

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

24 時間心電図による摂食障害患者の循環器機能の評価

分担研究者 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  
瀧本 禎之 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学  
吉内 一浩 東京大学大学院医学系研究科 ストレス防御・心身医学

**研究要旨** 摂食障害患者においてみとめる突然死の原因として不整脈が考えられている。摂食障害患者においては、これまでに実験室における心電図検査から不整脈性の substrate の存在が指摘され、心臓の電気的不安定性が示唆されている。本年度は昨年度から引き続き日常生活下における摂食障害患者の循環器機能の評価するために、神経性食欲不振症患者を対象に、24 時間ホルター心電図を測定し、RR 間隔と QT 間隔を自動計測した。それを元に心拍数、QT interval、Berger らの式から計算された QT variability index の日内変動を検討した。さらに、循環動態の評価のために、24 時間血圧測定も行った。結果、神経性食欲不振症患者(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、夜間共に神経性食欲不振症患者(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。神経性食欲不振症患者においては、心臓電気生理学的指標の日内リズムが変化しており、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。

研究目的

摂食障害患者、特に神経性食欲不振症患者においては、10 年間の経過観察において死亡する者の割合は 1-6%といわれており、その死因の 10-20%を突然死が占めるとも言われている。過去に突然死を来した摂食障害患者において、心電図上の異常や剖検での心筋の異常が報告されていることから、突然死の原因として不整脈が考えられている。以上から、摂食障害患者は催不整脈性を有する可能性が想定される。これまでに我々は加算平均心電図を用いた late potential、十二誘導心電図による空間的再分極不均一性の指標である QT dispersion、連続測定を行った心電図データを用いた空間的再分極不均一性の指標である QT variability によって、摂食障害患者の催不整脈性を評価してきた。その結果、摂食障害患者において substrate の存在が示唆された。本研究では、これまで行ってきた検査室における短時間の心電図による評価ではなく、24 時間心電図を用いて日常生活下での循環器機能の評価を試みる。さらに、電気生理学的評価のみでなく、循環動態からも心機能を評価するために 24 時間携帯型血圧計を用いて日常生活下における血圧を評価すると共に、携帯型端末に自覚症状を入力してもらうことにより、心電図上の変化や血圧の変化と、症状との関連の評価を行っていく。

研究方法

引き続き、アメリカ精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV) により診断された神経性食思不振症患者のうち、東京大学医学部附属病院心療内科に入院したものを対象として、治療前に 24 時間ホルター心電図検査を行った。記録された 24 時間の心電図データを QT 間隔測定のアロリズムを有する自動解析ソフト:フラクレット(大日本製薬)を用いて RR 間隔と QT 間隔を自動計測し、それを元に Berger らの式を用いて QT variability の指標である QT variability index (QTVI)を計算した。心拍数、QT interval、QTVI に関して、その日内変動の有無を検討した。同時に、24 時間携帯型血圧計を装着し、24 時間の血圧変動を測定、さらに携帯型端末に自覚症状発生時と定期的(1 時間おき)に自覚症状や心理状態に対する質問項目に回答してもらうことにより、症状の変動も評価した。同様の検査を健常女性 5 名に対しても行った。

倫理面の配慮

全ての患者に口頭と書面にて研究内容、検査内容について説明を行い、特に研究に参加しなくても診療上の不利益をうけないことを強調した。そのうえで、書面で同意書を習得できた患者を対象として検査を行った。

## 研究結果

昨年度から継続して測定したのべ24名のうち解析可能な noise level のデータは20名であった。神経性食欲不振症患者 (n=20)において、心拍数が夜間に掛けて減少する日内変動が確認されたが、通常健常群にみられる変動よりも大きい傾向があった(図1)。QT interval は健常群で見られるような夜間に掛けて増大する日内変動が認められた。日中のQT interval は400ms以下であり、夜間ピーク時には450msにも達していた(図2)。QTVIに関しては、健常群でみられるような、夜間に増加するような日内変動が認められず、日中夜間通じて高値であった(図3)。

本年度から開始した24時間血圧に関しては、神経性食欲不振症患者5名と健常女性5名の測定が行われた。日中、夜間共に神経性食欲不振症患者では、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。

## 考察

これまでに、検査室における短時間心電図データによって substrate の指標であるQT interval, QT dispersion が神経性食欲不振症患者で延長していることが報告されている。また、以前に我々は神経性食欲不振症患者のみならず神経性大食症患者でもQT interval, QT dispersion, QT variability が延長していること、神経性食欲不振症の既往歴のある神経性大食症患者でlate potentialの陽性率が高いことを報告している。今回、我々は24時間心電図を用いて、上記 substrate 指標の日内変動を検討した。結果、時間的な再分極のばらつき指標であるQTVIの日内変動が認められなかったことから、神経性食欲不振症患者においては循環器機能の日内変動が変化していることが示唆され、不整脈のリスクと関係していることが考えられた。

## 結論

摂食障害患者には様々な観点から催不整脈性が存在していると考えられ、不整脈発生率や突然死発生率の調査なども今後行っていく必要がある。また、臨床面においてはその心理的なものだけでなく身体面の管理にも注意が必要である。

## 引用文献

1. Isner JM, Roberts WC, Heymsfield SB, Yager J: Anorexia nervosa and sudden death. *Ann Intern Med* 1985;102(1):49-52
2. Takimoto Y, Yoshiuch K, Kumano H, Yamanaka G, Sasaki T, Suematsu H, Nagakawa Y, Kuboki T: QT interval and QT dispersion in eating disorders. *Psychother Psychosom*. 2004;73(5):324-8
3. Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD: Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*.1998;9(9):899-908.
4. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF: Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;96(5):1557-1565.
5. Yeragani VK, Pohl R, Balon R, Jampala VC, Jayaraman A.:Twenty-four-hour QT interval variability: increased QT variability during sleep in patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(1):1-6.

## 健康危険情報

特に無し

## 研究発表

### 論文発表

1. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T. "Bulimia Nervosa and Abnormal Cardiac Repolarization" *Journal of Psychosomatic Research* 2006;60:105-107

### 論文発表

1. 64th World Congress of American Psychosomatic Society (Mar 4, 2006) Yoshiyuki Takimoto Kazuhiro Yoshiuchi Hiroaki Kumano Akira Akabayashi「The effect of mood states on QT interval and QT dispersion in eating disorders」

知的財産権の出願・登録状況(予定も含む。)

特になし

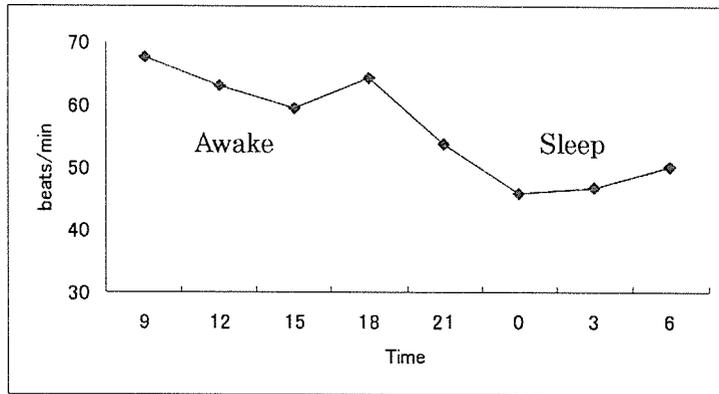


図1 神経性食欲不振症患者(n=20)の心拍数の日内変動

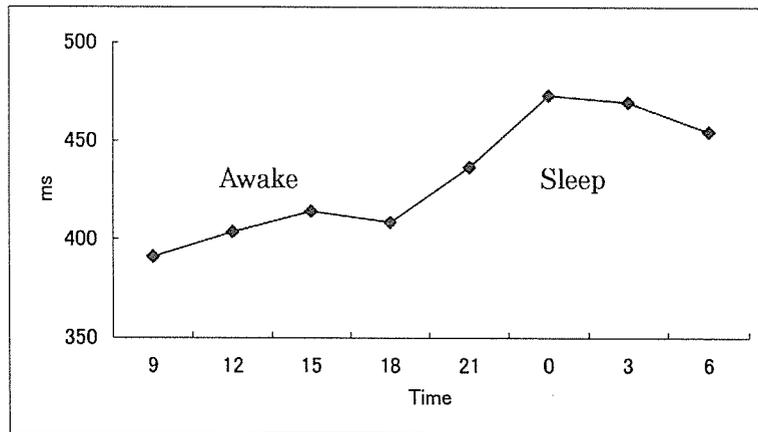


図2 神経性食欲不振症患者(n=20)のQT intervalの日内変動

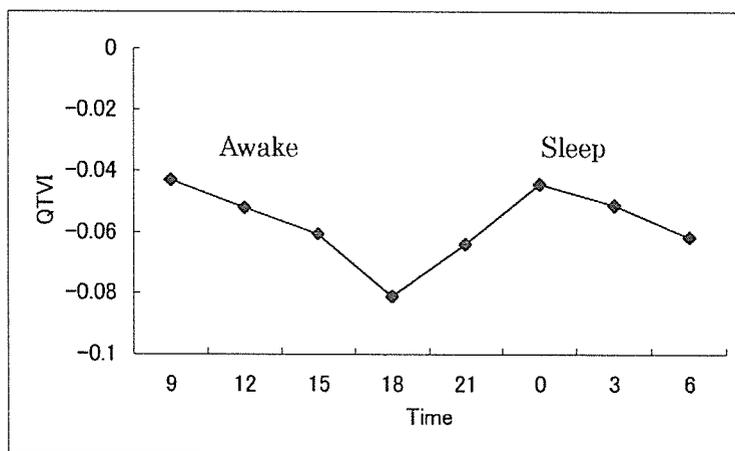


図3 神経性食欲不振症患者(n=20)のQT/VIの日内変動

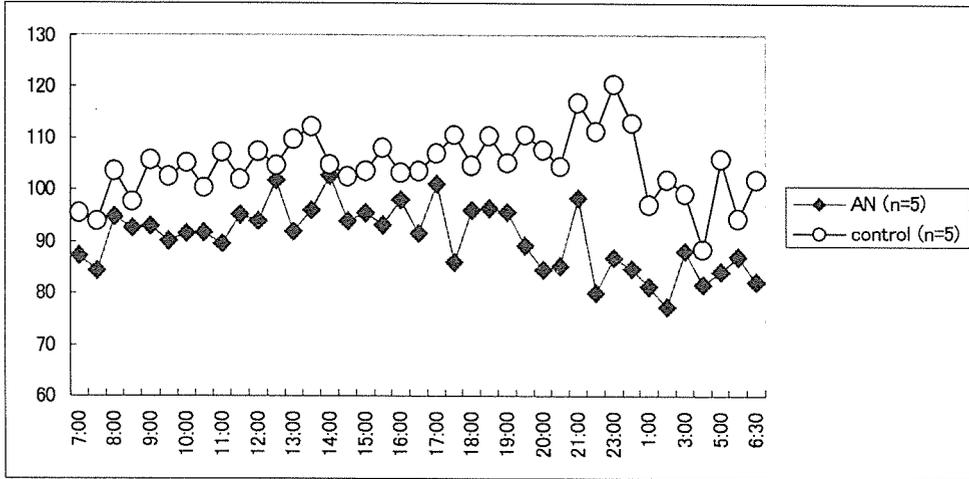


図4 神経性食欲不振症患者(n=5)と健常者(n=5)の収縮期血圧変動

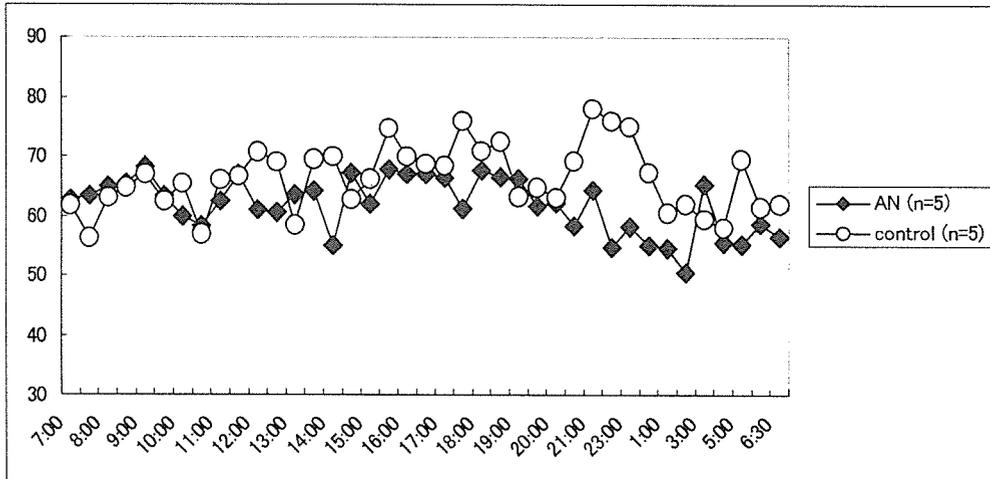


図5 神経性食欲不振症患者(n=5)と健常者(n=5)の拡張期血圧変動

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

分担研究者 寒川 賢治 国立循環器病センター研究所 副所長

**研究要旨** 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摂食不振患者に対するグレリンの臨床効果に関する第Ⅱ相臨床試験を開始し、平成18年11月に試験終了した。この試験の目的は、摂食不振患者、特に「機能的食欲不振症」や「その他の機能的摂食不振」患者における摂食量低下や体重減少に対するグレリン（1日2回2週間投与）の臨床効果と安全性について検討することであった。目標症例数は10例であったが、予定試験期間での登録は6例で試験終了となった。現在のところ、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年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って摂食亢進作用と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。

### 研究目的

摂食不振は、神経性食欲不振症・消化器疾患・担癌患者・高齢者や心不全・呼吸不全患者等、種々の疾患で見られる。摂食量の減少は、体重減少、栄養状態の悪化をきたし、活動性の低下のみならず、生命の危険にまでつながることもある。摂食の改善には、原疾患の治療が原則であるが、原疾患の治療が困難な場合が少なくない。

1) 摂食不振をきたす消化器疾患の中で、機能的胃腸症「Functional dyspepsia(FD)」は器質的所見を伴わない上部消化管愁訴症例である。この疾患は、上部消化管の機能障害を主体として起こる症候群であり、胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、食後早期の満腹感、食欲低下、嘔気、嘔吐、胸やけなどの上部消化管症状（dyspepsia 症状）を呈する。現在のところ、詳細な原因は不明であり、それゆえに有効な治療も見出されていない。一方、我々が発見したグレリンは摂食促進や正のエネルギーバランスをもたらす生物作用を有することが報告されており、末梢投与によって摂食亢進をもたらす唯一のホルモンである。そこで、上記「Functional dyspepsia」や神経性無食欲症患者以外の機能的摂食不振症における摂食量低下や体重減少に対してグレリンが有効な臨床効果を示すかどうかを検討するために、臨床第Ⅱ相試験を京都大学医学部附属病院・探索医療センターで施行した。

2) 高齢者は、加齢にともなって食事摂取量が低下することが明らかになっている。厚生労働省がまとめた「平成

15年 国民健康・栄養調査報告」によると、75歳以上の高齢者の1日平均摂取カロリーは、50-69歳に比べて約16%減少していた。高齢者では、摂取カロリーの低下によって体重が減少すると、死亡率が上昇することが明らかになっている。高齢者における摂取カロリーの減少は、社会的要因、精神的要因、身体的・病的要因、医原的要因や内分泌学的因子の分泌・作用の異常など多彩な原因によって引き起こされていることが考えられるが、その病態解明は未だなされていない。グレリンは摂食促進作用のみならず、GH分泌促進作用も有しており、加齢性摂食不振・筋肉量減少に対して、治療薬となりうる可能性があり、今後の研究の進展が期待される。そこで、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、実験動物を用いて計画した

### 研究方法

I) Functional dyspepsia やその他の機能的摂食不振を呈する患者を対象としたグレリン反復投与試験（臨床試験第Ⅱ相）は、研究分担者が併任している京都大学医学部附属病院・探索医療センターで実施した。適格規準は、FDまたはその他の機能的摂食不振と診断された者で、かつ摂食低下およびやせを呈する者とした。機能的摂食不振の診断には Roma II criteria を用いた。治療計画は、対象患者に一日2回（毎朝夕食前）、合成ヒトグレリンを  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・2週間点滴静注（約30分かけて）とした。目標

登録症例数を 10 例、主要エンドポイントをグレリン投与前後での 1 日摂食量(カロリー)の変化とした。

2) C57BL6 (♂) (20 匹) を自由摂食(日本クレア CE-2)・自由飲水で 8 週齢から 100 週齢まで飼育し、8 週齢、25 週齢、50 週齢、100 週齢時の体重を測定し、また体重あたりの 1 日摂食量を計測・算出した。また、各ポイントで採血を行い、血糖・血清アルブミン濃度・総コレステロール値・中性脂肪値を測定した。50 週齢、100 週齢のマウス(各群 8~10 匹)にグレリンを  $0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・ $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・ $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・ $360 \mu\text{g}/\text{kg}$  皮下投与し、投与後 15 分に眼窩静脈洞から採血し血清成長ホルモン値を ELISA (SPI-BIO) で測定した。50 週齢、100 週齢のマウス(各群 8~10 匹)にグレリンを  $0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・ $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・ $120 \mu\text{g}/\text{kg}$ ・ $360 \mu\text{g}/\text{kg}$  皮下投与 (AM9:00) し、投与後 1 時間・2 時間の積算摂食量を測定した。

(倫理面への配慮)

臨床試験に関してはプロトコルを作成し、当該施設における倫理委員会の承認を得た。被験者には説明文書作成して十分理解を得、文書による同意確認の上試験を実施した。動物実験は、京都大学大学院医学研究科の動物実験委員会の承認を受け、京都大学大学院医学研究科・医学部動物実験実施要項に従い、関連法案に遵守の上で施行した。

## 研究結果

1) 平成 16 年 9 月から平成 18 年 11 月まで、京都大学医学部附属病院・探索医療センターで、Functional dyspepsia やその他の機能的摂食不振を呈する患者を対象としたグレリン反復投与試験(臨床試験第 II 相)を実施した。目標症例数は 10 例であったが、6 例を実施して試験期間を終了した。平成 19 年 1 月現在、集積されたデータを京都大学医学部附属病院・探索医療センター 検証部にて解析中である。

2) C57BL6 mice の各週齢ごとの体重は、8 週齢  $25.5 \pm 0.3\text{g}$ 、25 週齢  $34.0 \pm 1.0\text{g}$ 、50 週齢  $39.8 \pm 1.25\text{g}$ 、100 週齢  $33.9 \pm 0.7\text{g}$  であった。100 週齢マウスでは 50 週齢マウスに比べて有意に体重が低下していた ( $P < 0.05$ )。各週齢ごとの体重 1g あたりの 1 日摂食量は、8 週齢  $457.0 \pm 9.3\text{ cal}/\text{g}$ 、25 週齢  $336.8 \pm 17.9\text{ cal}/\text{g}$ 、50 週齢  $288.4 \pm 9.8\text{ cal}/\text{g}$ 、100 週齢  $283.0 \pm 7.3\text{ cal}/\text{g}$  であった。加齢に伴って有意に摂食量が低下していた ( $P < 0.05$ )。血糖値(随時)は、25 週齢のマウスが  $160.1 \pm 2.0\text{ mg}/\text{dl}$  と最も高く、100 週齢では  $118.0 \pm 4.25\text{ mg}/\text{dl}$  と 25 週齢に比べて 100 週齢で有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。血清アルブミンは、各週齢で有意な差を認めなかった。8 週齢マウスの総コレ

ステロールと中性脂肪は、それぞれ  $71.4 \pm 3.2\text{ mg}/\text{dl}$ 、 $110.6 \pm 14.9\text{ mg}/\text{dl}$  であったのに対して、100 週齢マウスではそれぞれ  $45.8 \pm 3.0\text{ mg}/\text{dl}$ 、 $30.0 \pm 4.3\text{ mg}/\text{dl}$  と両者とも有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。以上の結果からマウスにおいても、加齢によって摂食量が減少し、総コレステロールと中性脂肪に代表される栄養状況の低下を認めた。次に、高齢マウスにおいても、グレリンが GH 分泌促進作用や摂食亢進作用を発揮するか否かを検討するための実験を行った。100 週齢マウスに対する、グレリン皮下注射後 15 分の血清 GH 濃度は、投与したグレリンの用量依存性に上昇し、これは統計学上有意な変化であった。その濃度は、 $0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (生食)  $6.2 \pm 1.8\text{ ng}/\text{ml}$ 、 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$   $24.6 \pm 10.1\text{ ng}/\text{ml}$ 、 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$   $84.8 \pm 20.4\text{ ng}/\text{ml}$ 、 $360 \mu\text{g}/\text{kg}$   $159.3 \pm 27.1\text{ ng}/\text{ml}$  であった。50 週齢マウスにグレリン  $120 \mu\text{g}/\text{kg}$  を皮下投与した際の 15 分後の血清 GH 濃度は、 $87.5 \pm 21.1\text{ ng}/\text{ml}$  であり、100 週齢マウスと 50 週齢マウスの間で、グレリン投与後の血清 GH 濃度は有意な差を認めず、高齢マウスでもグレリンによる GH 分泌促進作用が保たれていた。100 週齢マウスに対する、グレリン皮下注射後 2 時間の摂食量は、投与したグレリンの用量依存性に増加し、これは統計学上有意な変化であった ( $P < 0.05$ )。その摂食量は、 $0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (生食)  $187 \pm 37\text{ mg}/2\text{h}$ 、 $40 \mu\text{g}/\text{kg}$   $242 \pm 42\text{ mg}/2\text{h}$ 、 $120 \mu\text{g}/\text{kg}$   $267 \pm 34\text{ mg}/2\text{h}$ 、 $360 \mu\text{g}/\text{kg}$   $354 \pm 37\text{ mg}/2\text{h}$  であった ( $P < 0.05$ )。50 週齢マウスにグレリン  $360 \mu\text{g}/\text{kg}$  を皮下投与した際の 2 時間摂食量は、 $323 \pm 28\text{ mg}/2\text{h}$  であり、100 週齢マウスと 50 週齢マウスの間で、グレリン投与後の摂食量は有意な差を認めず、高齢マウスでもグレリンによる摂食促進作用が保たれていた。

## 考察

1) Functional dyspepsia やその他の機能的摂食不振を呈する患者を対象にした臨床試験におけるグレリンの臨床効果に関しては、京都大学医学部附属病院・探索医療センター 検証部にて実施しているデータ解析を待ち考察する必要がある。

2) ヒトにおいて、成長ホルモンの分泌は加齢に伴って減少することが知られている(ソマトポーズ)。加齢に伴う食事摂取量の低下・栄養状況の低下はソマトポーズとあいまって、筋肉量の減少の原因となっている。骨格筋量の減少は、転倒の危険性の上昇や、糖脂質代謝の異常につながる。げっ歯類においても加齢に伴って GH 分泌が低下することが知られている。今回、我々はマウスにおいても加齢に伴う摂食量減少が認められることを示し、栄養状況も低下することを示した。これらの結果から、「ヒトの加

齢性摂食不振に対するグレリンの効果」の基礎検討を行う上で、高齢マウスがモデル動物として利用可能であると考えた。さらに、高齢マウスに対してグレリンを単回投与することによって、高齢マウスにおいても GH 分泌促進作用や摂食亢進作用が発揮されることを示した。今後、高齢マウスに中・長期的にグレリン投与を行い、成長ホルモン分泌や摂食促進効果が持続されるか否か、さらには栄養状態の改善が見込まれるか否かを検討予定している。

### 結論

Functional dyspepsia などの摂食不振患者を対象とした第 II 相臨床試験を終了した。また、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、実験動物を用いて開始し、グレリンは高齢マウスにおいても、摂食亢進作用と GH 分泌促進作用を発揮することを示した。

### 健康危険情報

なし。

### 研究発表

#### 論文発表

1. Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab* 2006, 4: 323-331.
2. Miura T, Maruyama K, Shimakura S, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K: Neuropeptide Y mediates ghrelin-induced feeding in the goldfish, *Carassius auratus*. *Neurosci Lett* 2006, 407: 279-283.
3. Kojima M, Kangawa K: Drug insight: The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006, 2: 80-88.
4. Akamizu T, Kangawa K: Translational research on the clinical applications of ghrelin. *Endocr J* 2006, 53: 585-591.
5. Ishizuka T, Nomura S, Hosoda H, Kangawa K, Watanabe T, Yamatodani A: A role of the histaminergic system for the control of feeding by orexigenic peptides. *Physiol Behav* 2006, 89: 295-300.
6. Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura S, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S: Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelin in the goldfish. *Peptides* 2006, 27: 2321-2325.
7. Chen T, Zhou M, Walker B, Harriot P, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Shaw C: Structural and functional analogs of the novel mammalian neuropeptide, neuromedin S (NmS), in the dermal venoms of Eurasian bombinid toads. *Biochem Biophys Res Commun* 2006, 345: 377-384.
8. 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* 2006, 189: 67-75.
9. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K: Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 2006, 100: 398-410.
10. 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* 2006, 49: 1264-1273.
11. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith R G, Yamanaka A, Sakurai T, Date Y, Mondal M S, 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* 2006, 147: 2306-2314.
12. Ida T, Miyazato M, Naganobu K, Nakahara K, Sato M, Lin X Z, Kaiya H, Doi K, Noda S, Kubo A, Murakami N, Kangawa K: Purification and characterization of feline ghrelin and its possible role. *Domest Anim Endocrinol* 2006, 23: 23.
13. 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* 2006, 188: 333-344.
14. Shousha S, Nakahara K, Sato M, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Effect of neuromedin S on feeding regulation in the Japanese quail. *Neurosci Lett*

2006, 391: 87-90.

15. Geelissen S M, Swennen Q, Geyten S V, Kuhn E R, Kaiya H, Kangawa K, Decuypere E, Buyse J, Darras V M: Peripheral ghrelin reduces food intake and respiratory quotient in chicken. *Domest Anim Endocrinol* 2006, 30: 108-116.

#### 知的財産権の出願・登録状況

- 1, 特許出願       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし

#### 研究協力者

- 赤水 尚史       (京都大学医学部・探索医療センター)  
有安 宏之       (京都大学医学部・探索医療センター)  
岩倉 浩         (京都大学医学部・探索医療センター)

## 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

分担研究者 鈴木(堀田)眞理 政策研究大学院大学 保健管理センター 教授

**研究要旨** 神経性食欲不振症(制限型)症例 4 例におけるグレリン投与の自覚症状、摂食量、体重、栄養マーカーに対する効果と安全性について検討した。3  $\mu$ g/kg 体重のグレリンを朝と夕食前に連日2週間にわたり静脈内投与した。4 例中 3 例で、投与後、一過性に Visual analogue scales for appetite による空腹感が増加し、摂食量は約 10%増加した。摂食量増加が次の食前の食欲に影響して、空腹感の増強などのグレリンによる効果が出現しないこともあった。14 日間という短期間では有意な体重増加には至らなかった。生化学、内分泌学的検査では有意な変化を認めなかった。グレリン投与直後に熱感や発汗が生じたが、眠気や血圧低下、精神症状の悪化等は認められなかった。2 例は本研究で経験した消化器症状の改善を契機に退院後、体重が増加した。神経性食欲不振症制限型症例 4 例中 3 例において、グレリンは重篤な有害事象なく、食欲と摂食量を増加させた。

#### 研究目的

神経性食欲不振症の治療は栄養療法と精神療法である。低栄養が持続すると脳機能の低下がおこり、空腹感を感じなくなり、やせに伴う胃腸機能の低下によって、摂食しようとしてもたれや腹痛のため食べられないという悪循環が生じる。自己摂食に頼れず、栄養状態の改善を経管栄養や経静脈性高カロリー栄養法に依存せざるを得ない場合も多い<sup>1)</sup>。食欲増進剤・胃腸機能改善薬が期待されるが、現在のところ著効する薬剤はない。

グレリンは成長ホルモン(GH)分泌促進以外にも、食欲促進や正のエネルギーバランスをもたらす作用を有する。既に、健康人、心不全患者ではグレリンの食欲亢進作用が報告されている<sup>2)</sup>。そこで、神経性食欲不振症患者においてもグレリンが摂食状態や栄養状態を改善する有効な臨床効果を示すかどうかを検討した。

#### 研究方法

DSM IVおよび本邦の診断基準を満たす4例の制限型の女性患者(年齢25-35歳)を対象とした(表1)。

寒川賢治が合成したヒトグレリンを東京女子医科大学で製剤化し、発熱性物質試験とエンドトキシン試験にて陰性であることを確認して使用した。

東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センターにて、投与前観察6日間、グレリン投与14日間、投与後観察6日間

の計26日間の入院下で施行した。食事は、それぞれの被験者が本検討前に摂取していたカロリーを参考に、200~300 Kcal追加した1200~1800カロリーの食事を提供した。不足した場合に追加する食品(果物など)をあらかじめ決めておいた。食事量は器ごとに食事前後に計量し、摂取カロリーと栄養素を計算した(図1)。食欲はVisual analogue scales for appetite (VAS)で評価した。朝夕食15分前に、生理食塩水に3  $\mu$ g/kg体重のグレリンを溶解し、5分以上かけて静脈内投与した。投与前観察期間、投与開始日、投与7日目、投与14日目、投与後観察期間に血液一般、血液生化学、下垂体ホルモン、甲状腺ホルモン、性ホルモン、カテコラミン、インスリン、レプチン、インタクトグレリン、デスアシルグレリンを測定し、心理テストとしてEDI(摂食行動)SDS(うつ状態)、STAY(不安度)を行った。

この臨床試験実施計画は東京女子医科大学倫理委員会にて了承され(平成17年12月、承認番号811)、被験者には臨床試験の目的を十分に説明し、自らの意思でこの治療に参加することを了承することを文書に作成した後に試験を施行した。

#### 研究結果

##### 1) 自覚症状

症例1、3、4はグレリン投与直後から胃のぜん動運動の亢進、腹部膨満感の改善を自覚し、ぜん動音を聴取し、食後

の胃のもたれも軽快した。また、症例1では食欲が亢進し、一気に食べることがあったが下痢は認められなかった。

#### 2) VAS

スコアの平均値では、症例1、3、4ではグレリンの投与後に空腹感が上昇し、満腹感や腹部膨満感が低下した。1では食べたい衝動も有意に増加した。これらの変化は一定でなく、前食事摂取量が増加した後の食事では、満腹感が改善せず、グレリンの効果を認めないこともあった。

#### 3) 食事摂取量

4例のグレリン投与中の平均食事摂取量は観察期間の110、101、113%、115%であった。ただし、効果は毎回認められるわけではなく、朝食の摂取量が増加すると、その後、空腹感が戻らず、次の昼食時の摂取量がむしろ減ることもあった。症例1の結果を示した(図2)

#### 4) 体重

グレリン投与開始時と14日目では4例とも体重に有意な変化を認めなかった。症例3では投与1週間は便秘が改善し、一旦、体重は低下し、その後、回復した。

#### 5) 検査所見

血液一般、血液生化学、内分泌検査では検査期間中、有意な変化を認めなかった。

#### 6) 心理テスト

症例1は他の患者とのトラブルがあり、入院中にSTAYの状態不安が増加したが、4例とも、EDIのDT(やせ願望)、BD(体型への不満)、MF(成熟恐怖)、B(過食)の変化は認められなかった。

#### 7) 有害事象

前例で、血圧低下や眠気などの既報の有害事象は認められなかった。症例1と3で体幹のホカホカ感と発汗を認めた。

#### 8) 本臨床試験後の経過

症例1と3は本試験での消化器症状の改善に伴う摂取量の増加を契機に、退院後に自力で体重をそれぞれ、6kg/10ヶ月、2kg/2ヶ月増加させた。症例4は退院したばかりである。

### 考察

本研究では、6年以上の病悩期間を有し、胃腸障害を訴える制限型症例を被験者とした。神経性食欲不振症における食欲不振にはやせに伴う胃腸障害も関与していると考えられる。症例1-3は、発病に至った心理的要因は改善されて社会参画しているが、消化器症状を訴えて摂取量を増やせず、BMIは13~15 kg/m<sup>2</sup>で、低体重による体力低下や無月経を認め、何らかの食欲改善薬が必要な状況であった。症例4は低体重による強迫症状が強く、自宅療養を続けていた。入院後、栄養状態の改善に伴い

強迫症状は軽快した。

健常人における臨床第1相試験ではグレリンは空腹度を上昇させ、摂取量を130%程度増加させている<sup>3)</sup>。さらに、胃蠕動運動<sup>4)</sup>や胃酸分泌の亢進作用<sup>5)</sup>も報告されている。本研究では、4症例中3例に空腹感、胃蠕動運動亢進の効果を認めた。ただし、朝食を通常より多く摂取したあとの昼食前は満腹感が残り、摂取量が減るという現象も見られ、その結果、摂取エネルギーの平均が約110%にとどまったと考えられる。本症患者および回復患者ではグレリンの5時間の点滴投与はVASに何ら影響を与えなかったとの報告があるが<sup>6)</sup>、本検討では症例2で全くグレリンに対する反応を認めなかった。

これまで、グレリン投与で体幹のホカホカ感、発汗、眠気、軽度の血圧低下が報告されている。症例1と3で体幹のホカホカ感と発汗が認められたが、被験者は不快感を訴えなかった。また、過食発作の誘発や精神症状の悪化も予測されたが、それらは認められなかった。むしろ、長年の腹部膨満感や食後の上腹部もたれ感などの消化器症状がグレリン投与後一時的に改善されて喜ばれた。1kgの体重を増加させるには7000~8000Kcalの余剰エネルギーが必要である。摂取量が10%程度増加したが、2週間の投与期間では有意な体重増加が得られないのは当然であると考えられる。臨床試験終了後退院してから症例1と3は自力で体重を増加させた。臨床試験での摂取量を増やすことができたという体験がその後の体重増加に寄与していると考えられる。

神経性食欲不振症患者の血中グレリン濃度の平均値は健常群に比べて上昇している<sup>3)</sup>、との報告があるが、血中のインタクトグレリンは迅速にdegradationを受けるため、申請者らはインタクトグレリンを測定したところ、神経性食欲不振症患者では上昇している症例や逆に低下している症例もあった<sup>7)</sup>。上昇例ではグレリン抵抗性状態にあると考えられ、低下例ではグレリン分泌細胞の萎縮があると推測される。本検討の3例の投与前のインタクトグレリン値は健常女性と同等であったことから、抵抗性状態や低下状態のいかんにかかわらず、末梢から薬理量のグレリンを投与することにより摂食亢進作用が得られる症例があることが明らかになった。

以上より、長期の病悩期間を有する神経性食欲不振症制限型症例において、グレリンは重篤な有害事象なく、食欲と摂取量を増加させることから、グレリンが本症の病態改善薬として利用させる可能性が示された。

## 健康危険情報

なし

### 参考文献

1. 堀田真理 内科医にできる摂食障害の診断と治療 三輪書店 2002
2. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5992-5.
3. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 4753-8.
4. Fujino K, Inui A, Asakawa A, Kihara N, Fujimura M, Fujimiya M. Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J Physiol.* 2003 550(Pt 1) 227-40.
5. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central

nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 280(3) 904-907.

6. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, Ghatei M, Porovic V. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 1491-1495.
7. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 5707-5712.

### 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 研究協力者

大和田 里奈、高野 加寿恵

(東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター)

芝崎 保 (日本医科大学 生体統御科学)

赤水 尚史 (京都大学医学部 探索医療センター)

寒川 賢治 (国立循環器病センター研究所)

図1 グレリン投与スケジュール

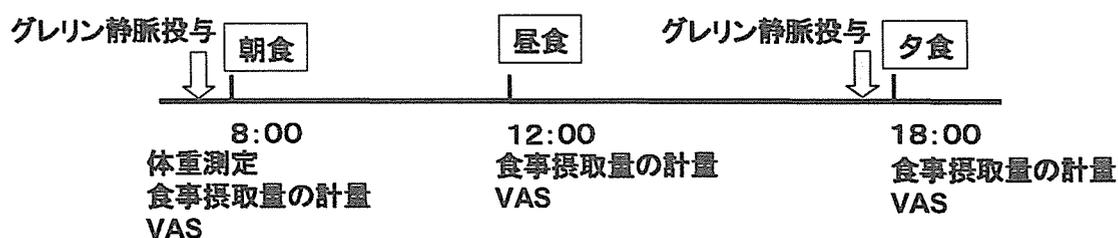


図2 症例1のグレリン臨床試験における摂取栄養素の変化

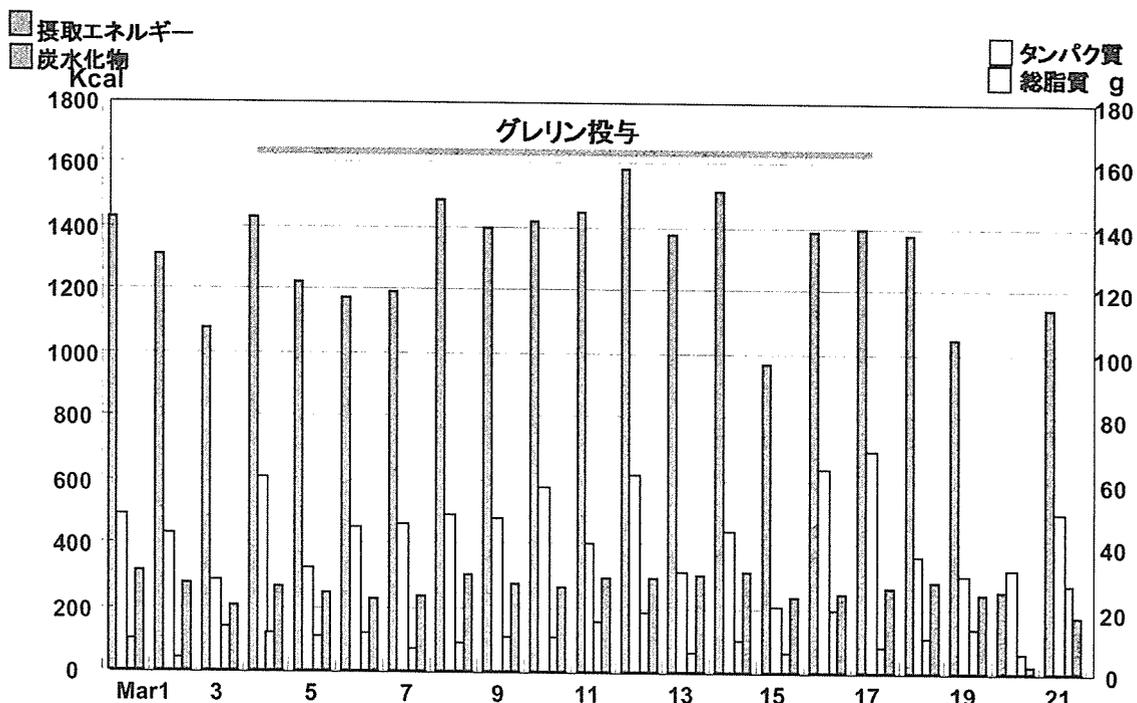


表1 被験者の臨床プロフィール

症例	1	2	3	4
病悩期間	12	6	8	15
健康時体重(BMI)	48 (18.5)	48 (19.5)	44.2 (18.1)	50 (21.0)
最低体重(BMI)	29 (11.2)	30 (12.2)	32 (13.11)	23 (9.70)
エントリー体重(BMI)	36 (13.9)	33 (13.4)	35.8 (14.7)	23 (9.70)
消化器系自覚症状	食後のもたれ 下痢	膨満感	膨満感 食後のもたれ	食後のもたれ

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

神経性食欲不振症のプライマリ・ケア用ガイドラインの作成

プライマリ・ケア用ガイドライン作成ワーキンググループ

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
瀧本 禎之	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
鈴木 眞理	政策研究大学院大学保健管理センター
大和田 里奈	東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター 内科
河合 啓介	九州大学大学院医学研究院心身医学
山田 祐	九州大学大学院医学研究院心身医学
権藤 元治	九州大学大学院医学研究院心身医学

はじめに

中枢性摂食異常症に関する調査研究班では、一般医が神経性食欲不振症患者の診療にあたり適切な対応を取ることが出来るように、本症の診療のガイドラインの作成作業を進めている。

今年度は、ワーキンググループを結成し、先行研究のレビュー、それぞれの臨床現場での経験、メンバー間のディスカッションに基づきガイドラインの試案を作成した。そして、その試案を基にして、班会議において班員全員で話し合いの場を持った。

以下で、ガイドライン試案の概略を示し、班会議当日の議論に関しても付記する。

ガイドライン試案の概略

「神経性食欲不振症プライマリ・ケア用ガイドライン試案」の目次を表1に示した。

本試案は、目次のページも含めて、A4で10ページから成っている。まず最初に、神経性食欲不振症を理解す

表1 ガイドライン試案目次

- I. 神経性食欲不振症とは
- II. プライマリ・ケアにおける対応のポイント
  - 1. 診断と鑑別診断
  - 2. 合併症の評価・治療・注意点
  - 3. 体重による身体活動度の制限
  - 4. 緊急入院の適応
  - 5. 専門医との連携
  - 6. 精神科への紹介の適応

る際の基本事項を説明した後、対応のポイントについて、順を追って説明してある。以下に、それぞれの内容について簡単にまとめる。

I. 神経性食欲不振症とは

この項では、まず、「主に10～20代の女性に発症する、強いやせ願望や肥満恐怖に基づく意図的なダイエットのために、極度のやせを来す病気である」という本疾患の基本的特徴を説明した。そしてそれに引き続き、摂食に関わる行動面の障害が病態理解の要であることや、自己評価や思春期・青年期のストレスへの対処の問題にふれ、多方面からの包括的な対応が必要であることを述べている。

II-1. 診断と鑑別診断

この項では、まず、現在広く用いられているアメリカ精神医学会の診断基準であるDSM-IVを転載し、各項目の解説を行い、それに基づいて診断を進める手順と留意点に関して具体的に説明した。そして、それに引き続いて、るいそうを来し得る身体疾患、精神疾患それぞれの鑑別診断について解説した。

II-2. 合併症の評価・治療・注意点

ここでは、生命予後の観点からも留意する必要があるさまざまな身体的合併症について、その評価のポイント（外来でのそれぞれの合併症の頻度、病気の発見や経過を見るのに重要な臓器別身体所見）、生命に関わる合併症とその評価の際の注意点、合併症の治療及びその他の治療上の注意点に分けて解説した。

### II-3. 体重による身体活動度の制限

本ガイドラインは重症度に応じた適切な助言、指導を容易にするために使用されることを目的としていることから、この項は最も有用性が高い内容の一つである。したがって、体重によって身体活動度を制限する目安を解説してある。具体的には、標準体重に対するパーセンテージを概ね5%毎に区切って、それぞれの区分における身体状況の特徴と、身体活動度に関して必要な制限の内容(入院による栄養療法、制限つき就労就学、低活動度の体育や海外研修、高活動度の体育・競技スポーツ、危険作業)を、具体的に記載した。

### II-4. 緊急入院の適応

神経性食欲不振症の死亡率が他の精神疾患と比較しても高い事実と言及した後、これまでに明確な基準が報告されていない緊急入院の適応について、BMIの値、受診前1ヶ月間の体重減少の速度、意識や運動の障害といった3点から、具体的にまとめた。

### II-5. 専門医との連携

心療内科・内科の専門医にコンサルテーションを受けることが望ましい場合について、体重の改善が思わしくない場合、嘔吐や下剤乱用による検査異常が持続する場合、飢餓症候群の対応に苦慮する場合といった3点から、具体的にまとめた。

### II-6. 精神科への紹介の適応

精神科に紹介することが望ましい場合について、パーソナリティ障害(繰り返す自傷行為、自殺願望、情緒不安定、万引きや性的逸脱などの特徴を持つ)の合併のためと、精神疾患(大うつ病、社会不安障害)の合併のための2つに分けて解説した。

## 班会議での議論内容

班会議(平成18年12月6日)で議論になった点を以下にまとめる。

#### ・診断基準

診断基準に関しては、本研究班の前身である「神経性食思不振症調査研究班」で作成した本邦における診断基準を採用する方がよいという意見が多く出された。その一つの理由として、日本人は欧米人と比較して小柄な人が多いことから、体重の基準を理想体重の85%とするDSM-IVよりも、80%とした上記基準の方が望ましいという意見

が述べられた。その一方で、DSM-IVが世界的に広く用いられている事実も無視できず、全面に出すのは上記班会議の基準としても、DSM-IVの診断基準も併記した方がよいという意見も認められた。

#### ・解説の詳しさや量

複数の班員から、本ガイドラインの解説は詳しすぎるという意見が出された。具体的には、この内容だと、摂食障害の専門家にも十分に役に立つレベルになっており、一般医にとっては難しすぎるという意見であった。

#### ・その他

精神科への紹介に関しては、解離性同一性障害などに関しても記載してはどうかという意見があったが、上記の「詳しすぎる」という意見を踏まえて、それは含めなくてもよいのではないかという意見の方が多かった。

また、II-2と3の順番を入れ替えた方が分かりやすいという指摘があった。

## まとめ

以上、今年度作成した「神経性食欲不振症プライマリ・ケア用ガイドライン試案」の概略と、それを基にして班会議で話し合われた内容のポイントを整理した。

今後は、以上の議論をふまえて、診断基準としては「神経性食思不振症調査研究班」作成の基準を採用するとともに、一般医にとって必要最小限の内容だけに絞り込み、量的には当初の試案の3分の1~4分の1程度にまとめることを目指す予定である。

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Hironobu Yoshimatsu	Disruption of the diurnal feeding rhythm in histamine H <sub>1</sub> receptor knockout mice induces mature-onset obesity	Chiharu Kubo Tomifusa Kuboki	International Congress Series 1287 Psychosomatic Medicine	Elsevier		2006	246-250
Perboni S, Mantovani G, Inui A:	Leptin and des-acyl ghrelin: Their role in physiological body weight regulation and in the pathological state.	Mantovani G, Anker SD, Inui A, Morley JE, Fanelli FR, Scovola D, Schuster MW, Yeh SS.	Cachexia and Wasting. Fat Loss and Cachexia in Medicine	Springer-Verlag		2006	247-259

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
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.	140(1-2)	94-100	2006
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	48	51-57	2006
Masaki T, Yoshimatsu H.	The hypothalamic H1 receptor: a novel therapeutic target for disrupting diurnal feeding rhythm and obesity.	Trends Pharmacol Sci.	27	279-284	2006
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.	1081	19-27	2006
Yoshimatsu H.	The neuronal histamine H(1) and pro-opiomelanocortin-melanocortin 4 receptors: independent regulation of food intake and energy expenditure.	Peptides	27	326-332	2006
吉松 博信	摂食障害をめぐる最近の話題 神経ヒスタミンと摂食障害	PharmaMedica	24	15-22	2006
吉松 博信	メタボリックシンドロームの基礎 摂食調節のメカニズム	最新医学 6 月増刊号	61	1248-1262	2006
吉松 博信	特集: 肥満症 - 中枢制御とその分子メカニズム 神経ヒスタミンとエネルギー代謝調節	内分泌・糖尿病科	22	483-492	2006

正木 孝幸、吉松 博信	特集:肥満症—中枢制御とその分子メカニズム AMPキナーゼの糖脂質代謝, 食行動調節における役割	内分泌・糖尿病科	22	531-534	2006
花田 礼子、吉松 博信、児島 将康	特集:肥満症—中枢制御とその分子メカニズム 新しい摂食調節物質ニューロメジンU	内分泌・糖尿病科	22	516-522	2006
正木 孝幸、吉松 博信	見る脂質のページ 「ヒスタミンH1受容体欠損マウス-成熟後過食肥満マウス」	The Lipid	17	296-300	2006
樋口 恵子、吉松 博信	特集:空腹感と低血糖 Q&A 空腹感 肥満症における満腹感の異常とは?	肥満と糖尿病	5	714-715	2006
Mano-Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Yamauchi N, Shuro 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(9)	4093-4103	2006
大島 久幸、芝崎 保	CRF ニューロン系と摂食障害	PharmMedica	24(3)	11-14	2006
Kojima M, Kangawa K. Drug insight:	The functions of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone.	Nat Clin Pract Endocrinol Metab	2(2)	80-88	2006
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)	3485-3488	2006
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)	1149-1154	2006
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)	L971-977	2006
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
Hosoda H, Kojima M, Kangawa K.	Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin.	J Pharmacol Sci	100(5)	398-410	2006

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)	705-706	2006
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)	231-238	2006
Nagaya N, Kojima M, Kangawa K.	Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia.	Intern Med	45(3)	127-134	2006
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)	1333-1342	2006
児島将康	ニューロメジン U	内分泌・糖尿病科	22(4)	379-387	2006
森健二、宮里幹也、児島将康、寒川賢治	新規生理活性ペプチドであるニューロメジン S の同定と機能解析	内分泌・糖尿病科	22(4)	388-393	2006
細田洋司、森健二、児島将康、寒川賢治	グレリンとニューロメジン U、S -新規生理活性ペプチドと摂食調節-	最新医学	61, 3月 増刊号	178-189	2006
児島将康	ニューロメジン U	Clinical Neuroscience	24(8)	884-886	2006
児島将康	グレリンとはなにか	麻酔科診療ブランク フェイス	20	244-245	2006
児島将康	どうしておなかかへるのかな? グレリンの不思議	ミクروسコピア	23(2)	9-14	2006
井田隆徳、児島将康	ニューロメジン U とニューロメジン S	Bio Clinica	21(13)	31-35	2006
佐藤貴弘、児島将康	グレリンの代謝調節作用と循環調節作用	臨床高血圧	12(4)	16-31	2006
Sakurai T.	Neural Circuit of Orexin (Hypocretin): Maintaining Sleep and Wakefulness	Nat. Rev. Neurosci.	8	171-181	2007
Kitamura Y, Tanaka H, Motoike T, Ishii M, Williams SC, Yanagisawa M, Sakurai T.	Distribution of neuropeptide W immunoreactivity and mRNA in adult rat brain.	Brain Res.	1093(1)	123-134	2006

Takayasu S, Sakurai T, Iwasaki S, Teranishi H, Yamanaka A, Williams SC, Iguchi H, Kawasawa YI, Ikeda Y, Sakakibara I, Ohno K, Ioka RX, Murakami S, Dohmae N, Xie J, Suda T, Motoike T, Ohuchi T, Yanagisawa M, Sakai J.	A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice.	103(19)	7438-7443	2006
Xie X, Crowder TL, Yamanaka A, Moraity SR, Lewinter RD, Sakurai T, Kilduff TS. Sakurai T.	GABAB receptor-mediated modulation of hypocretin/orexin neurons in mouse hypothalamus.	574(Pt 2)	399-414	2006
Fujiki N, Yoshida Y, Zhang S, Sakurai T, Yanagisawa M, Nishino S.	Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy homeostasis.	5(3)	313-325	2006
Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K, Sakurai T.	Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models.	27(9)	2326-2331	2006
Mochizuki T, Klerman EB, Sakurai T, Scammell TE.	Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner.	96(1)	284-298	2006
Nakamachi T, Matsuda K, Maruyama K, Miura T, Uchiyama M, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S.	Elevated body temperature during sleep in orexin knockout mice.	291(3)	R533-540	2006
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.	Regulation by orexin of feeding behaviour and locomotor activity in the goldfish.	18(4)	290-297	2006
Zhang W, Sakurai T, Fukuda Y, Kuwaki T.	Des-acyl Ghrelin Induces Food Intake by a Mechanism Independent of the Growth Hormone Secretagogue Receptor.	147(5)	2306-2314	2006
Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, Narita M, Khotib J, Miyatake M, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakamachi T, Shioda S, Suzuki T.	Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice.	290(6)	R1654-1663	2006
	Direct involvement of orexergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine.	26(2)	398-405	2006

J. Park, S. S. Choe, A. H. Choi, K. H. Kim, M. J. Yoon, N. Houstis, E. D. Rogen, T. Suganami, Y. Ogawa, J. B. Kim.	Increase in glucose-6-phosphate dehydrogenase in adipocytes stimulates oxidative stress and inflammatory signal.	Diabetes	55	2939-2949	2006
Y. Kamei, T. Suganami, T. Kohda, F. Ishino, K. Yasuda, S. Miura, O. Ezaki, Y. Ogawa	Peg1/Mest in obese adipose tissue is expressed from the paternal allele in an isoform-specific manner.	FEBS Lett.			in press
L. Miyamoto, T. Toyoda, T. Hayashi, S. Yonemitsu, M. Nakano, S. Tanaka, K. Ebihara, H. Masuzaki, K. Hosoda, Y. Ogawa, G. Inoue, T. Fushiki, K. Nakao.	Effect of acute activation of 5'-AMP-activated protein kinase on glycogen regulation in isolated rat skeletal muscle.	J. Appl. Physiol.			in press
Tomita T, Masuzaki H, Iwakura H, Fujikura J, Noguchi M, Tanaka T, Ebihara K, Kawamura J, Komoto I, Kawaguchi Y, Fujimoto K, Doi R, Shimada Y, Hosoda K, Imamura M, Nakao K.	Expression of the gene for a membrane-bound fatty acid receptor in the pancreas and islet cell tumours in humans: evidence for GPR40 expression in pancreatic beta cells and implications for insulin secretion.	Diabetologia.	49(5)	962-968	2006
Ebihara K, Kusakabe T, Hirata M, Masuzaki H, Miyanaga F, Kobayashi N, Tanaka T, Chusho H, Miyazawa T, Hayashi T, Hosoda K, Ogawa Y, DePaoli AM, Fukushima M, Nakao K.	Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in patients with generalized lipodystrophy.	J Clin Endocrinol Metab.	92(2)	532-541	2007
Hsiao SH, Chung HH, Inui A, Tong YC, Cheng JT	Inhibitory effect of 5-hydroxytryptamine on hyperphagia in mice with genetic overexpression of neuropeptide Y.	Neurosci Lett	394(3)	256-258	2006
Yasuhara D, Kojima S, Naruo T, Inui A	Relationship between pretreatment laboratory-measured episodes of reactive hypoglycemia and short-term weight restoration in anorexia nervosa: A preliminary study.	Psychoneuroendo crinology	31(4)	452-458	2006
Inoue H, Ogawa W, Asakawa A, Okamoto Y, Nishizawa A, Matsumoto M, Teshigawara K, Matsuki Y, Watanabe E, Hiramatsu R, Notohara K, Katayose K, Okamura H, Kahn CR, Noda T, Takeda K, Akira S, Inui A, Kasuga M	Role of hepatic STAT3 in brain-insulin action on hepatic glucose production.	Cell Metab	3(4)	267-275	2006
Perboni S, Inui A	Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides.	Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci	361(14 71)	1281-1289	2006