックラットを用いた研究から、グレリンが褐色脂肪細胞への交感神経入力を抑制することにより、脂肪蓄積をもたらしていることを示した。

5) 褐色脂肪細胞内のノルアドレナリン分泌に対するグレリンの作用の解析

マイクロダイアリス法にて褐色脂肪細胞のノルアドレナリン分泌の変化を解析した。グレリンの静脈内投与により褐色脂肪細胞内のノルアドレナリン分泌は抑制したが、迷走神経切除ラットおよび迷走神経節のグレリン受容体発現が低

下しているトランスジェニックマウスでは、この抑制作用は認められなかった。視床下部の弓状核、室傍核へのグレリン局所投与により褐色脂肪細胞のノルアドレナリン分泌は抑制されたことから、褐色脂肪細胞の交感神経入力に関する視床下部のグレリンの作用部位の一部は弓状核と室傍核である可能性が示唆された。グレリンの迷走神経-視床下部を介した褐色脂肪細胞の機能調節経路が存在する可能性が示唆された。

6) グレリンの摂食亢進作用における情報伝達系の解明

グレリンの末梢投与により、延髄孤束核のノルアドレナリン合成が増加した。また、視床下部弓状核内でのノルアドレナリン神経系の遮断により、グレリンの末梢投与による摂食亢進作用は減弱したことから、グレリンの視床下部を介した摂食亢進の情報伝達系に延髄から投射しているノルアドレナリンが関与していることが明らかとなった。末梢からのグレリンの情報は、迷走神経節で合成されて神経終末に発現したグレリン受容体を介して求心性に中枢へ伝達される。頸部迷走神経を切除すると、同側の迷走神経節中のグレリン受容体の発現は減少した。コレシストキニン末梢投与すると、グレリン受容体の生合成は、2時間後に亢進し、4時間後に低下した。ガストリンの末梢投与ではグレリン受容体の生合成は低下した。グレリンやソマトスタチンの投与では変化なかった。以上の結果から、迷走神経節でのグレリン受容体の生合成は種々の調節因子によって制御されており、グレリンの摂食調節に影響を与えていると推測された。

7) グレリンの生理作用発現における脂肪酸修飾の検討

脂肪酸アシル基の鎖長が0個、4個、8個のグレリン誘導体を用いてグレリンの摂食亢進作用と脂肪酸修飾の関連を検討した。ラットの視床下部へのグレリン誘導体の投与では、脂肪酸鎖長が8個の誘導体は、室傍核、外側野、弓状核で摂食亢進を促進させたが、0個または4個のグレリン誘導体では弓状核の投与でのみ摂食亢進作用を示した。GHS-R KOマウスに脂肪酸鎖長の異なるグレリン誘導体を中枢または末梢投与し、摂食量とGH分泌を測定した。その結果、グレリンの脳

室内投与では脂肪酸鎖長の伸長に伴った摂餌量の増加が認められ、末梢静脈投与では8個の誘導体のみが、摂食とGH分泌の促進を示した。

8) ラット胎児の皮膚および脊髄細胞の増殖促進作用

胎児ラットの皮膚や脊髄の培養細胞にグレリンあるいはデスアシルグレリンを添加すると、細胞の分裂増殖が促進された。これまで、不活性型と考えられていたデスアシルグレリンが細胞増殖作用を有していることが明らかになった。また、子宮内胎児の各組織には広範囲にグレリン受容体の発現が認められ、グレリンは胎児の成長に重要な役割を演じていることが推測された。

9) 迷走神経節のグレリン受容体 GHS-R の合成調節機構

自由摂食ラットにおいて、迷走神経節のGHS-R mRNAの発現量は明期に高く、暗期に低い日内リズムが認められた。迷走神経切除はGHS-R mRNAの発現量を減少させた。迷走神経節中のGHS-Rの合成が中枢性あるいは末梢性に制御されていることを示しており、このGHS-R合成調節もグレリンによる摂食調節に関与していることが示された。

10) 糖尿病モデル動物に対するグレリンの効果

新生児糖尿病ラットモデルにおいて、グレリン投与により、膵β細胞のインスリン産生の亢進とβ細胞数の増加が認められ、高血糖の発症が抑制された。グレリンの糖尿病治療における有用性を示唆する結果と考えられた。

11) 筋組織に対するグレリンの病態生理学的意義

グレリンおよびグレリン受容体作動薬は、後肢懸垂ラットモデルの下肢筋や培養筋細胞において、筋蛋白分解を促進する筋特異的ユビキチンリガーゼの発現を抑制した。この結果は、高齢者における筋萎縮の予防に対するグレリンの臨床応用という点から意義があると考えられた。

12) グレリンの心血管に対する保護作用の検討

急性心筋梗塞後の左室リモデリングは、心不全発症および死亡の主要な原因である。心筋梗塞ラットにおいて、グレリン投与により、梗塞後の左室伸展の抑制や左室拡張末期圧の改善が認められ、グレリンが、心筋梗塞後早期の抗左室リモデ

リング薬として有用である可能性が示された。

13) グレリンの慢性投与による糖・脂質代謝に対する影響の検討

ラット雄に対してグレリンを約3ヶ月間投与し、糖・脂質代謝に対する影響を検討した。グレリン投与によって、血中コレステロールやトリグリセライド、リン脂質は有意に低下した。またグレリンによる肝グリコーゲンの貯蔵促進作用という新しい作用も認められた。ただし、グレリンの高用量投与群においては体脂肪率の増加と血糖値の上昇がみられた。これらの結果から、臨床応用を行なう際の投与量や投与期間の決定に参考になると思われる。

E. 結論

本研究事業では、新規ペプチドホルモン；グレリンのソマトポーズに対する臨床応用や抗老化作用の解析に向けて、基礎と臨床の両面から先駆的かつ応用的な研究を展開してきた。臨床研究分野では、「体重減少をきたした慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能改善」や「変形性股関節症に対する人工股関節置換術の周術期の回復」など高齢者に多くみられる病態に対するグレリン投与の有効性を評価するための臨床試験を開始し、現在、症例を蓄積している。また、胃切除術後の病態とグレリン欠乏との関連が示され、胃切除術後患者へのグレリン補充療法を開始している。基礎的研究分野では、グレリンが、骨や皮膚、神経に対して細胞増殖機能を有していることや、筋萎縮に対して防御的に作用することを提示した。また、グレリンの膵β細胞に対する増殖作用や慢性投与時における投与量が脂質代謝へ与える影響が明らかになった。これらの基礎研究の成果は、今後、グレリンの臨床応用を推進し、治療適応の拡大を検討する上で重要な知見と考えられた。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た。また、脂肪酸修飾を受けていないデスアシルグレリンは、これまで非活性型と考えられていたが、細胞増殖等の機能が明らかとなり、今後のデスアシルグレリンに関する機能解析の必要性を見出した。グレリンの視床下部を介した摂食亢進作用にはノルアドレナリン神経系

が重要であることや迷走神経節のグレリン受容体 GHS-R の合成調節機構が明らかとなり、グレリンの食欲亢進に関する詳細な情報伝達系が解明された。グレリンの作用は、GH 分泌促進や摂食亢進作用だけでなく、循環器、呼吸器、消化器といった主要臓器の機能維持および代謝や免疫の調節など多岐にわたっている。すでに、グレリンの治療応用は、国内外で、神経性食思不振症や心不全、癌のカヘキシアなど様々な疾患を対象に進められている。本研究事業においては、グレリンの「抗老化作用」のメカニズム解明を進展させることにより、ソマトポーズに起因する病態に対する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、さらにグレリン投与の適応疾患の拡大を目指して、分泌制御機構やソマトポーズを初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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*, 146: 2255- 2264, 2005.
2. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*, 85: 495- 522, 2005.
3. Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP, Spedding M, Kojima M, Kangawa K. International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev*, 57: 541- 546, 2005.
4. Iwakura H, Hosoda K, Son C, Fujikura J, Tomita T, Noguchi M, Ariyasu H, Takaya K, Masuzaki H, Ogawa Y, Hayashi T, Inoue G, Akamizu T, Hosoda H, Kojima M, Itoh H, Toyokuni S, Kangawa K, Nakao K. Analysis of rat insulin II promoter- ghrelin transgenic mice and rat glucagon promoter- ghrelin transgenic

- mice. *J Biol Chem*, 280: 15247- 15256, 2005.
5. Chihara K, Koledova E, Shimatsu A, Kato Y, Kohno H, Tanaka T, Teramoto A, Bates PC, Attanasio AF. An individualized GH dose regimen for long- term GH treatment in Japanese patients with adult GH deficiency. *Eur J Endocrinol*, 153: 57- 65, 2005.
6. Naito J, Kaji H, Sowa H, Hendy GN, Sugimoto T, Chihara K. Menin suppresses osteoblast differentiation by antagonizing the AP- 1 factor, JunD. *J Biol Chem*, 280: 4785- 4791, 2005.
7. Yokoyama M, Murakami N, Naganobu K, Hosoda H, Kangawa K, Nakahara K. Relationship between growth and plasma concentrations of ghrelin and growth hormone in juvenile beagle dogs. *J Vet Med Sci*, 67: 1191- 1194, 2005.
8. 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.
9. 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. *Regul Pept*, 126: 67- 71, 2005.
10. 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.
11. Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M. Ghrelin: A gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept*, 126: 11- 19, 2005.
12. Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, Wen CY, Nakazato M, Kohno S. Impact of helicobacter pylori infection on ghrelin and various neuroendocrine hormones in plasma. *World J Gastroenterol*, 11: 1644- 1648, 2005.
13. Isomoto H, Ueno H, Nishi Y, Yasutake T, Tanaka K, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y,

- Inoue K, Nakazato M, Kohno S. Circulating ghrelin levels in patients with various upper gastrointestinal diseases. *Dig Dis Sci*, 50: 833-838, 2005.
14. Isomoto H, Nishi Y, Ohnita K, Mizuta Y, Kohno S, Ueno H, Nakazato M. The relationship between plasma and gastric ghrelin levels and strain diversity in *Helicobacter pylori* virulence. *Am J Gastroenterol*, 100: 1425- 1427, 2005.
 15. Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol*, 100: 1711- 1720, 2005.
 16. Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T, Tsuruta T, Nijima A, Kangawa K, Nakazato M. Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation. *Endocrinology*, 146: 3518- 3525, 2005.
 17. Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, Irako T, Kangawa K, Nakai Y, Nakai Y. Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients. *Scand J Gastroenterol*, 40: 648- 653, 2005.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*, 20: 790- 798, 2005.
 21. Hashizume T, Horiuchi M, Nonaka S, Kasuya E, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Effects of ghrelin on growth hormone secretion in vivo in ruminants. *Regul Pept*, 126: 61- 65, 2005.
 22. Itoh F, Komatsu T, Yonai M, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y, Hodate K. GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing and lactating dairy cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 28: 34- 45, 2005.
 23. Kaiya H, Small BC, Bilodeau AL, Shepherd BS, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification, cDNA cloning, and characterization of ghrelin in channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Gen Comp Endocrinol*, 143: 201- 210, 2005.
 24. Kurose Y, Iqbal J, Rao A, Murata Y, Hasegawa Y, Terashima Y, Kojima M, Kangawa K, Clarke IJ. Changes in expression of the genes for the leptin receptor and the growth hormone- releasing peptide/ ghrelin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus with long- term manipulation of adiposity by dietary means. *J Neuroendocrinol*, 17: 331- 340, 2005.
 25. Moriyama M, Sato T, Inoue H, Fukuyama S, Teranishi H, Kangawa K, Kano T, Yoshimura A, Kojima M. The neuropeptide neuromedin U promotes inflammation by direct activation of mast cells. *J Exp Med*, 202: 217- 224, 2005.
 27. Sato T, Fukue Y, Teranishi H, Yoshida Y, Kojima M. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2- deoxy- d- glucose administration. *Endocrinology*, 146: 2510- 2516, 2005.
 28. Shousha S, Nakahara K, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Different effects of peripheral and central ghrelin on regulation of food intake in the Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol*, 141: 178- 183, 2005.
 29. Yokoyama M, Nakahara K, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Influencing the between- feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs. *Eur J Endocrinol*, 152: 155- 160, 2005.
 30. Iwanaga K, Takamura N, Abe Y, Zhaojia Y, Shinzato K, Hosoda H, Kangawa K, Ohtsuru A,

- Kohno S, Yamashita S, Aoyagi K. Plasma concentrations of adrenomedullin and ghrelin in hemodialysis patients with sustained and episodic hypotension. *Endocr J*, 52: 23- 28, 2005.
31. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Iwase T, Uematsu M, Yokota S, Maekura R, Yamagishi M, Miyatake K, Kangawa K. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 128:1187- 93, 2005.
 32. Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, Kangawa K, Hibi T. Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*, Suppl 2: 104- 110, 2006.
 33. Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H, Hosoda H, Kangawa K, Yada T. Blockade of pancreatic islet- derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high- fat diet- induced glucose intolerance. *Diabetes*, 55: 3486- 3493, 2006.
 34. Doki Y, Takachi K, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Nakajima H, Hosoda H, Kangawa K, Sasakuma F, Motoori M, Imaoka S. Ghrelin reduction after esophageal substitution and its correlation to postoperative body weight loss in esophageal cancer patients. *Surgery*, 139: 797- 805, 2006.
 35. Takahashi H, Kurose Y, Kobayashi S, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y. Ghrelin enhances glucose- induced insulin secretion in scheduled meal- fed sheep. *J Endocrinol*, 189: 67- 75, 2006.
 36. Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Tojo K, Tajima N, Kangawa K. Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin- treated newborn rats. *Diabetologia*, 49: 1264- 1273, 2006.
 37. Akamizu T, Murayama T, Teramukai S, Miura K, Bando I, Irako T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Tada H, Matsuyama A, Kojima S, Wada T, Wakatsuki Y, Matsubayashi K, Kawakita T, Shimizu A, Fukushima M, Yokode M, Kangawa K. Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF- I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure. *J Endocrinol*, 188: 333- 344, 2006.
 38. Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, Kangawa K, Kitamura T, Nagai R, Hirata Y. Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 17: 113- 121, 2006.
 39. Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Nakajima H, Hosoda H, Kangawa K, Sasakuma F, Imaoka S. Postoperative ghrelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy. *J Surg Res*, 130: 1- 7, 2006.
 40. Yoshioka S, Takahashi Y, Okimura Y, Takahashi K, Iguchi G, Iida K, Kaji H, Chihara K. Gene expression profile in the heart of spontaneous dwarf rat: In vivo effects of growth hormone. *Biochem Biophys Res Commun*, 341: 88- 93, 2006.
 41. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fracture in female patients with glucocorticoid- induced osteoporosis. *Endocr J*, 53: 27- 34, 2006.
 42. Kaji H, Tobimatsu T, Naito J, Mei- Fway I, Yamauchi M, Sugimoto T, Chihara K. Body composition and vertebral fracture risk in female patients treated with glucocorticoid. *Osteoporos Int*, 17: 627- 633, 2006.
 43. Takahashi K, Iida K, Okimura Y, Takahashi Y, Naito J, Nishikawa S, Kadowaki S, Iguchi G, Kaji H, Chihara K. A novel mutation in the von Hippel- Lindau tumor suppressor gene identified in a Japanese family with pheochromocytoma and hepatic hemangioma. *Internal Medicine*, 45: 265- 269, 2006.
 44. Chihara K, Kato Y, Kohno H, Takano K,

- Tanaka T, Teramoto A, Shimatsu A. Efficacy and safety of growth hormone (GH) in the treatment of adult Japanese patients with GH deficiency : A randomised, placebo- controlled study. *Growth Horm IGF Res*, 16: 132- 142, 2006.
45. Kaji H, Mei- Fway I, Naito J, Sugimoto T, Chihara K. A case of primary hyperparathyroidism with marked changes in bone mineral density and geometry after parathyroidectomy. *J Bone Miner Metab*, 24: 349- 352, 2006.
46. Tobimatsu T, Kaji H, Sowa H, Naito J, Lucie C, Geoffrey NH, Sugimoto T, Chihara K. Parathyroid hormone increases β - catenin levels through smad3 in mouse osteoblastic cells. *Endocrinology*, 147: 2583- 2590, 2006.
47. Kaji H, Nomura R, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The usefulness of bone metabolic indices for the prediction of changes in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res*, 38: 411- 416, 2006.
48. Chihara K, Kato Y, Takano K, Shimatsu A, Kohno H, Tanaka T, Irie M. Effect of growth hormone treatment on trunk fat accumulation in adult GH- deficient Japanese patients: a randomised, placebo- controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 22: 1973- 1979, 2006.
49. Suzukamo Y, Noguchi H, Takahashi N, Shimatsu A, Chihara K, Green J, Fukuhara S. Validation of the Japanese version of the quality of life- assessment of growth hormone deficiency in adults (QoL- AGHDA). *Growth Horm IGF Res*, 16: 340- 347, 2006.
50. Kaji H, Naito J, Sowa H, Sugimoto T, Chihara K. Smad3 differently affects osteoblast differentiation depending upon its differentiation stage. *Horm Metab Res*, 38: 740- 745, 2006.
51. Miyauchi A, Gotoh M, Kamioka H, Notoya K, Sekiya H, Takagi Y, Yoshimoto Y, Ishikawa H, Chihara K, Takano- Yamamoto T, Fujita T, Mikuni- Takagaki Y. $\alpha v \beta 3$ Integrin ligands enhance volume- sensitive calcium influx in mechanically stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab*, 24: 498- 504, 2006.
52. Imanaka M, Iida K, Takahashi K, Tsuji K, Nishizawa H, Fukuoka H, Takeno R, Takahashi Y, Okimura Y, Kaji H, Chihara K. The N131S mutation in the von Hippel- Lindau gene in a Japanese family with pheochromocytoma and hemangioblastomas. *Endocr J*, 53: 819- 827, 2006.
53. Ito Y, Fujieda K, Tanaka T, Takano K, Chihara K, Seino Y, Irie M. KIGS (Pfizer International Growth Study) Japan Scientific Committee. Low- dose growth hormone treatment (0.175mg/ kg/ week) for short stature in patients with turner syndrome: Data from KIGS Japan. *Endocr J*, 53: 699- 703, 2006.
54. Chihara K, Shimatsu A, Kato Y, Kohno H, Tanaka T, Takano K, Irie M. Growth hormone (GH) effects on central fat accumulation in adult Japanese GH deficient patients: 6- month fixed- dose effects persist during second 6- month individualized- dose phase. *Endocr J*, 53: 853- 858, 2006.
55. Mano- Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Yamauchi N, Shuto Y, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T. Growth hormone- releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: evidence that ghrelin receptor is involved in the up- regulation of GHRH expression in the arc. *Endocrinology*, 147: 4093- 4103, 2006.
56. Nakahara K, Nakagawa Y, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology*, 147: 1333- 1342, 2006.
57. Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M. Peripheral ghrelin transmits

- orexigenic signals through the nonadrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*, 4: 323- 331, 2006.
58. Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Murakami N. Effects of ghrelin and des-acylghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun*, 350: 598-603, 2006.
 59. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T, Date Y, Mondal MS, Shimbara T, Kawagoe T, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Nakazato M. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 147: 2306- 2314, 2006.
 60. Osawa H, Kita H, Ohnishi H, Nakazato M, Date Y, Bowlus CL, Ishino Y, Watanabe E, Shiiya T, Ueno H, Hoshino H, Satoh K, Sugano K. Changes in plasma ghrelin levels, gastric ghrelin production, and body weight after *Helicobacter pylori* cure. *J Gastroenterol*, 41: 954- 961, 2006.
 61. Tanaka M, Nakahara T, Muranaga T, Kojima S, Yasuhara D, Ueno H, Nakazato M, Inui A. Ghrelin concentrations and cardiac vagal tone are decreased after pharmacologic and cognitive-behavioral treatment in patients with bulimia nervosa. *Horm Behav*, 50: 261- 265, 2006.
 62. Akamizu T. Susceptible genes of autoimmune thyroid disease. *J Kor Soc Endocrinol*, 21: 1- 10, 2006.
 63. Akamizu T, Kangawa K. Translational research on the clinical applications of ghrelin. *Endocr J*, 53: 585- 591, 2006.
 64. Kojima M, Kangawa K. Drug insight. The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2: 80- 88, 2006.
 65. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci*, 100: 398- 410, 2006.
 66. Matsuda K, Nishi Y, Okamatsu Y, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 117: 705- 706, 2006.
 67. Yabuki A, Taharaguchi S, Ichii O, Kojima M, Nishi Y, Mifune H, Kamimura R, Matsumoto M, Suzuki S. Immunohistochemical localization of ghrelin in rodent kidneys. *Histochem Cell Biol*, 126: 231- 238, 2006.
 68. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone- releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary- associated cachexia. *Intern Med*, 45: 127- 134, 2006.
 69. Nagaya N, Kangawa K. Therapeutic potential of ghrelin in the treatment of heart failure. *Drugs*, 66: 439- 448, 2006.
 70. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul pept*, 138: 141- 144, 2007.
 71. Ida T, Miyazato M, Naganobu K, Nakahara K, Sato M, Rin S, Kaiya H, Murakami N, Kangawa K. Feline ghrelin: peptide purification, cDNA cloning and biological activity. *Dom Anim Endocrinol*, 32: 93- 105, 2007.
 72. Toshinai K, Mondal MS, Shimbara T, Yamaguchi H, Date Y, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin stimulates growth hormone secretion and food intake in aged rats. *Mech Ageing Dev*, 128: 182- 186, 2007.
 73. Sato O, Ashizawa N, Ohtsuru A, Imanishi R, Kawano H, Seto S, Yamashita S, Shimokawa I, Yano K. Fibrotic response to angiotensin II is blunted in the kidney, but not in the heart, in insulin- sensitive long- lived transgenic dwarf rats. *Int J Mol Med*, 19: 23- 27, 2007.
 74. Sato M, Nakahara K, Kojima K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N. Regulation of GH secretagogue receptor (GHS- R) gene expression in the rat nodose ganglion. *J Endocrinol*, in press, 2007.
 75. Nakahara T, Kojima S, Tanaka M, Yasuhara D,

- Harada T, Sagiya KI, Muranaga T, Nagai N, Nakazato M, Nozoe SI, Naruo T, Inui A. Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. J Psychiatr Res, in press, 2007.
76. Moriyama M, Fukuyama S, Inoue H, Matsumoto T, Sato T, Tanaka K, Kinjyo I, Kano T, Yoshimura A, Kojima M. The neuropeptide neuromedin U activates eosinophils and is involved in allergen- induced eosinophilia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, in press, 2007.
77. Mitsutake N, Iwao A, Nagai K, Namba H, Ohtsuru A, Saenko V, Yamashita S. Characterization of side population in thyroid cancer cell lines: cancer stem- like cells are enriched partly but not exclusively. Endocrinology, in press, 2007.
78. Izumo T, Ohtsuru A, Tokunaga Y, Namba H, Kaneda Y, Nagata I, Yamashita S. Epstein- Barr virus- based vector improves the tumor cell killing effect of pituitary tumor in HVJ- liposome- mediated transcriptional targeting suicide gene therapy. Intern J Oncol, in press, 2007.
2. 学会発表
1. 眞野あすか、関野あずさ、根本崇宏、稲田詩乃、周東佑仁、杉原 仁、及川眞一、芝崎 保：グレリン/ growth hormone secretagogue (GHS) の褐色脂肪組織への作用. 第 78 回 日本内分泌学会学術総会、東京、2005.
2. 西郷みづほ、中原桂子、寒川賢治、村上 昇：ラットの胎児数および幼児数の制限と成長過程におけるグレリンとの関係. 第 140 回 日本獣医学会学術集会、鹿児島、2005.
3. 村上 昇、中原桂子、西原真杉、寒川賢治：摂食促進ホルモン“グレリン”と抑制ホルモン“ニューロメジンU”の室傍核および弓状核での作用比較. 第 140 回 日本獣医学会学術集会、鹿児島、2005.
4. 佐藤美穂、中原桂子、寒川賢治、村上 昇：ラット胎仔脊髄の神経前駆細胞に対するグレリンおよびデスアシルグレリンの細胞増殖効果. 第 140 回 日本獣医学会学術集会、鹿児島、2005.
5. 伊達 紫、十枝内厚次、幸田修一、寒川賢治、中里雅光：中脳切断ラットにおけるグレリンおよびPYYの摂食調節機能. 第 78 回 日本内分泌学会、東京、2005.
6. 十枝内厚次、新原琢也、Mondal Muhtashan、伊達 紫、中里雅光：グレリンの摂食および成長ホルモン分泌機能に及ぼす加齢の影響. 第 78 回 日本内分泌学会、東京、2005.
7. 新原琢也、Mondal Muhtashan、十枝内厚次、川越 隆、伊達 紫、中里雅光：ラットの食餌嗜好性におけるグレリン中枢投与および末梢投与の比較. 第 78 回 日本内分泌学会、東京、2005.
8. 中里雅光：消化管ペプチドによる摂食調節作用の分子論的基盤. 第 12 回 消化管分子機構研究会、2005.
9. 有安宏之、岩倉浩、五十子大雅、金本巨哲、中尾一和、赤水尚史、寒川賢治：甲状腺機能亢進状態におけるエネルギーバランス変動の血中グレリン濃度に与える影響. 第 48 回 日本甲状腺学会、品川、2005.
10. 平谷仁美、赤水尚史：Ch5q23- q33 領域内候補遺伝子の SNP を用いた自己免疫性甲状腺疾患との関連解析. 第 48 回 日本甲状腺学会、品川、2005.
11. 岩倉浩、細田公則、藤倉純二、富田努、有安宏之、五十子大雅、赤水尚史、細田洋司、中尾一和、寒川賢治：膵臓におけるグレリン過剰発現トランスジェニックマウスの解析. 第 42 回 日本臨床分子医学会学術集会、京都、2005.
12. 金本巨哲、赤水尚史、田上哲也、旗谷雄二、有安宏之、森山賢治、細田洋司、児島将康、荒井宏司、寒川賢治、中尾一和：ヒトグレリン遺伝子プロモーター解析と遺伝子転写調節における USF (Upstream stimulatory factor) の意義. 第 78 回 日本内分泌学会学術総会、東京、2005.
13. 平谷仁美、Bowden Donald、池上賢、清水章、赤水尚史：HLA- DRB1 遺伝子および CTLA- 4

- 遺伝子多型の遺伝子間相互作用の検討. 第 78 回 日本内分泌学会学術総会、東京、2005.
14. 金本巨哲、赤水尚史、田上哲也、旗谷雄二、有安宏之、森山賢治、荒井宏司、寒川賢治、中尾一和：ヒトグレリン遺伝子発現調節機構の解析. 第 102 回 日本内科学会総会、大阪、2005.
 15. 有安宏之、高屋和彦、金本巨哲、岩倉浩、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および作用の解明とその臨床的意義. 第 102 回 日本内科学会総会、大阪、2005.
 16. 金本巨哲、赤水尚史、田上哲也、旗谷雄二、有安宏之、森山賢治、八十田明宏、小松弥郷、荒井宏司、中尾一和：甲状腺ホルモンによるヒトグレリン遺伝子転写調節に関する検討. 第 48 回 日本甲状腺学会、品川、2005.
 17. 児島将康：摂食促進ホルモン“グレリン”の生理作用と分泌調節. 日本睡眠学会第 30 回定期学術総会、宇都宮、2005.
 18. 佐藤貴弘：ラット視床下部におけるグレリンの同定と合成・分泌動態の検討. 第 78 回 日本内分泌学会学術総会、東京、2005.
 19. 西芳寛：哺乳・離乳移行期に認められるグレリンの脂肪酸修飾の変動に関する検討. 第 78 回 日本内分泌学会学術総会、東京、2005.
 20. Soeki T, Kishimoto I, Hosoda H, Yoshida M, Tokudome T, Horio T, Schwenke DO, Pearson J, Shirai M, Kangawa K: Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and attenuates early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. The 69th annual scientific meeting of the Japanese circulation society, Yokohama, 2005.
 21. Soeki T, Kishimoto I, Hosoda H, Yoshida M, Tokudome T, Horio T, Schwenke DO, Kangawa K, Ito S: Ghrelin suppresses cardiac sympathetic activity and attenuates early left ventricular remodeling in rats with myocardial infarction. American Heart Association Scientific Sessions 2005, Dallas, USA, 2005.
 22. Akamizu T: Genetic susceptibility and familial Graves' disease. 13th International Thyroid Congress, 2005, Buenos Aires, Argentina.
 23. Akamizu T: Susceptible genes of autoimmune thyroid diseases. Journal of Korean Society of Endocrinology, 2005, Gyeongju, Korea.
 24. 眞野あすか、大島久幸、関野あずさ、根本崇宏、芝崎 保：グレリンのエネルギ代謝調節機構における役割. 第 79 回 日本内分泌学会学術総会、神戸、2006.
 25. 村上 昇、中原桂子、井田隆徳、寒川賢治：グレリン分子の多様性と生理活性日本畜産学会. 第 106 回 大会企画シンポジウム、福岡、2006.
 26. 村上 昇、西郷みづほ、中村潤子、寒川賢治、中原桂子：ラットの胎児期過体重および幼児期過体重が成熟後の高脂肪食摂取による肥満に及ぼす影響. 第 142 回 日本獣医学会、山口、2006.
 27. 有安宏之、岩倉浩、五十子大雅、金本巨哲、中尾一和、赤水尚史、寒川賢治：甲状腺機能亢進状態における糖代謝を中心としたエネルギーバランス変動の血中グレリン濃度に与える影響. 第 79 回 日本内分泌学会学術総会、神戸、2006.
 28. 岩倉浩、赤水尚史、村山敏典、手良向聡、三浦和美、坂東委久代、五十子大雅、有安宏之、細田洋司、多田春江、松山晶子、小島伸介、和田泰三、若月芳雄、松林公蔵、河北俊子、清水章、福島雅典、横出正之、寒川賢治：健常高齢者ボランティアにおけるグレリン濃度の検討. 第 79 回 日本内分泌学会学術総会、神戸、2006.
 29. 五十子大雅、赤水尚史、細田洋司、岩倉浩、有安宏之、東條克能、田嶋尚子、寒川賢治：グレリンは新生児糖尿病ラットの糖尿病発症を阻止する. 第 49 回 日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2006.
 30. 児島将康：ニューロメジン U の新しい機能. 第 20 回 日本糖尿病動物研究会、東京、2006.
 31. 児島将康：Neuromedin U と摂食・肥満・炎症. 第 2 回 宮崎サイエンスキャンプ、宮崎、2006.
 32. 児島将康：Novel functions of appetite-regulating peptide. 第 83 回 日本生理学会、前橋、2006.

33. 児島将康：神経ペプチド“ニューロメジンU”による免疫反応の制御。第10回 多摩アレルギー懇話会、東京、2006。
34. 児島将康：グレリンとニューロメジンU、2つの摂食調節ペプチドの新しい機能。第79回 日本内分泌学会学術総会、神戸、2006。
35. 児島将康：グレリンによる摂食調節の分子機構。北里大学獣医畜産学部ハイテク・リサーチ・センター報告会、三沢、2006。
36. 児島将康：オーファン受容体を使った新しい生理活性ペプチドの探索（グレリンを例として）。第16回 WS フォーラム、2006。
37. Goto S, Sato M, Nakahara K, Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Effects of ghrelin and des- acylghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. 21 世紀 COE 国際シンポジウム, miyazaki, 2006.
38. Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Tojo K, Tajima N, Kangawa K: Effect of ghrelin on streptozotocin- treated newborn diabetic rats: ghrelin prevents development of diabetes at adult age in this model. The 66th annual meeting of American Diabetes Association. Washington DC, 2006.
39. Kojima M: Hypothalamic ghrelin and its regulation. 2006 Seoul Symposium on Obesity and Diabetes, Seoul, 2006.
40. Kojima M: Regulation of ghrelin production and secretion. The 7th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry, Singapore, 2006.
41. Kojima M: Regulation of Ghrelin Production and Secretion. The 32th Korean Diabetes Association, Gyeongju, 2006.
42. Kojima M: The role of ghrelin in GH release and appetite regulation. The 3rd International Congress of the GRS and the IGF Society, Kobe, 2006.
43. Kojima M: Discovery of ghrelin and its impact on the basic and clinical research. The 16th International Symposium on Regulatory Peptides, Hakone, 2006.
44. 柴田英貴、市川辰樹、中尾一彦、本吉康英、藤本真澄、川下浩、宮明寿光、大津留晶、細田洋司、江口勝美：肝脂肪沈着における Ghrelin- GH axis の検討。第104回 日本内科学会、大阪、2007。

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

発 明 名 称： グレリンを使った骨粗鬆症、骨折の治療応用

出 願 年 月 日： 2005年3月4日

出 願 国： 日本

出 願 番 号： 特願 2005- 60837

発明者（所属）： 児島将康、福嶋信広、永田見生（久留米大学）

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
なし							

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
Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Murata K, Nakajima H, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Sasakuma F, maoka S.	Postoperative ghrelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy.	J Surg Res	130	1-7	2006
Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, Satonaka H, Nagata D, Oba S, Sata M, Takahashi M, Yamamoto Y, Terauchi Y, Kadowaki T, <u>Kangawa K</u> , Kitamura T, Nagai R, Hirata Y.	Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure.	J Am Soc Nephrol	17	113-121	2006
Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, Ohara T, Morishita T, <u>Kangawa K</u> , Hibi T.	Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther.	Aliment Pharmacol Ther	Suppl 2	104-110	2006
Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M, Nagai H, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Yada T.	Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance.	Diabetes	55	3486-3493	2006
Doki Y, Takachi K, Ishikawa O, Miyashiro I, Sasaki Y, Ohigashi H, Nakajima H, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Sasakuma F, Motoori M, maoka S.	Ghrelin reduction after esophageal substitution and its correlation to postoperative body weight loss in esophageal cancer patients.	Surgery	139	797-805	2006

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	巻号	ページ	出版年
Iwakura H, Hosoda K, Son C, Fujikura J, Tomita T, Noguchi M, Ariyasu H, Takaya K, Masuzaki H, Ogawa Y, Hayashi T, Inoue G, Akamizu T, Hosoda H, Kojima M, Itoh H, Toyokuni S, Kangawa K, <u>Nakao K.</u>	Analysis of Rat insulin II Promoter-Ghrelin Transgenic Mice and Rat Glucagon Promoter-Ghrelin Transgenic Mice.	J Biol Chem	280	15347-15256	2005
<u>Chihara K.</u> , Koledova E, Shimatsu A, Kato Y, Kohno H, Tanaka T, Teramoto A, Bates PC, Attanasio AF.	An individualized GH dose regimen for long-term GH treatment in Japanese patients with adult GH deficiency.	Eur J Endocrinol	153	57-65	2005
Maeda N, Kanda F, Okuda S, Ishihara H, <u>Chihara K.</u>	Transforming growth factor- β enhances connective tissue growth factor expression in L6 rat skeletal myotubes.	Neuromuscular Disorders	15	790-793	2005
Naito J, Kaji H, Sowa H, Hendy GH, Sugimoto T, <u>Chihara K.</u>	Menin suppresses osteoblast differentiation by antagonizing the AP-1 factor, JunD.	J Biol Chem	280	4785-4791	2005
Yoshioka S, Takahashi Y, Okimura Y, Takahashi K, Iguchi G, Iida K, Kaji H, <u>Chihara K.</u>	Gene expression profile in the heart of spontaneous dwarf rat: In vivo effects of growth hormone.	Biochem Biophys Res Commun	341	88-93	2006
<u>Chihara K.</u> , Kato Y, Kohno H, Takano K, Tanaka T, Teramoto A, Shimatsu A.	Efficacy and safety of growth hormone (GH) in the treatment of adult Japanese patients with GH deficiency: A randomised, placebo-controlled study.	Growth Horm IGF Res	16	132-142	2006

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
Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas E.H, Toda K, Takahashi K, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, <u>Chihara K</u> , Okimura Y.	Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats.	Regul Pept	138	141-144	2007
Mano-Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Yamauchi N, Shuto Y, Sugihara H, Oikawa S, <u>Shibasaki T</u> .	Growth hormone- releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the arc.	Endocrinology	147	4093-4103	2006
Yokoyama M, Nakahara K, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, <u>Murakami N</u> .	Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs.	Eur J Endocrinol	152	155-160	2005
Shousha S, Nakahara K, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, <u>Murakami N</u> .	Differential effects of peripheral and central ghrelin on regulation of food intake in the Japanese quail.	Gen Comp Endocrinol	141	178-183	2005
Nakahara K, Nakagawa Y, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, <u>Murakami N</u> .	Maternal ghrelin plays an important role in fetal development during pregnancy.	Endocrinology	147	1333-1342	2006
Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, <u>Murakami N</u> .	Effects of ghrelin and des-acyl ghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord.	Biochem Biophys Res Commun	350	598-603	2006

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
Ida T, Miyazato M, Naganobu K, Nakahara K, Sato M, Rin S, Kaiya H, <u>Murakami N</u> , Kangawa K.	Purification and characterization of feline ghrelin and its possible role.	Dom Anim Endocrinol	32	93-105	2007
Sato M, Nakahara K, Kojima K, Miyazato M, Kangawa K, <u>Murakami N</u> .	Regulation of GH secretagogue receptor (GHS-R) gene expression in the rat nodose ganglion.	J Endocrinol		in press	2007
Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, <u>Murakami N</u> , Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, <u>Nakazato M</u> .	Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the nonadrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus.	Cell Metab	4	323-331	2006
Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T, Tsuruta T, Niijima A, Kangawa K, <u>Nakazato M</u> .	Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation.	Endocrinology	146	3518-3525	2005
Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T, Date Y, Mondal MS, Shimbara T, Kawagoe T, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, <u>Nakazato M</u> .	Des-acyl Ghrelin Induces Food Intake by a Mechanism Independent of the Growth Hormone Secretagogue Receptor.	Endocrinology	147	2306-2314	2006