厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成18年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　芝　崎　保

平成19（2007）年 3月

目　次

I.　総括研究報告書

1. 中枢性摂食異常症に関する調査研究 …… 1
日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学　芝崎　保

II.　分担研究報告書

1. 摂食異常症における前頭前野機能と視床下部神経ヒスタミン …… 7
大分大学医学部　生体分子構造機能制御講座・内科学第一　吉松 博信

2. ストレス性食欲抑制におけるCRFの作用部位：神経性食欲不振症の病態におけるCRFに関する考察 …… 12
日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学　芝崎　保

3. グレリン・ノックアウトマウスの摂食行動解析 ……15
久留米大学分子生命科学研究所　遺伝情報研究部門　児島 将康

4. 摂食行動に関与する視床下部神経細胞に対するレプチンの作用について …… 21
筑波大学基礎医学系薬理学　桜井　武

5. カロリー制限とリバウンドにおける生体反応の網羅的解析 …… 25
東京医科歯科大学難治疾患研究所　分子代謝医学分野　小川 佳宏

6. メラノコルチンアゴニストによるレプチン抵抗性の克服
－骨格筋AMPキナーゼ活性を指標とした病態モデルマウスにおける解析－ …… 28
京都大学大学院医学研究科　内分泌・代謝内科学　中尾　一和

7. PTHrPの食欲・体重調節に及ぼす影響に関する研究 …… 32
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　社会・行動医学講座行動医学分野　乾　明夫

8. 催眠摂食イメージと空腹度・満腹度および摂食関連物質の検討 …… 36
九州大学大学院医学研究院心身医学　久保　千春

9. 24時間心電図による摂食障害患者の循環器機能の評価 …… 39
東京大学大学院医学系研究科　ストレス防御・心身医学　熊野　宏昭

10. グレリンの摂食不振に対する臨床試験の進捗状況と、
加齢性摂食不振症における臨床応用に向けての基礎検討 ……43
国立循環器病センター研究所　寒川 賢治

11. 神経性食欲不振症患者におけるグレリンの栄養状態の改善効果に関する第II相臨床試験の報告 …… 47
政策研究大学院大学　保健管理センター　鈴木(堀田)　眞理

12. 摂食障害のプライマリ・ケア ガイドラインの作成 …… 51

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 53

IV. 平成18年度 研究者名簿 …… 63

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 18 年度

Ⅰ．総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

中枢性摂食異常症に関する調査研究

主任研究者　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
分担研究者　乾　明夫　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会・行動医学講座行動医学分野　教授
小川　佳宏　東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野　教授
寒川　賢治　国立循環器病センター研究所　副所長
久保　千春　九州大学大学院医学研究院心身医学　教授
熊野　宏昭　東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学　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
桜井　武　筑波大学基礎医学系薬理学　助教授
鈴木　眞理　政策研究大学院大学保健管理センター　教授
中尾　一和　京都大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科学　教授
吉松　博信　大分大学医学部生体分子構造機能制御講座・内科学第一　教授

研究要旨　本研究の目的は、患者数が増加している中枢性摂食異常症の病因、病態の解析を行い、その成果に基づいた本症の治療法および予防法を開発することである。この目的のため、摂食・エネルギー代謝調節機構の解明、本症の病因・病態の基礎的、臨床的解明、グレリンの治療への応用、一般医向けのプライマリケアのガイドラインの作成を目指す。基礎的研究では、中枢性摂食異常症の発症に関与していると考えられている脳部位の CRF_2 受容体の役割、前頭前野の infralimbic cortex の機能の解明が進んだ。グレリンノックアウトマウスの表現型の解析、視床下部のレプチンに対する感受性調節機構やレプチンの作用機序の解明、PTHrP の食欲抑制作用機序の解明、脂肪細胞に発現し脂質代謝に関与する遺伝子の特定とその機能解析等を行い、摂食・エネルギー代謝調節機構の解明が進んだ。臨床的研究では神経性食欲不振症の循環器系の日内変動の異常、催眠下での満腹イメージと摂食調節物質との関連が明らかになった。治療法開発では、機能性食欲不振症や神経性食欲振症を対象としたグレリンの臨床試験でグレリンの食欲促進効果が確認され、また一般医を対象とした神経性食欲不振症の重症度に応じた治療ガイドライン案が作成され、完成に向けた作業が進行中である。

研究目的

本研究の目的は摂食・エネルギー代謝調節機構の解明と中枢性摂食異常症の病因、病態の基礎的・臨床的解析の成果に基づいた中枢性摂食異常症の新たな治療法および予防法を開発することである。この目的のため、分子生物学的、発生工学的手法を主として用いた基礎的研究、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための臨床的研究、グレリンの神経性食欲不振症患者での臨床試験、一般医向けの重症度に応じた治療ガイドラインの作成を進めている。

研究方法

基礎的研究として、摂食・エネルギー代謝調節物質およびそれらの受容体の遺伝子改変動物を用いた摂食・エネルギー代謝調節機構の解析と、中枢神経系内の神経伝達物質を基にした中枢性摂食異常症の病態に関する解析を行った。病態解析に関する臨床的研究として、食欲イメージの摂食調節物質への影響、循環器機能の解析を行った。治療開発の一環として、グレリンの神経性食欲不振症および機能性食欲不振症における臨床試験を行うと共に、エビデンスに基づいた神経性食欲不振症の治療ガイドラインの作成を目指した。

(倫理面への配慮)

健常者及び中枢性摂食異常症患者を対象とした臨床的研究は、その意義を十分に説明し、同意を得た上で、各研究施設で定められた臨床研究の規定に従って慎重かつ注意深く行った。実験動物を用いた研究は、実験動物飼育及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行った。

研究成果および考察

＜infralimbic cortexの機能と摂食異常症＞ 摂食異常症発症への高次脳中枢の関与を明らかにするために前頭前野のinfralimbic cortexの機能解析を行い、同部が体重、活動量、体温、食行動、活動量の日内リズムの調節に関与していることを明らかにしてきた。今年度は同部の破壊が視床下部神経ヒスタミン含有量を減少させ、同部へのオレキシンAおよびBの微量注入が食行動を誘発し、オレキシンAが翌期の摂食量を増加させることを明らかにした。神経ヒスタミンおよびオレキシンは食行動や体重の調節のみならず体温やリズム調節にも関与していることから、前頭前野と視床下部機能の連携に両物質が関与していると考えられ、これらの神経ネットワークの摂食異常症の病態への関与様式を明らかにする必要がある。(吉松)

＜ストレス下摂食抑制におけるCRF受容体の役割＞ 神経性食欲不振症の発症には精神的ストレスが関与し、その発症分子機序で中心的役割を演じるのがCRF(corticotropin releasing factor)と考えられる。背側縫線核(DR)、分界条床核(BNST)、外側中隔(LS)はストレス反応発現機構に重要な脳部位であり、CRF受容体も多く発現している。そこでDR、BNST、LSにCRF受容体拮抗薬を局所投与し、これらの部位のCRF受容体の90分間の拘束ストレスによる摂食抑制機序への関与の有無を検討した。その結果、ストレスによる摂食抑制にはBNSTおよびLSのCRF$_2$受容体の関与が示唆された。(芝崎)

＜グレリン欠損マウスの表現型＞ 摂食促進ホルモンであるグレリンの欠損マウスを作成し、その解析を行った。同マウスは致死性でなく、形態的異常、体重、摂食量、行動に変化はなかった。これは食欲の刺激にはグレリン以外にも複数の因子が関与し、そのためグレリンが欠損してもバックアップ因子が食欲・摂食行動を調節して食欲の低下・消失を防止し、栄養不良や死を回避すると考えられる。すでに米国のグループがグレリン欠損マウスの作成と表現型の解析結果を発表しており、いずれのグループも目立った表現型を観察していない。現在さらに詳細に表現型を解析している。(児島)

＜レプチンの他の神経線維への作用機序＞ 負のエネルギーバランス時に血糖やレプチンレベルの低下やグレリンレベルの上昇がオレキシン産生神経を活性化し、摂食行動のために適切な覚醒レベルを保つことを明らかにしている。本年度はレプチンがエネルギー調節機構に関わる視床下部神経へ及ぼす作用とその細胞内機構の解明のためにスライスパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析を行ない、レプチンがオレキシン神経とNPY神経にJAK2およびPI3Kの活性化を介してK-ATPチャネルを活性化することにより抑制的に作用し、POMC神経にはJAK2およびMAPKKの活性化を介して非選択的カチオンチャネルを活性化することにより神経興奮を引き起こすことを見いだした。(桜井)

＜摂取カロリーの変動に対応する遺伝子の同定＞ カロリー制限により体重が減少したマウスの内臓脂肪組織において増加する遺伝子のうちペルオキシソームに関連する遺伝子Xを選別した。マウスの内臓脂肪組織において遺伝子XのmRNA発現量はカロリー制限により増加し、肥満で減少することが明らかになった。3T3-L1脂肪細胞においてレトロウイルスベクターによる遺伝子Xの過剰発現あるいはRNAi法によるノックダウンにより遺伝子Xが脂肪細胞肥大化抑制作用を有することが証明され、カロリー制限下の脂肪細胞で変化する脂質代謝において遺伝子Xは重要な役割を果たす可能性があると考えられた。(小川)

＜視床下部のレプチン感受性調節機構の解明＞ 中枢性摂食異常症発症の解明において脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンの作用に注目し、遺伝子操作マウスをはじめとする種々の病態モデルマウスの解析やヒト脂肪萎縮症患者に対するレプチン補償治療を実践してきた。過食の制御を考える上で視床下部におけるレプチン感受性低下(レプチン抵抗性)のメカニズムを解明することは極めて重要である。本年度はレプチン過剰発現トランスジェニックマウス、高脂肪食負荷肥満マウス、アグーチマウスなどを用いて骨格筋AMPKを指標とするレプチン抵抗性の分子機構を解析し、骨格筋AMPKの活性化レベルが高脂肪食により誘導されるレプチン抵抗性とよく相関すること、メラノコルチンアゴニストが高脂肪食誘導のレプチン抵抗性にも効果を発揮することを明らかにした。(中尾)

＜PTHrPの摂食抑制作用＞ PTHrPは高Ca血症を引き起こす原因物質であるが、食欲・体重調節に及ぼす影響はよく知られていない。PTHrPの末梢投与がマウス、ラットにおいて、迷走神経を介して食欲を抑制し、空腹期の胃・十二指腸運動を食後期のパターンに変化させ、胃排出能を抑制すること、そしPTHrP連続投与により体重減少が

生ずることを明らかにした。この作用は食に対する嫌悪によるものでないこと、また視床下部のウロコルチンを介する可能性が示された。以前の検討成績とあわせ、PTHrP は高Ca血症を介さない特異的な食欲抑制効果を有し、悪液質の病態に深くかかわるものと考えられた。(乾)

＜催眠下での満腹イメージの摂食調節物質への影響の有無＞ 催眠下での満腹イメージの胃電図・摂食調節物質への影響の有無について検討した。22 名の健康女性を催眠後、①摂食イメージ群を暗示する群、②単にリラクセーション暗示のみの群と③閉眼安静のみの対照群に分類し、介入前後で VAS による空腹感・満腹感、血中グレリン、レプチン、インスリン、血糖値を測定した。催眠摂食イメージ群のみ有意に満腹感のスコアが上昇(14.4±15.3→54.1±17.5、$p<0.01$)したが血中摂食調節物質濃度は変化しなかった。催眠下では、今回測定した摂食調節物質ではなく心理的イメージが空腹感・満腹感に影響することが示された。(久保)

＜神経性食欲不振症患者の日常生活下の循環器機能＞ 摂食障害患者の突然死の原因として不整脈が考えられている。神経性食欲不振症患者(AN)の 24 時間ホルター心電図と 24 時間血圧測定を行った。AN(n=20)において健常者と同様に心拍数、QT interval の日内変動がみられたが、QT variability index では日内変動が認められなかった。血圧に関しては日中、夜間共に AN(n=5)では平均血圧が健常女性と比較して低値である傾向が見られた。以上より AN においては心臓電気生理学的指標の日内リズムや血圧動態が変化しており、日常生活下における循環器機能の評価を行う必要性が示唆された。(熊野)

＜グレリンの機能性摂食不振患者での臨床試験と高齢マウスでの作用の検討＞ 機能性食欲不振症やその他の機能性摂食不振患者における摂食量低下や体重減少に対するグレリンの臨床効果と安全性について検討する目的で平成 16 年 7 月より、京都大学医学部附属病院・探索医療センターにおいて第 II 相臨床試験を開始し、平成 18 年 11 月に 6 例で試験終了した。現在、探索医療センター検証部において結果を解析中である。加齢性摂食不振症に対するグレリン臨床応用に向けての基礎検討を高齢マウスを用いて行っている。高齢マウスは若年マウスに比べて体重あたりの摂食量が減少し、体重減少、栄養低下が見られることを示した上で、高齢マウスにおいてもグレリン単回投与により摂食亢進作用と GH 分泌促進作用が発揮されることを示した。今後、中・長期的なグレリン投与を予定している。(寒川)

＜神経性食欲不振症でのグレリン臨床試験＞

グレリンの神経性食欲不振症の治療への応用を目的に、施設での倫理委員会で承認された後に文書による承諾を得た本症制限型症例に臨床試験を行った。3μg/kg 体重のグレリンの朝食、夕食前の1日2回静注を連日14日間行った。4例中1例では全くグレリン投与の自覚症状、摂食量等への影響は認められなかったが、3例で胃蠕動運動の亢進、腹部膨満感の改善、空腹感の上昇、投与前観察期間に比べ110%以上の摂食量の増加が認められた。4例で重篤な有害事象は認められなかった。14日間の投与では体重増加までには至らなかったが、2例では臨床試験中の消化器症状の改善に伴う摂食量の増加が契機となったと推測されるが、それぞれ退院後に自力で6kg/6ヶ月、2kg/2ヶ月の体重増加が認められている。以上の結果は、グレリンが本症の病態改善薬として使用できる可能性を示すものと考えられ、さらに臨床試験を進めている。(鈴木、芝崎、寒川)

＜一般医のための重症度に応じた治療ガイドラインの作成＞神経性食欲不振症患者の約7割は一般医を受診する。しかしながら一般医が本症に適切に速やかに対応できるためのガイドラインは国内外でみあたらない。そこで、本研究班は一般医のための本症の重症度に応じた治療ガイドラインの作成を目指した。今年度は分担研究者の施設で蓄積された体重別の重篤な合併症の頻度等のエビデンスを基にガイドライン案が作成され、分担研究者全員でその完成に向けた討議を行った。簡便で利用価値の高いガイドラインに纏め上げていく作業に入っている。(分担研究者全員)

結論

中枢性摂食調節機構の基盤研究、中枢性摂食異常症の病因·病態に関する基礎的、臨床的研究が引き続き行われた。グレリンの神経性食欲不振症における臨床試験が実施され、グレリンの食欲亢進作用が確認された。中枢性摂食異常症患者の重症度に応じた治療ガイドライン作成に向けた活動が開始された。

健康危険情報

特になし。

平成 18 年度

Ⅱ．分担研究報告書

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

摂食異常症における前頭前野機能と視床下部神経ヒスタミン

分担研究者　吉松 博信　大分大学医学部生体分子構造機能制御講座・内科学第一　教授
千葉 政一　大分大学医学部生体分子構造機能制御講座・内科学第一
正木 孝幸　大分大学医学部生体分子構造機能制御講座・内科学第一
後藤 孔郎　大分大学医学部生体分子構造機能制御講座・内科学第一

研究要旨　摂食異常症発症における大脳皮質連合野など高次脳中枢の関与を明らかにすることを目的として、前頭前野のinfralimbic cortexの機能解析を行った。これまでの研究で同部が体重、活動量、体温、食行動および活動量の日内リズムの調節に関与していることを明らかにしてきたが、今年度はそれらに加え、1) 同部の破壊によって視床下部神経ヒスタミンの含有量が低下する、2) 同部へのオレキシンAおよびオレキシンBの微量注入により食行動が誘発される、3)オレキシンAの投与は明期の摂食量を増加させ、食行動の日内リズムに影響することなどが判明した。神経ヒスタミンおよびオレキシンは食行動や体重の調節の他にも、体温やリズム調節に関与していることから、前頭前野と視床下部機能の連携に両物質が関与していることが考えられる。

研究目的

中枢性摂食異常症の発症および進展には摂食調節系としての視床下部機能に加え、大脳皮質連合野の機能異常が関与している。前頭前野、特に内側部の前頭前野辺縁下皮質(infralimbic cortex)は visceral cortex ともよばれ、視床下部および自律神経系を介して摂食行動および末梢内臓機能に関与していることが示唆されている。一方、視床下部神経ヒスタミンはエネルギー欠乏状態で活性化され 1)、摂食行動を抑制するとともに 2)、交感神経系を介して脂肪組織の脂肪分解を促進する 3)。すなわち体重減少を促進する方向で機能している。また睡眠・覚醒およびリズム調節作用を有しており 4)、ヒスタミンの活性化は活動性の亢進やリズム異常を誘発する。また体温調節系としても機能している 2)。神経性食欲不振症患者では摂食抑制や体重減少に加え、活動性の亢進、不眠、体温調節異常などがみとめられることから、神経性食欲不振症の病態生理には視床下部神経ヒスタミンが深く関与することが示唆される。事実、同患者の脊髄液中のヒスタミン濃度が増加していることをこれまでの本研究で明らかにした。

前年度の研究により、我々は infralimbic cortex と神経ヒスタミンの細胞体が存在する視床下部結節乳頭核との間に神経連絡が存在することを明らかにした。また同部を破壊したラットでは、遅発性の体重増加、活動量の低下、食行動および活動量の日内リズムの乱れ、体温変動の平坦化が観察されることを報告した。しかしそのメカニズムは明らかではない。

また infralimbic cortex にはオレキシン神経が存在するが、同部における機能は不明なままである。オレキシン神経は神経ヒスタミンにも投射しており、それを介して睡眠・覚醒機能や褐色脂肪組織のエネルギー代謝を調節している5)。したがって infralimbic cortex の機能にオレキシンやヒスタミン神経系が関与しており、それらで構築される神経ネットワークの機能障害が摂食異常症の病態に結びつく可能性が示唆される。このような視点にもとづいて本年度の研究では、infralimbic cortex 破壊が視床下部ヒスタミン含有量に及ぼす影響、オレキシンの食行動調節における infralimbic cortex の役割について、ラットを用いて解析した。

研究方法

(実験動物)

動物は雄性 10 週齢の Wistar rat を用いた。照明条件を朝7時から19時とする12時間明暗周期および室温 21±1 度、湿度 55±5%の恒温恒湿防音環境下で実験を行った。飼料はクレア飼料を用い自由飲水で飼育した。

(実験方法)

試薬は、RD 社製品の Orexin A (OXA) (0.2 nmol / μl)

および Orexin B (OXB) (0.2 nmol / μl)、Sigma 社製品の iboteinic acid (1 μg/μl)、phosphate bufferd saline (PBS) をそれぞれ用いた。Infralimbic cortex の破壊は、脳定位固定下で Bregma より前方 3.0mm、両側方 0.6mm、大脳表面より腹側 4.0mm の位置に iboteinic acid を微量投与して作成した。また、sham operation として同容量の PBS を投与した群を設けた(control)。ラット infralimbic cortex へのカテーテル慢性留置術として、脳定位固定下で Bregma より前方 3.0mm、両側方 0.6mm、大脳表面より腹側 3.0mm の位置に 23G のステンレス製ガイドカテーテルを留置し、術後7日間の回復期の後、このガイドカテーテルから 29G のステンレス製ガイドカテーテルを挿入し薬液各 1μl 毎で投与した。カテーテルの脳内位置確認は実験終了後に脳切片を作成し、カテーテルが正しく留置されていたことを確認した。視床下部ヒスタミン含有量の解析は高速液クロマトグラフィ(HPLC)を用いた。食行動および一般活動量は遠隔自動連続行動定量装置(東洋産業社)を用いて解析した。オレキシン投与による食行動の観察は、明期3時間後より投与を開始し、投与後1時間および1日摂食量の変化について解析した。脳破壊の確認はヘマトキシリン一エオジン(HE)染色法にて行なった。群間の差の検定は分散分析を用い、$p < 0.05$ を有意と判定した。またすべての実験は National Insutitute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals を元に作成した Oita Medical University Guideline に沿って行われた。

研究結果

1) Infralimbic cortex の破壊は、視床下部のヒスタミン含有量を有意に低下させた(図1)。

2) infralimbic cortex へのオレキシン微量投与実験では OXA 投与によって投与後 1 時間以内の摂食量が有意に増加した($p<0.05$) (図 2)。食行動誘発という観点からは図3に示すように OXA と OXB の両者に食行動誘発作用があることが判明した。PBS 投与群に比べ OXA 投与群と OXB 投与群は食行動誘発率が有意に高く($p<0.01$)、摂食行動誘発までの潜時は両者ともに 20 数分であった(表 1)。誘発された食行動における食事摂取量は OXA 投与群で多く、OXB 群では少なかった(表 1)。

3) オレキシン投与に伴う摂食量の日内リズム変化について解析した。OXA 投与群では PBS 群に比べ、明期の摂食量の有意な増加が認められたが(図 4a)、暗期摂食量(図 4b)および 24 時間摂食量(図 4c)には有意差は認められなかった。また OXB 群ではいずれも変化がなかった。

考察

本研究により、infralimbic cortex 破壊は後部視床下部神経ヒスタミン含有量を有意に低下させることが観察された。我々は昨年度の本研究で、infralimbic cortrex の破壊によってラットの体重の増加と活動性低下がみとめられ、食行動、活動性、体温の日内リズムが障害されることを報告した。体重、食行動、体温、睡眠・覚醒、生体リズムなど調節系はいずれも視床下部機能に属しており、特に神経ヒスタミンによる制御を受けている。したがって infralimbic cortex 破壊によって生じるそれらの調節系の破綻には視床下部の機能異常、すなわち同部破壊によって生じる神経ヒスタミンの低下が関与していることが示唆される。

今回、infralimbic cortex に直接オレキシンを投与すると食行動が誘発されることが明らかになった。OXA と OXB の両者で有意な食行動誘発が観察されたが、明らかな摂食量増加をともなった食行動が観察されたのは OXA であった。オレキシンは食行動調節や睡眠・覚醒調節に重要な役割を果たしていることが明らかにされていたが、前頭前野における機能は不明であった。今回の研究結果より、オレキシンは infralimbic cortex においても食行動に促進的に作用していることが明らかになった。ただしその作用時間は比較的短く、暗期や 1 日摂食量に影響するものではないと考えられる。また OXA が一定の摂食量をともなう食事としての食行動を誘発するのに対し、OXB は食行動の開始へと動物を方向づける役割を担っていることが示唆される。両者の機能分担については今後の研究課題である。また視床下部レベルではオレキシンとヒスタミン神経系の機能連絡があることから、infralimbic cortex におけるオレキシンの作用に神経ヒスタミンが関わっている可能性もある。視床下部との間でどのような神経ネットワークが構築され、摂食異常症の病態にどう影響するか引き続き研究する必要がある。

結論

今回の研究結果より、前頭前野の infralimbic cortex の破壊は後部視床下部の神経ヒスタミンを低下させ、リズム調節など視床下部機能異常を誘発する可能性が示唆された。また、同部に存在するオレキシン神経が食行動を促進性に調節していることが明らかになった。

引用文献

1. Oohara, et al.: Neuronal glucoprivation enhances hypothalamic histamine turnover in rats.J Neurochem. 1994 63:677-682.

2. Yoshimatsu H, et al.: Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior. Diabetes. 1999 48:2286-2291.
3. Tsuda K, et al.: Hypothalamic histamine neurons activate lipolysis in rat adipose tissue. Exp Biol Med(Maywood). 2002 227:208-213.
4. Masaki T, et al.: Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. Diabetes. 2004 53:2250-2260.
5. Yasuda T, et al.: Dual regulatory effects of orexins on sympathetic nerve activity innervating brown adipose tissue in rats. Endocrinology. 2005 146:2741-2748.

健康危険情報

今回の研究で特に人体の健康に有害な事象は発生しなかった。

研究発表

論文発表

1. Endo M, Masaki T, Seike M, Yoshimatsu H. Involvement of stomach ghrelin and hypothalamic neuropeptides in tumor necrosis factor-alpha-induced hypophagia in mice. Regul Pept. 2006 Dec 20
2. Araki K, Masaki T, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, Yoshimatsu H. Telmisartan prevents obesity and increases the expression of uncoupling protein 1 in diet-induced obese mice. Hypertension. 2006 48:51-7.
3. Masaki T, Yoshimatsu H. The hypothalamic H1 receptor: a novel therapeutic target for disrupting diurnal feeding rhythm and obesity. Trends Pharmacol Sci. 2006 27:279-84
4. Okamoto K, Kakuma T, Fukuchi S, Masaki T, Sakata T, Yoshimatsu H. Sterol regulatory element binding protein (SREBP)-1 expression in brain is affected by age but not by hormones or metabolic changes. Brain Res. 2006 1081:19-27. 5
5. Yoshimatsu H. The neuronal histamine H(1) and pro-opiomelanocortin-melanocortin 4 receptors: independent regulation of food intake and energy expenditure. Peptides. 2006 27:326-32.

学会発表

1. 穴井学, 大隈和喜, 吉松博信:外来において体重を指標とした簡易行動制限療法より回復した神経性食欲不振症の1例 第45回日本心身医学会九州地方会 2.17-18, 2006 熊本
2. 足立和代(大分大学医学部附属病院 栄養管理室), 廣田優子, 利根哲子, 田邉美保子, 石橋幸子, 田中克宏, 加隈哲也, 葛城功, 岡本健二郎, 吉松博信:長期に栄養指導を継続している肥満症患者の問題点について第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 5.25-27, 2006 東京
3. 後藤孔郎, 正木孝幸, 加隈哲也, 吉松博信:GLP-1の摂食抑制作用と視床下部神経ヒスタミンおよびCorticotropin Releasing Hormone (CRH)との関連 第49回日本糖尿病学会年次学術集会 5.25-27, 2006 東京
4. 穴井学, 千葉政一, 正木孝幸, 葛城功, 田中克宏, 加隈哲也, 吉松博信:肥満者の減量と食行動変化との関係性についての検討 集団肥満解消教室参加者の減量と食行動質問表結果の検討から 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会 5.25-27, 2006 東京
5. 後藤孔郎, 正木孝幸, 藤原貫爲, 加隈哲也, 吉松博信:エストロゲンの摂食抑制作用と神経ヒスタミンとの関連 第79回日本内分泌学会学術総会 5.19-21, 2006 神戸
6. 加隈哲也, 原中美環, 織部淳哉, 葛城功,千葉政一, 正木孝幸, 吉松博信:ストレプトゾトシン誘導性糖尿病マウスにおける摂食リズム異常と過食のメカニズム視床下部神経ヒスタミンの関与について 第 79 回日本内分泌学会学術総会 5.19-21, 2006 神戸
7. Koro Gotoh : Involvement of hypothalamic neuronal histamine in the development of obesity induced by estrogen deficiency. 10th International Congress on Obesity 2006 9.3-8, 2006 Sydney.
8. Seiichi Chiba : Evaluation of human brown adipose tissue using positron emission tomography, computerized tomography and histochemichal studies in association with body mass index, visceral fat accumulation and insulin resistance. 10th International Congress on Obesity 2006 9.3-8, 2006 Sydney.
9. 千葉政一, 葛城功, 島田達生, 足立育子, 和田知益, 佐藤仁一, 姜正広, 野口仁志, 後藤孔郎, 局哲夫, 藤原貫爲, 正木孝幸, 田中克宏, 加隈哲也, 浜口和之, 吉松博信:ヒト褐色脂肪組織内への脂肪滴蓄積の画像診断学的評価とその病態生理学的意義 第27回日本肥満学会 10.27-28, 2006
10. 後藤孔郎, 正木孝幸, 千葉政一, 加隈哲也, 吉松

博信:閉経後肥満と視床下部ヒスタミン神経との関連 第27回日本肥満学会 10.27-28, 2006

11. 樋口恵子, 正木孝幸, 後藤孔郎, 千葉政一, 加隈哲也, 吉松博信:Apelin は Uncoupling Protein(UCP)の発現調節を介して抗肥満作用を示す 第 27 回日本肥満学会 10.27-28, 2006
12. 加隈哲也, 荒木佳奈, 正木孝幸, 後藤孔郎, 千葉政一, 葛城功, 田中克宏, 吉松博信, 日高周次, 猪立山恵美, 阿部信行, 木下昭生, 秋岡健一郎, 岡本健二郎 :テルミサルタンによるメタボリックシンドローム合併高血圧患者の治療 基礎研究から臨床応用へ 第27回日本肥満学会 10.27-28, 2006
13. 穴井学, 正木孝幸, 千葉政一, 後藤孔郎, 加隈哲也, 吉松博信 :集団肥満解消教室で得られた減量の長期維持に対するソーシャルサポートと体重測定の有効性の検討 第 27 回日本肥満学会 10.27-28, 2006

知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

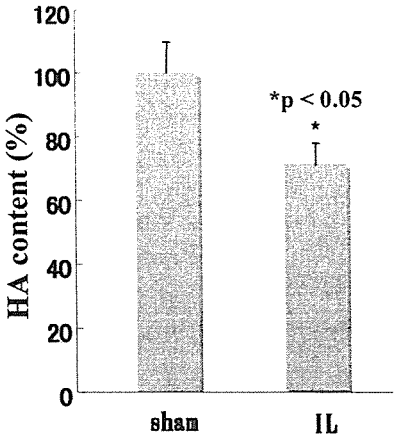

図1 Infralimbic cortex (IL) 破壊による視床下部神経ヒスタミン (HA) 含有量の変化

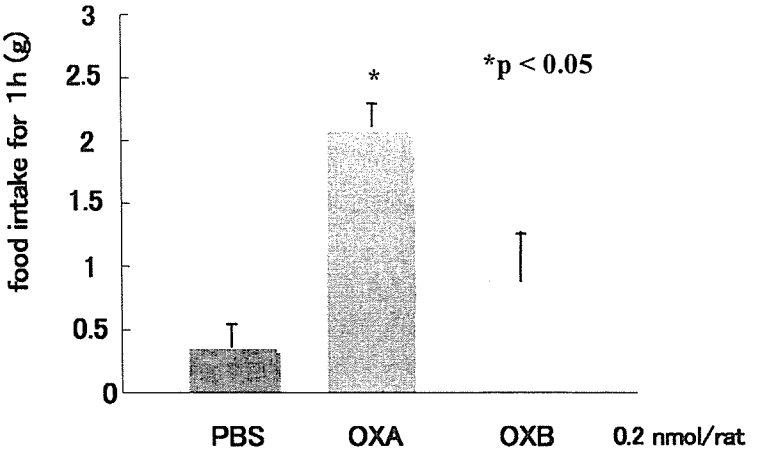

図2 infralimbic cortex へのオレキシン投与による食行動変化

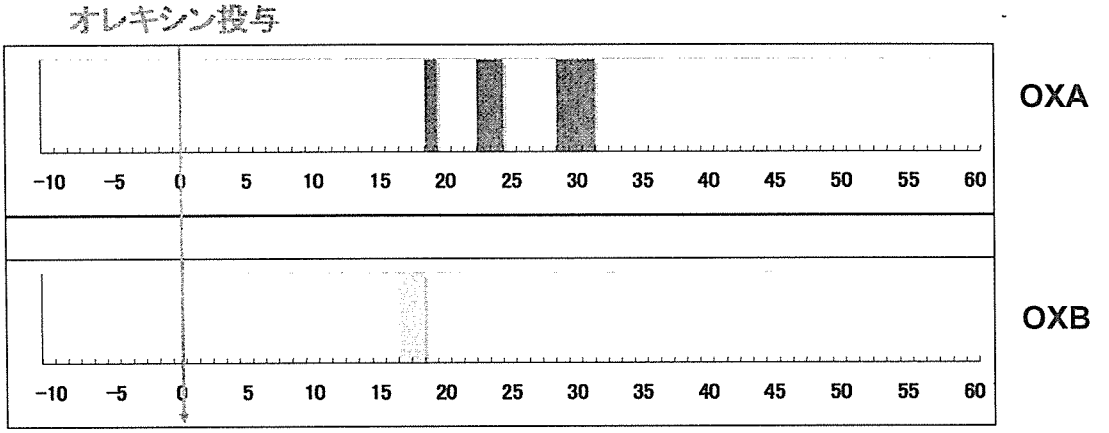

図３　オレキシンの infralimbic cortex 注入による食行動誘発作用

表１　オレキシンの infralimbic cortex 注入による食行動誘発作用

	incidence		latency (min)	amount (g)
PBS	1/10			
OXA	9/10	*	22.9 +/− 0.9	2.1 +/− 0.3
OXB	8/10	*	21.3 +/− 1.7	0.8 +/− 0.5

0.2 nmol/rat　　*p < 0.01

All subjects were observed their feeding behavior from 1100 AM to 1200 AM.

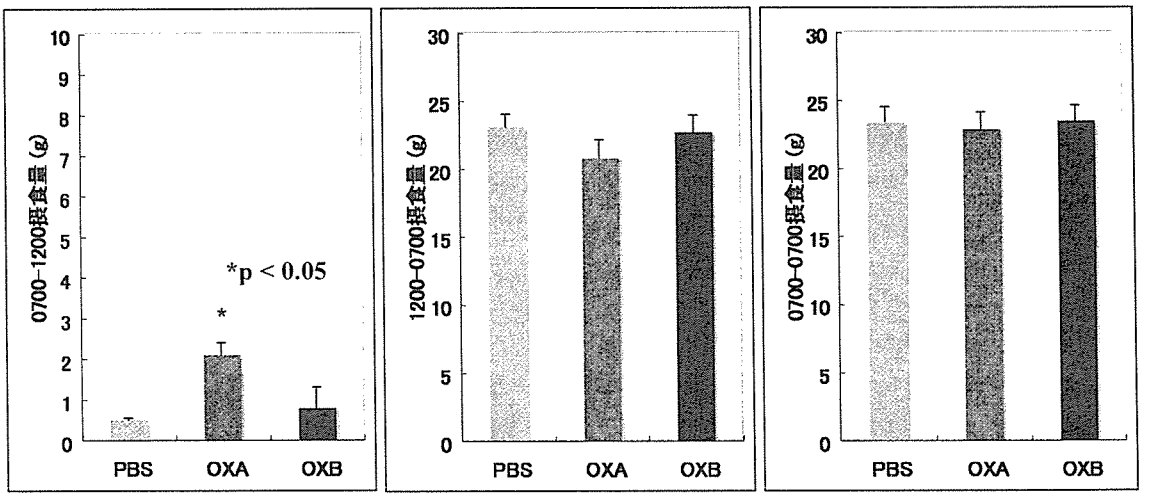

図4　オレキシン infralimbic cortex 注入と食行動リズム

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

ストレス性食欲抑制におけるCRFの作用部位：神経性食欲不振症の病態におけるCRFに関する考察

主任研究者　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
大畠 久幸　　日本医科大学生理学第二

研究要旨　我々はストレスによる摂食抑制にCRF$_1$及びCRF$_2$受容体が関与していることを報告しているが、その関与様式の詳細は不明である。背側縫線核(DR)、分界条床核(BNST)、外側中隔(LS)は、ストレス反応発現機構に重要な脳部位であり、CRF受容体も多く発現している。今回我々はDR、BNSTおよびLSにCRF受容体拮抗薬を局所投与し、これら部位のCRF受容体のストレスによる摂食抑制機序への関与の有無を検討した。非特異的CRF受容体拮抗薬のα-helical CRF$_{(9-41)}$のBNSTへの前投与により、90分間の拘束ストレスによる摂食抑制は阻止されたが、DR、LSへの前投与では有意な阻止効果は認められなかった。一方、CRF$_2$受容体選択的拮抗薬であるAS-30のBNSTあるいはLSへの前投与では、共に拘束ストレスによる摂食抑制は阻止されたが、DRへの前投与では有意な阻止効果は認められなかった。以上の結果より、ストレスによる摂食抑制機序へのBNSTおよびLSのCRF$_2$受容体の関与が示唆された。

研究目的

神経性食欲不振症(AN)の発症の背景には持続的な心理ストレスが存在する例が多い。AN患者では脳脊髄液中のCRF濃度の上昇が報告されており、ラットの脳室内へのCRF投与により、摂食量の減少、覚醒レベルの上昇や活動性の亢進などAN患者の病態と類似した症状を呈することから、ストレス反応のメディエータであるCRFはANの病因、病態因子として重要な役割を担うものと考えられている。CRF受容体にはCRF$_1$、CRF$_2$受容体を介してその作用を発現するが、我々はストレスによる摂食抑制にCRF$_1$及びCRF$_2$受容体が関与していることを報告した(Sekino et al. 2004)が、その機序の詳細は不明である。背側縫線核、分界条床核、外側中隔はストレス反応発現機構において重要な部位であり、CRF受容体も多く発現している。また、ストレスによる背側縫線核のセロトニンニューロンの活動調節への同核CRF受容体の関与、CRF脳室内投与による摂食抑制機序への分界条床核の関与、さらに外側中隔CRF$_2$受容体のストレス反応発現機序への関与が示唆されている。そこで背側縫線核、分界条床核および外側中隔にCRF受容体拮抗薬を局所投与し、これら部位のCRF受容体のストレスによる摂食抑制機序への関与の有無を検討した。

研究方法

Wistar系雄ラットに脳定位固定装置にて背側縫線核直上、分界条床核あるいは外側中隔の両側直上に麻酔下で26Gのステンレス製のガイドカニューレを留置する手術を行った。5日間の回復期間後、24時間の絶食後、CRF$_1$およびCRF$_2$受容体の拮抗薬であるα-helical CRF$_{(9-41)}$(ahCRF)(3.83 μg/0.5μl/site)、あるいはCRF$_2$受容体の選択的拮抗薬であるantisauvagine-30(AS-30)(3.65 μg/0.5μl/site)、またはvehicleを、外径200μmのステンレス製インジェクションカニューレをガイドカニューレ内に挿入し脳内に局所投与した。その後、半数の動物に90分間の拘束ストレスを負荷し、その後のすべての動物の1時間の摂食量を測定した。実験終了後、脳を灌流固定し、冠状切片を作成し、カニューレ刺入位置を確認した。

研究結果

<背側縫線核におけるCRF受容体拮抗薬の効果>

90分間の拘束ストレスによる摂食量減少が認められた($p < 0.01$)が、ストレスによる摂食抑制に対するahCRFの阻止効果は認められなかった。また、AS-30の投与により、90分間の拘束ストレスによる摂食量減少($p < 0.01$)は有意に回復しなかったが、vehicle投与群に比べ有意に抑制されてはおらず、ストレスによる摂食抑制におけるAS-30背側縫線核への局所投与による阻止効果の可能性は否定

できないと考えられた(図1)。

＜分界条床核におけるCRF受容体拮抗薬の効果＞

ahCRFの投与により、90分間の拘束ストレスによる摂食量減少($p < 0.01$)が有意に回復し、ahCRFのストレスによる摂食抑制に対する阻止効果が認められた($p < 0.05$)。また、AS-30の投与により、90分間の拘束ストレスによる摂食量減少($p < 0.05$)が有意に回復し、AS-30のストレスによる摂食抑制に対する阻止効果が認められた($p < 0.01$)(図2)。

＜外側中隔におけるCRF受容体拮抗薬の効果＞

90分間の拘束ストレスによる摂食量減少が認められたが($p < 0.05$)、ストレスによる摂食抑制に対するahCRFの阻止効果は認められなかった。一方、AS-30の投与により、90分間の拘束ストレスによる摂食量減少($p < 0.01$)が有意に回復し、AS-30のストレスによる摂食抑制に対する阻止効果が認められた($p < 0.01$)(図3)。

考察

本研究の背側縫線核へのCRF受容体拮抗薬の局所投与の結果から、背側縫線核のCRF_1受容体はストレスによる摂食抑制機序には関与しないと考えられる。一方、CRF2受容体の関与の可能性が残された。今後AS-30の用量をさらに増加させての検討が必要であると考えられる。

分界条床核へのahCRFおよびAS-30の局所投与により拘束ストレスによる摂食抑制効果が阻止され、分界条床核のCRF_2受容体のストレスによる摂食抑制機構への関与が示唆された. 本研究からはCRF_1受容体の関与の可能性については否定できず、今後CRF_1受容体選択的拮抗薬を用いて検討する必要がある。

外側中隔へのAS-30の局所投与によりストレスによる摂食抑制への阻止効果が認められたが、ahCRFの投与ではこの効果が認められなかった. これら結果より、外側中隔のCRF_2受容体のストレスによる摂食抑制機構への関与の可能性と、CRF_1受容体の働きはCRF_2受容体と拮抗的である可能性が考えられる. 外側中隔にはCRF_1受容体は少なく、外側中隔近傍の内側中隔にCRF_1受容体が多く発現していることが報告されている。今後内側中隔のCRF_1受容体のストレスによる摂食抑制機構への関与についても検討する必要があると考える。

ストレスによる摂食抑制機序にはCRF_1受容体だけでなくCRF_2受容体も重要な役割を担っており、CRF_2受容体拮抗薬はANへ向けた創薬のターゲットになりうる可能性があると考えられる。

結論

ストレスによる摂食抑制機序には少なくとも分界条床核および外側中隔のCRF_2受容体が関与する可能性が示唆された。

参考文献

1. Sekino A, Ohata H, Mano-Otagiri A, Arai K, Shibasaki T Both corticotoropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 are involved in stress-induced inhibition of food intake in rats. Psychopharmacology 2004 176(1): 30-38.

健康危険情報

なし。

研究発表

論文発表

1. 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. 2006 147(9):4093-4103.
2. 大畠 久幸、芝崎 保 CRF ニューロン系と摂食障害 PharmMedica 2006 24(3):11-14.

学会発表

1. 大畠 久幸, 芝崎 保 ストレスによる摂食抑制における分界条床核および外側中隔の CRF 受容体の役割に関する検討 第 79 回日本内分泌学会学術総会 2006 (神戸)
2. 大畠 久幸, 芝崎 保 ストレスによる摂食抑制における背側縫線核、分界条床核および外側中隔の CRF 受容体の役割に関する検討 第2回日本摂食障害学会 2006 (東京)

知的財産権の出願・登録状況（予定も含む。）

なし

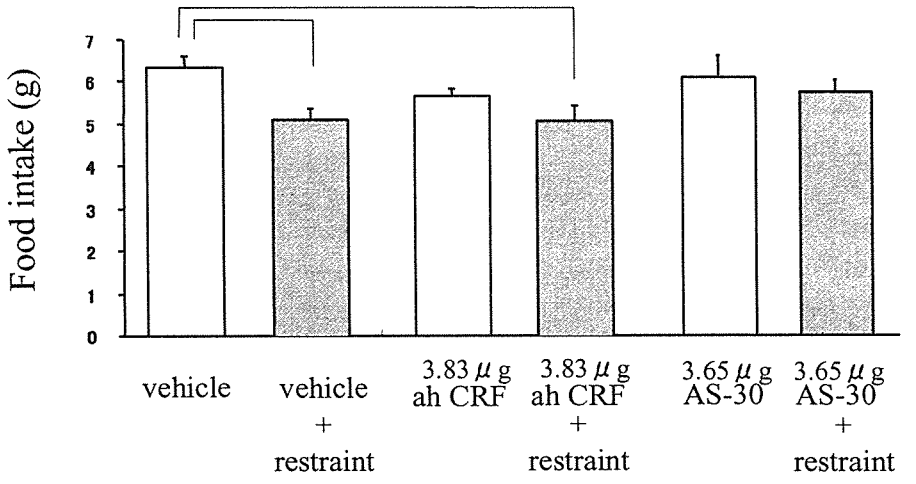

図1. 拘束ストレスによる摂食抑制における背側縫線核へのahCRFおよびAS-30の局所投与の効果

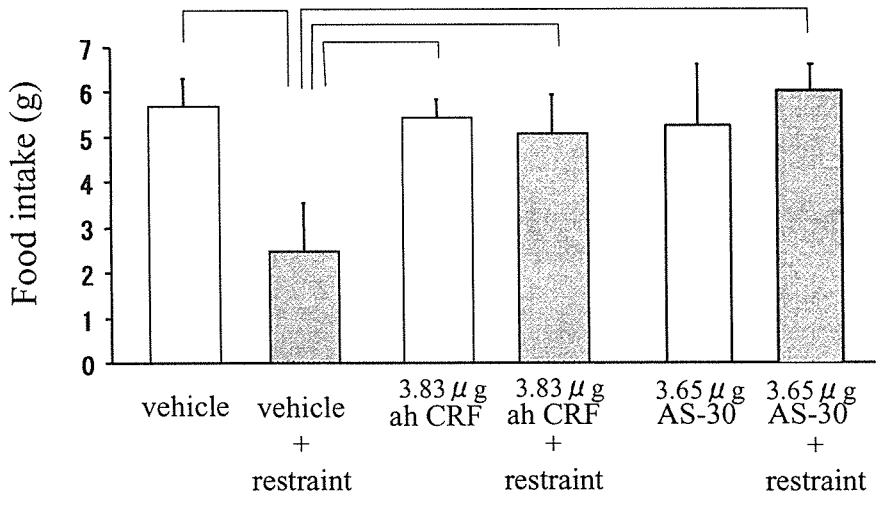

図2. 拘束ストレスによる摂食抑制における分界条床核へのahCRFおよびAS-30の局所投与の効果

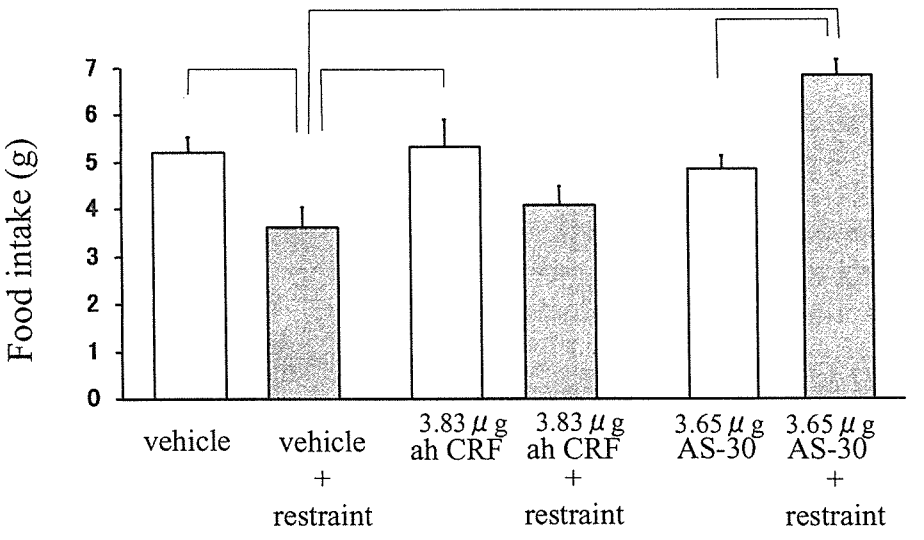

図3. 拘束ストレスによる摂食抑制における外側中隔へのahCRFおよびAS-30の局所投与の効果

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

グレリン・ノックアウトマウスの摂食行動解析

分担研究者　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

研究要旨　摂食促進ホルモンのグレリンについて、グレリン欠損マウスを作成し、その遺伝的背景を C57BL/6J に整えた上で摂食行動などの解析を行った。グレリン欠損マウスは致死性でなく、形態的な異常は見られない。またグレリン欠損マウスの体重、摂食量、行動に目立った変化はなかった。これはグレリンの摂食亢進作用の欠落を補うような機構が、生体内にあることを示しており、食欲の刺激はグレリンが単独で行っているのではなく、複数の因子が関与したものと考えられる。そのためグレリンが欠損しても、バックアップの因子がうまく食欲・摂食行動を調節して食欲の低下・消失を防止し、それによる栄養不良や死ぬことがないようにしていると考えられる。

研究目的

研究分担者らは 1999 年に胃組織から、オーファン受容体 GHS-R (growth hormone secretagogue receptor：成長ホルモン放出促進因子受容体) の内因性リガンドであるグレリン (ghrelin) の発見、構造決定に成功した(1)。グレリンは強力な成長ホルモン (GH) 分泌促進活性をもつアミノ酸 28 個からなるペプチドであり、3 番目の Ser 残基の側鎖が脂肪酸である n-オクタン酸 (C8:0) によってアシル化修飾を受けており、さらにこの脂肪酸修飾が活性発現に必須であるという極めてユニークな構造をしている。申請者らはこれまでの研究で、胃がグレリンの主な産生臓器であり、胃から分泌されたグレリンが血流を介して下垂体に作用し、GH 分泌を刺激するという、新しい GH 分泌調節経路を示した。またグレリンが強力な摂食亢進作用を有し、慢性投与によって脂肪組織増大性の肥満を誘発することを見出した(2)。このような研究からグレリンは摂食抑制ホルモンであるレプチンと作用の点で拮抗するホルモンであり、中枢における食欲の調節や摂食障害の病態と密接な関連があることが明らかになってきた。さらにグレリンは全身のエネルギー消費・代謝の調節、肥満との関連、循環調節系における心血管の保護作用など、幅広い生理的役割が示唆されており、摂食障害や心不全などでグレリンの補充による治療応用が期待されている。

このような多くの生理作用を持つグレリンの機能を解明するためにノックアウト・マウスの作成・解析は欠かせない。本研究計画ではグレリン欠損マウスを作成し、グレリン欠損が生体にどのような影響を及ぼすのかを検討した(3)。

研究方法

・グレリン欠損マウスの作製

グレリン欠損マウスを作成し、グレリン欠損の影響を検討した。欠損マウスは通常の作製法によって行った (図1)。すなわち、マウスのグレリン cDNA 全長部分を完全に欠損させるためのプラスミド・ベクターから欠損 ES 細胞をピックアップし、キメラ・マウスを得た。交配によってグレリンのホモ欠損マウスを誕生させた。遺伝的背景を整えるために、野生型の C57BJ/6J との交配を重ね、9世代以上バッククロスを繰り返した。

・グレリン欠損マウスの解析

遺伝的背景を C57BJ/6J にしたグレリン欠損マウスを使って、成長障害の有無、摂食障害の有無、身体・臓器の奇形の有無等を調べた。欠損マウスでの血中成長ホルモン濃度、他の血中ホルモン濃度を測定した。身長・体重の増加、摂食量などを測定し、グレリン欠損の影響を調べた。欠損マウスにおいて摂食と飲水の生体リズムを調べた。一日の決まった時間 (9時から13時まで) だけ摂食を可能にした制限給餌を行って、摂食量を調べた。グレリン受容体が海馬にも存在することから、グレリンの記憶形成における役割が示唆されるので、欠損マウスにおいて記憶障害の有無を調べた。さらにグルコース負荷による血糖値の変化や、肝臓における脂質代謝酵素の変動、視床下部におけるグレリン以外の摂食調節ペプチドの発現について調べた。

(倫理面への配慮)

動物実験に際してはその愛護に留意し、投与実験や屠殺の際に苦痛を最小限にとどめるように十分配慮した。

研究結果

われわれは平成17年度に成長ホルモン分泌促進活性および摂食亢進活性をもつホルモンであるグレリンの欠損マウスの作製を完了した。グレリン遺伝子変異マウスは、ヘテロ欠損マウス、ホモ欠損マウスを得て、順調に匹数が増えている。グレリン欠損マウスは不妊ではなく、妊娠や出産の過程、出産数は野生型と変わらない。

グレリン欠損マウスで確かにグレリンの発現がないかを、グレリンmRNA の発現を解析し、胃でのグレリン濃度を測定することで確認した(図2)。グレリンmRNA は野生型では視床下部、下垂体、胃、十二指腸、膵臓、精巣に発現が見られたが、グレリン欠損マウスでは発現が全くなかった。また胃でのグレリンのペプチド含量は欠損マウスでは全く検出できなかった(図3)。このようにこのマウスではグレリンが確かに欠損していることが確認された。

新生児にも特に目立った外見上の異常は見られず、順調に成長する。身長と体重も正常に増加し、体型や成長曲線も野生型マウスと変化ない。臓器・組織の奇形や異常もなかった(図4)。

またグレリン欠損マウスでは血中の成長ホルモン濃度、レプチン濃度、インスリン濃度、血中グルコース濃度、血中脂質濃度などは野生型マウスと差がなかった。またグレリン欠損によってグレリン受容体の発現レベルには変化がなかった。

グレリンは摂食亢進性のホルモンであるが、このグレリン欠損マウスでは予想される摂食行動に関しては、異常が見られなかった。摂食量と飲水量はグレリン欠損マウスと野生型マウスとでは差がなかった。生後の体重の増加に関してグレリン欠損マウスと野生型マウスでは差がなかった(図5)。摂食リズムと摂水リズムについても野生型マウスと違いはなかった(図6)。また一日4時間の制限給餌にしても摂食量に変化はなかった(図7)。餌の嗜好性を調べてみたが、普通食とあるいは高脂肪食の摂食量に関しても、グレリン欠損マウスと野生型マウスとでは差がなかった。

視床下部ではグレリン以外にも複数の摂食調節ペプチドが、食欲の調節に関連しており、その中でも NPY と POMC はグレリンのターゲット細胞に含まれる神経ペプチドであり、グレリンの摂食調節に重要である。ところがこれらの発現量は、グレリン欠損マウスと野生型マウスとでは差がなかった(図8)。

血糖負荷後の血糖値の変化を調べてみたが、正常時および絶食後に実験を行ったどちらの時でも、血糖値の推移にグレリン欠損マウスとに差がなかった。

さらに肝臓における脂質代謝に関連した酵素の発現量もグレリン欠損マウスと野生型マウスとでは差が見られなかった。

以上、グレリン欠損マウスには摂食行動や代謝活動に関して、現在までに明瞭な表現型は見つからなかった(3)。

考察

グレリン欠損マウスに関してはすでに米国のグループが欠損マウスの作製と表現型の解析を行っており、論文も発表されている。しかし、われわれの結果と同じく、いずれのグループも目立った表現型を観察していない。

われわれはグレリン欠損マウスの遺伝的背景をC57BL/6J に整えた上で解析を行った。その結果われわれの検討でも、欠損マウスの体重、摂食量、行動に目立った変化はなかった。これはグレリンの摂食亢進作用の欠落を補うような機構が、生体内にあることを示している。つまり食欲の刺激はグレリンが単独で行っているのではなく、複数の因子が関与したものと考えられる。そのためグレリンが欠損しても、バックアップの因子がうまく食欲・摂食行動を調節して食欲の低下・消失を防止し、それによる栄養不良や死ぬことがないようにしていると考えられる。

現在さらに詳細に表現型を解析している。

結論

グレリン欠損マウスを作製した。グレリン欠損マウスの摂食行動には特徴的な表現型は観察できなかった。

健康危険情報

本研究に関して健康に危険なことはない。

研究発表

論文発表

1. Kojima M, Kangawa K. Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2(2):80-8, 2006.
2. Fukue Y, Sato T, Teranishi H, Hanada R, Takahashi T, Nakashima Y, Kojima M. Regulation of gonadotropin secretion and puberty onset by neuromedin U. FEBS Lett 580(14):3485-8, 2006.
3. Moriyama M, Matsukawa A, Kudoh S, Takahashi T, Sato T, Kano T, Yoshimura A, Kojima M. The neuropeptide neuromedin U promotes IL-6 production from macrophages and endotoxin shock. Biochem Biophys Res Commun 341(4):1149-54, 2006.
4. 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 290(5):L971-7, 2006.
5. 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(1):67-75, 2006.
6. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. J Pharmacol Sci 100(5):398-410, 2006.
7. Matsuda K, Nishi Y, Okamatsu Y, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy? J Allergy Clin Immunol 117(3):705-6, 2006.
8. 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(2):231-8, 2006.
9. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. Intern Med 45(3):127-34, 2006.
10. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Kaiya H, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. Endocrinology 147(3):1333-42, 2006.

学会発表

1. 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、2006.2.10
2. 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、2006.2.25
3. 児島将康、Novel functions of appetite-regulating peptide、第 83 回日本生理学会、2006.3.29
4. 児島将康、Hypothalamic ghrelin and its regulation、2006 Seoul Symposium on Obesity and Diabetes、2006.4.8
5. 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 、2006.5.13
6. 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、2006.5.21
7. 児島将康、Regulation of ghrelin production and secretion 、The 7th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry、2006.7.4
8. 児島将康、Discovery of ghrelin and its impact on the basic and clinical research、The 16th International Symposium on Regulatory Peptides、2006.9.1
9. 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、2006.9.30
10. 児島将康、Regulation of Ghrelin Production and Secretion、The 32th Korean Diabetes Association、2006.11.10
11. 児島将康、The role of ghrelin in GH release and appetite regulation、The 3rd International Congress of the GRS and the IGF Society、2006.11.13
12. 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、2006.11.17

知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K 1999 Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 402:656-60
2. Kojima M, Kangawa K 2005 Ghrelin: structure and function. Physiol Rev 85:495-522
3. Sato T, Kurokawa M, Nakashima Y, Ida T, Fukue Y, Takahashi T, Yoshida Y, Ikawa M, Okabe M, Kangawa K, Kojima M 2007 Ghrelin deficiency does not influence feeding perfomance. Reg. Pep. (in press)

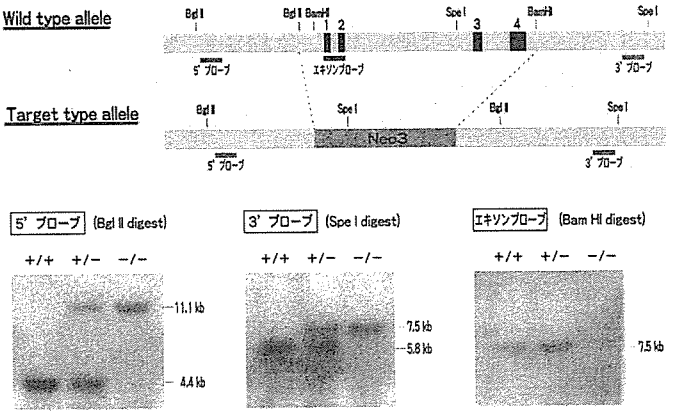

図１．　グレリンノックアウトマウスの作出

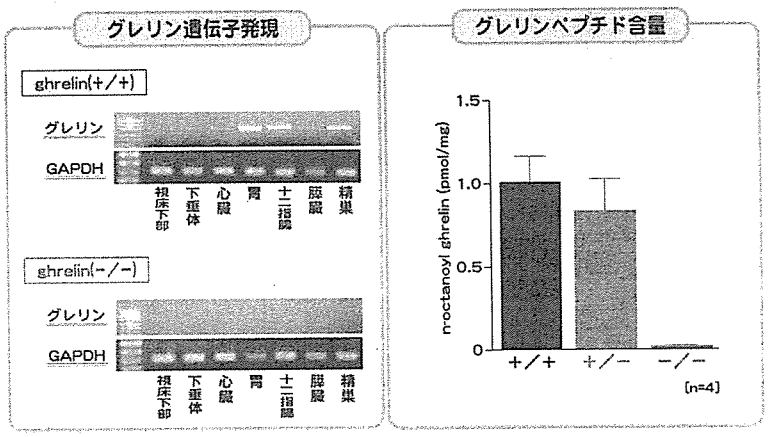

図２．　グレリンノックアウトマウスの作出

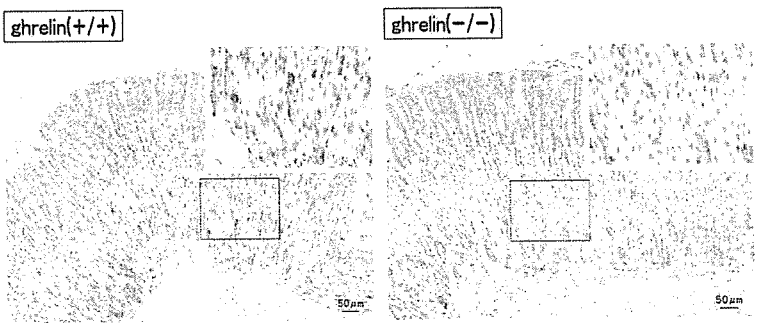

図３．　グレリンノックアウトマウスの作出