

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 17～19 年度

総合研究報告書

主任研究者 芝 崎 保

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I.	総合研究報告	
	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.	研究成果一覧表	9
	書 籍	11
	論 文	13
	学会発表リスト	23
III.	研究者名簿	33

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

中枢性摂食異常症に関する調査研究

主任研究者名	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
分担研究者名	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 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 准教授
	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	金沢大学大学院医学系研究科分子神経科学・統合生理学 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 我が国の中枢性摂食異常症の患者数は増加すると共に発症の低年齢化が進んでいる。このような背景をもとに本研究の目的は中枢性摂食異常症の病因、病態を解明することにより、本症の有効な治療および予防法を開発することである。このため、分子生物学的、発生工学的基礎研究による中枢性摂食・エネルギー代謝調節機構と本症の病因、病態の解明のための基礎的・臨床的研究、さらに神経性食欲不振症の治療開発研究を行った。具体的には、摂食抑制作用を有する新規ペプチドのニューロメジン S の発見、視床下部の摂食調節ニューロンの機能、前頭前野、分界条床核、外側中核の中枢性摂食異常症の病態における関与様式、摂取エネルギーの変化に伴う脂肪細胞因子の役割、神経性食欲不振症の無月経の機序等の解明、神経性食欲不振症の病態に関与する心理因子や摂食調節物質、治療中の体組成の変化、神経性食欲不振症に合併する骨粗鬆症や催不整脈性等の病態の解析を行い、その詳細を明らかにした。治療法の開発に関する研究では、グレリンの神経性食欲不振症における臨床試験を行い同物質の病態改善効果を明らかにした。さらに、神経性食欲不振症の家族のための心理教育プログラム用の DVD や、一般医のための神経性食欲不振症の重症度に応じたプライマリケアのガイドラインを完成させた。

研究目的

我が国の中枢性摂食異常症の患者数は増加し、発症の低年齢化も進んでおり、本症の有効な治療法や予防法の開発が望まれる。本研究の目的は中枢性摂食異常症の病因、病態を解明し、その成果に基づく有効な治療及び予防法を開発することである。このために中枢性摂食調節機構と本症の病因、病態に関与する生物学的因子の解明と、本症の治療法の開発研究を行う。

研究方法

基礎的研究として、摂食調節物質およびその受容体の遺伝子改変動物の作成等を行い、中枢性摂食・エネルギー代謝調節機構の解析と中枢性摂食異常症の病態に関

する解析を行った。臨床的研究として、神経性食欲不振症の病態の解析を行った。治療法の開発研究として、摂食促進物質であるグレリンの神経性食欲不振症での臨床試験、疾患の理解と治療への参加支援を目的に神経性食欲不振症の家族用の心理教育プログラムの DVD の作製、一般医向けの神経性食欲不振症のプライマリケアのガイドラインの作成を行った。

（倫理面への配慮）

患者を対象とした臨床的、疫学的研究は、患者に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。

研究結果

1) 中枢性摂食調節機構に関する基礎的研究

＜新規ペプチドの発見＞摂食抑制ペプチドであるニューロメジン U の受容体の新たなリガンドとして36アミノ酸残基からなり強力な摂食抑制作用を有するニューロメジン S が発見され、中枢性摂食調節機構の解析がさらに進展した。このペプチドの摂食抑制機序には α -MSH 及び CRF が関与していること、特に視床下部での発現が著しいことから、中枢性摂食異常症の病態との関連に興味を持たれる。(寒川)

＜摂食促進因子グレリンに関する検討＞視床下部グレリン発現は胃でのそれと異なり絶食により抑制されることを明らかにした。グレリン欠損マウスでは摂食、体重、行動に変化は認められなかったが、血圧不安定、体温維持機構の異常、血圧・体温の日内リズムの異常、消化管運動の低下など、自律神経系の異常が明らかになった。摂食、エネルギー代謝調節機構においてはグレリンの欠損に対し代償機構が働いたために有意な表現型が認められなかったと推測される。中枢性摂食異常症の自律神経系異常とグレリンとの関連性の有無についての解析が必要であると考えられる。(児島)

＜デスアシルグレリンに関する検討＞デスアシルグレリンのラット脳室内、静脈内投与の摂食行動、消化管運動への影響を検討した。(乾)

＜摂食調節視床下部ニューロンの活動調節機構＞摂食制御に重要な役割を担っている視床下部のオレキシン神経、NPY 神経、POMC 神経のレプチンによる活動制御機構をスライスパッチクランプ法を用いて解析し、レプチンがオレキシン神経と NPY 神経に JAK2 及び 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 及び MAPKK の活性化を介して非選択的のカチオンチャネルを活性化することにより興奮を引き起こすことを明らかにした。さらにレプチンの STAT3 の活性化を介した慢性作用と、STAT3 に非依存的な急性の摂食抑制機構が働いている可能性を示した。(桜井)

＜レプチンの作用機構に関する解析＞白色脂肪細胞で産生分泌されるレプチンは視床下部に作用し摂食行動を抑制する。ヒト脂肪萎縮症における解析にてヒトでのレプチンの食欲、体重制御作用を明らかにした。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の機序を解明することは重要である。高脂肪食により誘導される視床下部レプチン抵抗性は骨格筋 AMP キナーゼ活性減弱と相関すること、メラノコルチン 4 型受容体の活性化がレプチン抵抗性を解除することを明らかにし、レプチン作用の詳細

がさらに解明された。(中尾)

＜PTHrP の摂食抑制作用＞PTHrP の末梢投与が迷走神経を介して摂食の抑制及び胃排泄能の抑制をもたらすことをラット、マウスを用いて明らかにした。さらに PTHrP 連続投与は体重減少ももたらし、悪液質の病態に関わるものと考えられた。(乾)

2) 中枢性摂食異常症の病態に関する基礎的研究

＜中枢性摂食異常症が女性に多い生物学的機序＞神経性食欲不振症の殆どが女性に発症する生物学的機序は不明である。そこで、本症の発症病態に強く関与していると考えられている corticotropin-releasing factor (CRF) の視床下部室傍核と扁桃体中心核におけるストレスに対する遺伝子発現の反応を発情前期と発情後期の雌ラットにおいて比較検討した。血中エストロゲン値の高い発情前期が発情後期よりも高い視床下部室傍核の CRF 遺伝子発現がフットショックと心理ストレスにおいて認められた。扁桃体中心核の CRF 遺伝子発現においても同様な傾向が見られたことから、エストロゲンが CRF のストレスに対する反応を増強することにより本症が女性に多く発症すると推測される。(芝崎)

＜CRF の神経性食欲不振症における病態への関与様式＞摂食抑制作用を示す CRF の過剰分泌が神経性食欲不振症の発症・病態に関与していると考えられており、CRF の受容体拮抗薬は本症の治療薬になりうる可能性を有する。そこでストレスによる摂食抑制への中枢神経系内に分布する CRF 受容体の関与様式を明らかにするために、CRF 受容体サブタイプの特異的拮抗薬をラット脳内に局注し、ストレス下の摂食行動の変化を解析した。その結果、分界条核と外側中核の CRF2 型受容体が拘束ストレスによる摂食抑制に関与していることを明らかにした。(芝崎)

＜神経性食欲不振症の無月経の生じる機序＞下垂体 ACTH 分泌細胞にウロコルチン 2 (Ucn2) が発現し、傍分泌的に LH、FSH 分泌細胞に作用してそれらの合成・分泌を抑制することを明らかにした。Ucn2 は CRF により発現・分泌が増すことから、CRF の過剰分泌が存在する神経性食欲不振症では、視床下部レベルでの CRF による GnRH ニューロンへの抑制作用に加え下垂体レベルで Ucn2 が性腺抑制作用をもたらす可能性が示された。(芝崎)

＜中枢性摂食異常症と infralimbic cortex 機能との関連＞中枢性摂食異常症の発症及び進展には視床下部に加えて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 infralimbic cortex は視床下部や自律神経を介して摂食行動や認知機能の異常に関与している可能性が指摘されている。infralimbic cortex の中枢性

摂食異常症での病態生理学的意義を明らかにするためにラットの同部の破壊実験を行い、infralimbic cortex の食行動、体重、体温、一般行動量の調節、ストレス誘発すくみ行動反応や摂食抑制反応機序への関与の可能性を明らかにした。また同部の破壊が視床下部神経ヒスタミン含量を減らすこと、同部へのオレキシン A 及び B の投与が食行動を誘導することを明らかにした。さらに同部の破壊は痛覚ストレス、情動ストレス、拘束ストレス、飢餓ストレスにより生じる食行動抑制反応を減弱させること、痛覚及び情動ストレスによる条件づけ行動としてのすくみ行動も減弱させることを明らかにした。従って infralimbic cortex はストレス情報処理及びストレスによる食行動反応の調節に深く関与していることが示され、中枢性摂食異常症の病態と infralimbic cortex の機能との関連性が示唆された。(吉松)

<摂取カロリーの変化に伴う生体反応に関与する因子の解明>カロリー制限においてマウスの内臓脂肪に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。同遺伝子 X の mRNA はカロリー制限で増加し、肥満で減少すること、遺伝子 X が脂肪細胞肥大化抑制作用を有すること、またカロリー制限により骨格筋において発現が誘導されるフォークヘッド型転写因子 FOXO1 が骨格筋萎縮に関与していることを明らかにした。これらの因子のさらなる解析は中枢性摂食異常のダイエットや過食により誘導される骨格筋や脂肪組織の病態の解明に役立つと考えられる。(小川)

3) 中枢性摂食異常症の病態に関する臨床的研究

<神経性食欲不振症の心機能>神経性食欲不振症では催不整脈性が存在し、突然死の原因になっている可能性が示唆されているため、心機能の評価目的で 24 時間ホルター心電図解析を行った。本症患者では健常者と比較し QT variability index の増加と、日内変動の消失が認められ、不整脈リスクとの関連が示された。24 時間血圧測定でも、日中、夜間を通して平均血圧の低下が示された。(熊野)

<オベスタチンに関する検討>グレリンと同一遺伝子より生成されるオベスタチンの神経性食欲不振症(AN)、肥満者の血中濃度を解析した。AN 群の血中オベスタチン濃度は健常者群に比べ高値を示し、糖負荷後の濃度の低下はグレリン濃度と同様に遷延した。肥満者の血中オベスタチン濃度は低値を示し、血中オベスタチン濃度が体重により変化することは同ペプチドが生体のエネルギー代謝に関与している可能性を示唆するものである。(乾)

<摂食に影響を与える因子>神経性食欲不振症患者

の摂取カロリーは心理因子に左右され、末梢液性因子との間には関連性は認められなかった。健常女性での催眠誘発の満腹イメージは末梢摂食調節因子濃度に変化をもたらさなかった。(久保)

<神経性食欲不振症の入院治療中の体組成の変化>本症患者の治療経過中の摂取エネルギー量の体重増加と体組成変化に与える影響を検討した。治療開始時の body mass index が低い程、体重増加に占める除脂肪体重の増加の割合が高いことが明らかになった。従って本症の治療において除脂肪体重の低下が進んでいる入院初期と、脂肪量の増加する割合の高い入院後期の栄養療法の検討の必要性が示唆された。(久保)

<神経性食欲不振症に合併する骨粗鬆症の病態の解析>神経性食欲不振症の合併症である骨粗鬆症の病態の詳細を明らかにするために破骨細胞への分化を促進する receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) と破骨細胞の分化を抑制する osteoprotegerin 等の血中濃度の解析を行った。本症では両者の血中濃度が上昇しており、亢進している骨吸収に対し、代償性に osteoprotegerin が増加していると考えられた。(鈴木)

4) 中枢性摂食異常症の治療法の開発研究

<グレリンの機能性摂食不振患者での臨床試験>機能性摂食不振症例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 月に機能性胃症症例 6 例で試験終了した。その解析の結果、主要エンドポイントである一日摂食量はグレリンにより増加傾向を示した。副次エンドポイントでは、Visual Analogue Scale による空腹度がグレリン投与直後に有意に上昇し、体重の変動はなかったが体脂肪率の減少傾向と除脂肪率の増加傾向が認められた。重篤な有害事象は認められなかった。以上より、グレリンの安全性と食欲亢進作用が示された。今後、食欲不振に対するグレリンの臨床応用の更なる検討が必要とされる。(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 5 例の入院本症制限型症例に臨床試験を行った。3 μ g/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。5 例中 4 例でグレリン投与後の胃蠕動運動の亢進、腹部膨満感や便秘の改善、VAS による空腹感の一過性増加を認めた。5 例の摂食量は 8-36% 増加し、三大栄養素の全ての摂取が有意に増加した。5 例で血中

栄養マーカーの改善が認められた。重篤な有害事象は無く、心理テストでもやせ願望、体型への不満、成熟恐怖、過食等の変化も認められなかった。退院後の体重は2例において6kg、1例で3kg、1例で1.6kgとそれぞれ自力による増加が認められ、1例は退院時の体重が維持されていた。社会活動の向上、月経再来もそれぞれ1例ずつ認められた。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た。(鈴木、芝崎、寒川)

＜神経性食欲不振症患者家族に対する心理教育のためのDVD作成＞神経性食欲不振症の治療には家族が疾患を正しく理解することと有効な協力が不可欠であるため、情報提供を中心とした短期間の集団家族心理教育(家族教室)を継続実施し、その有効性を確認してきた。そこで、家族教室に参加が困難な家族を対象にしての心理教育ツールとして同家族教室の内容をまとめたDVDを作成した。内容は疾患の理解、家族の対処指針、治療法であり、DVDを視聴した家族へのアンケート調査で、手軽に複数の家族メンバーで同時に視聴し、話し合うことが出来るとの意見が多く得られた。個別例への対応が出来ないという限界もあるが、DVDは家族の心理教育のための有益なツールの一つになり得ると考えられる。(鈴木)

＜一般医のための重症度に応じたプライマリケアの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かつ速やかに対応できるためのガイドラインは国内外で見あたらない。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プライマリケアのガイドラインの作成に昨年度より取り組み、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したガイドラインが完成した。今後は多くの一般医に利用されるべく、普及に努めていく。(主任・分担研究者全員)

考察

1) 達成度について

[中枢性摂食調節機構及び中枢性摂食異常症の病因・病態に関する基礎的研究]

この3年間の各基礎研究分担研究者が掲げてきた研究目標はほぼ達成されたと考えられる。摂食抑制作用を有する新規ペプチド、ニューロロメジンSが発見されると共に、既知の摂食調節・ストレス関連ペプチド及びそれらのレセプターの中枢性摂食・ストレス反応調節機構における機能の詳細がさらに明らかにされた。

グレリンが神経性食欲不振症の病態改善薬になり得るといふ成果が示されたことは、本症の病因・病態に関する生

物学的因子の解明から本症の新しい治療法の開発を目指すという本研究班の目的に沿ったものであり、評価に値すると考えられる。

[中枢性摂食異常症の病因・病態に関する臨床的研究]

神経性食欲不振症における摂食行動の規定因子の解析、本症の合併症であり後遺症でもある骨粗鬆症の病態の解析、心機能の解析は目標通り遂行された。

[神経性食欲不振症の治療法の開発研究]

この開発研究は以下の目標が達成された。グレリンによる神経性食欲不振症の治療法の開発のための臨床試験は実施された。神経性食欲不振症患者の家族の心理教育プログラムの確立も、家族教室を継続的に行う中で家族の要望に沿った内容のDVDを作成したことで達成できた。一般医のための神経性食欲不振症患者の重症度に応じたプライマリケアのガイドラインも完成した。

神経性食欲不振症の合併症である骨粗鬆症のより有効な治療法の確立は継続研究中であり、さらなる期間を要する。中枢性摂食異常症の予防法の開発に関しては次期調査研究班に委ねる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

[中枢性摂食調節機構の解明]

新たな摂食調節物質の発見も含め、各分担研究者による中枢性摂食・エネルギー代謝調節機構に関する研究成果は最先端のものであり、国際的にも高い学術的評価を受けている。

[中枢性摂食異常症の病態に関する研究]

基礎的研究では、視床下部レベルでの研究に本症の病因・病態に関与している可能性の強い *infralimbic cortex*、分界条床核、外側中核等も研究対象として新たに加わり、発展が見られた。

[神経性食欲不振症の治療法の開発]

中枢性摂食調節機構の基盤研究と病態研究の統合結果がグレリンの臨床試験に発展し、さらにグレリンが神経性食欲不振症の病態改善をもたらしたという結果は、グレリンによる治療法開発につながり、医療上意義のあることである。

神経性食欲不振症の家族ための心理教育プログラム用のツールが作製されたことは、家族の本症の理解と治療への参加を勧める上で重要である。

神経性食欲不振症の重症度に応じたプライマリケアのガイドラインは国内外に見当たらず、本研究班でそれが作成されたことは、本症の約7割の患者が最初に受診する一般

医が本症に対し速やかに適切な対応を図ることが可能になり、本症の専門医が少ない現状では社会的にも極めて意義のあることである。

3) 今後の展望について

治療薬として確立すべく、グレリンの神経性食欲不振症での臨床試験をさらに続ける。家族の心理教育プログラム用のDVDの普及と、患者家族からのフィードバックを生かしつつ続編の作成を行っていき、家族が治療に参加できる環境の構築をさらに進める。神経性食欲不振症のプライマリケアのガイドラインをホームページ等を利用して普及させる。中枢性摂食調節機構解明のための基盤的研究を続ける中で、グレリンに次ぐ新しい治療薬の開発が生まれる可能性がある。

4) 研究内容の効率性について

中枢性摂食調節機構の基盤研究から新しい治療法の開発に到るには長い時間を要するが、この3年間と前研究班の3年間の基盤研究の成果が蓄積しており、グレリンの臨床試験が達成できた。プライマリケアのガイドラインの作成、家族のための心理教育プログラム用のDVDの作製等も蓄積されていた経験やエビデンスを基に効率良く行われた。総じて基礎的研究と臨床的研究は効率よく進行したと考えられる。

結論

本調査研究班の3年間の主な成果は以下の如くである。
①中枢性摂食調節機構の解明では新規摂食抑制ペプチドであるニューメジンSの発見を始めとし、摂食調節物質の作用機序、それらの物質の作用する脳局所の働きの詳細がさらに明らかになった。治療開発研究では、②グレリンの神経性食欲不振症での臨床試験が行われ、グレリンが治療薬になり得る可能性が示された。③神経性食欲不振症の家族のための心理教育プログラム用のDVDが作製された。④一般医のための神経性食欲不振症の重症度に応じたプライマリケアのガイドラインが作成された。

研究発表

以下は主なものに限り掲載したので、詳細は次章の研究成果一覧表を参照してください。

1) 国内

論文発表	81件
学会発表	136件

そのうち主なもの

論文発表

1. 芝崎 保 中枢性摂食異常症 別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ 1. 8-11. 2006
2. 熊野宏昭、瀧本禎之、鈴木眞理、大和田里奈、河合啓介、山田祐、権藤元治、芝崎保 重症度に応じた(摂食障害)プライマリケアのガイドライン メディカル・サイエンス・ダイジェスト 33. 1124-1127. 2007
3. 鈴木(堀田)眞理 神経性食欲不振症における骨粗鬆症と低身長 ホルモンと臨床 54. 39-46. 2006
4. 桜井 武 オレキシンと摂食障害 Pharma Medica 24. 23-27. 2006
5. 雨宮直子、瀧井正人、久保千春 120. 神経性食思不振症 総合臨床 増刊 56. 865-872. 2007
6. 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. 31-35. 2006

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背側縫線核、境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
2. 鈴木(堀田)眞理 教育セミナーⅧ 摂食障害の身体管理と合併症 第3回日本摂食障害学会 2007 京都
3. 桜井 武 オレキシン 第31回比較内分泌学会シンポジウム 2006 東京
4. 寒川賢治 新規ペプチドホルモンの探索・発見から臨床応用へ 第166回生命科学フォーラム 2007 東京
5. 河合啓介、久保千春 摂食障害の身体管理と合併症 第2回日本摂食障害学会 2006 東京
6. 乾 明夫 心身医学における研究と診療の最先端:グレリンファミリーペプチドによる食欲・消化管運動調節 第48回日本心身医学会総会 2007 福岡

2) 海外

論文発表	115件
学会発表	39件

そのうち主なもの

論文発表

1. Ohwada R, Hotta M, Sato K, Shibasaki T, Takano K. The relationship between serum levels of estradiol and osteoprotegerin in patients with anorexia nervosa. *Endocr J* 54. 953-959. 2007
2. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 39. 598-601. 2006
3. Ida T, Mori K, Miyazato M, Egi Y, Abe S, Nakahara K, Nishihara M, Kangawa K, Murakami N. Neuromedin S is a novel anorexigenic hormone. *Endocrinology* 146. 4217-4223. 2005
4. 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
5. Akamizu T, Kangawa K Emerging results of anticatabolic therapy with ghrelin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10. 278-283. 2007
6. Inui A Acyl and desacyl ghrelin in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 30. 115 2005
7. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 100. 398-410. 2006
8. 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
9. Sakurai T Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 5. 313-325. 2006
10. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T Bulimia nervosa and abnormal cardiac repolarization. *J Psychosom Res* 60. 105-107. 2006
11. Yoshida NM, Yoshiuchi K, Kumano H, Sasaki T, Kuboki T Changes in heart rate with refeeding in anorexia nervosa: a pilot study. *J Psychosom Res* 61. 571-575. 2006
12. Fujiki N, Yoshida Y, Zhang S, Sakurai T, Yanagisawa M, Nishino S Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models. *Peptides* 27. 2326-2331. 2006
13. Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K, Sakurai T Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J Neurophysiol* 96. 284-298. 2006
14. Hori Y, Kageyama H, Guan J L, Kohno D, Yada T, Takenoya F, Nonaka N, Kangawa K, Shioda S, Yoshida T Synaptic interaction between ghrelin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept* 145. 122-127. 2008
15. Hosoda H, Kangawa K The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regul Pept* 146. 12-18. 2008
16. Yasui A, Nishizawa H, Okuno Y, Morita K, Kobayashi H, Kawai K, Matsuda M, Kishida K, Kihara S, Kamei Y, Ogawa Y, Funahashi T, Shimomura I Foxo1 represses expression of musclin, a skeletal muscle-derived secretory factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 364. 358-365. 2007
17. Akamizu T, Kangawa K Translational research on the clinical applications of ghrelin. *Endocr J* 53. 585-591. 2006
18. Mondal M S, Date Y, Yamaguchi H, Toshinai K, Tsuruta T, Kangawa K, Nakazato M Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept* 126. 55-59. 2005

学会発表

1. Ohata H, Shibasaki T Corticotropin-releasing factor receptor 2 in the lateral septum and bed nucleus of the stria terminalis mediates stress-induced inhibition of food intake in rats. The Endocrine Society's 89th Annual Meeting 2007 Toronto, Canada
2. Hotta M, Ohwada R, Sato K, Takano K, Shibasaki

T Vitamin K2 or Vitamin D3 can prevent spinal bone mineral density in severely emaciated anorexia nervosa patients. The Endocrine Society's 87th Annual Meeting 2005 San Diego, USA

3. Matsuki T, Yamanaka A, Yanagisawa M, Sakurai T Leptin inhibits orexin neurons by JAK2-PI3K pathway. Keystone Symposia 2007 Keystone, Colorado

4. Kangawa K Ghrelin: physiological significance and translational research. The Second Sweden-NCVC Symposium on Cardiovascular Disease and Metabolic Syndrome 2006 Sweden

5. Kawai K, Yamanaka T, Fujihara Y, Yamada Y, Gondou M, Koreeda C, Nozaki T, Takii M, Kubo C Factors regulation of appetite in patients with anorexia nervosa intervention of eating regulation molecules and the psychological factors. The 12th Southeast Asian-Western Pacific regional meeting of pharmacologists 2006 Melbourne Australia

6. Kojima M Regulation of ghrelin production and secretion. The 7th Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry 2006 Singapore

7. Naruo T, Kojima S, Maemura K, Nakabeppu Y, Nakajo M, Inui A Eating disorder Brain imaging: impact of treatment on cerebral blood flow in patients with anorexia nervosa 8th World Congress of Biological Psychiatry 2005 Austria

知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得

1. 発明名称: グレリンを使った骨粗鬆症、骨折の治療応用 (出願中)

出願年月日: 平成 17 年 3 月 4 日

出願国: 日本

発明者: 児島将康、福嶋信広、永田見成

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

II. 研究成果一覽表

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 17～19 年度の本研究事業において発表された研究業績を
年度順、研究者名簿順、英文、和文の順で掲載した。

書 籍

1. 鈴木眞理 Primary care note シリーズ 摂食障害 日本医事新報社 東京 2008
2. Sakurai T. Input and Output of Orexin/Hypocretin Neurons: Link Between Arousal Pathways and Feeding Behavior. Bassetti, C.L., Billard, M., and Mignot, E. Lung Biology in Health and Disease Vol.22: Narcolepsy and Hypersomnia Informa Healthcare, USA, Inc. USA 2007 399-410
3. 桜井 武 オレキシン 精神 KEY WORD 第 4 版 先端医学社 2007 154-156
4. 鈴木眞理 神経性食欲不振症 本庄英雄 島田和幸 必携 女性の医療学 永井書店 大阪 2007 292-293
5. 鈴木(堀田) 眞理 内科入院治療 切池信夫 最新医学 別冊 新しい診断と治療の ABC 47 摂食障害 最新医学社 2007 年 5 月 大阪 2007 88-96
6. 鈴木眞理、小原千郷 鈴木眞理 DVD 拒食症の家族教室 アスクメディア 東京 2007
7. 吉松 博信 J. 様々な問題を抱えた患者へのアプローチ 11.摂食障害・食行動異常を持つ患者にはどう対処すればよいのでしょうか? 寺内康夫 羽倉稜子編 現場での疑問に答える 糖尿病療養指導 Q&A 中外医学社 東京 2007 p267-269
8. 吉松 博信 2 症候学 2-24 るいそう 杉本恒明 矢崎義雄 総編集 内科学第 10 版 朝倉書店 東京 2007 p100-103
9. 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 FRm Scevola D, Schuster NW, Yeh SS Cachexia and Wasting (Fat Loss and Chexia in Medicine) Springer-Verlag 2006 247~259
10. Suzuki S, Goncalves CG, Ramos EJB, Asakawa A, Inui A, Meguid MM Non-GI-malignancy-related malabsorption leads to malnutrition and weight loss. Mantovani G, Anker SD, Inui A, Morley JE, Fanelli FRm Scevola D, Schuster NW, Yeh SS Cachexia and Wasting (Fat Loss and Chexia in Medicine) Springer-Verlag 2006 509~519
11. Ramos EJB, Goncalves CG, Suzuki S, Inui A, Laviano A, Meguid MM Omega-3 fatty acids, cancer anorexia, and hypothalamic gene expression. Mantovani G, Anker SD, Inui A, Morley JE, Fanelli FRm Scevola D, Schuster NW, Yeh SS Cachexia and Wasting (Fat Loss and Chexia in Medicine) Springer-Verlag 2006 521~536
12. Yoshimatsu H Disruption of the diurnal feeding rhythm in histamine H1 receptor knockout mice induces mature-onset obesity C Kubo, T Kuboki International Congress Series1287 Psychosomatic Medicine Elsevier The Netherlands 2006 246-250
13. 桜井 武 オレキシンー最近の進歩 金澤康徳、武谷雄二、関原久彦、山田信博 Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 中外出版社 2006 169-175
14. 鈴木眞理 神経性食欲不振症 医学情報科学研究所 病気がみえる vol.9 婦人科 メディックメディア 東京 2006 32-33
15. Yasuhara D, Naruo T, Inui A A new carbohydrate marker of eating behaviors in eating disorders. Jerome SR Eating Disorders and Weight loss Research Nova Science Publishers New York 2005

16. Periboni S, Mantovani G, Inui A, Takimoto Y Anorexia: Central and peripheral mechanisms, Hofbauer KG, Anker S, Inui A, Nicholson JR Pharmacotherapy of Cachexia Taylor & Francis 2005 17~30
17. Mieda, M., Sakurai, T. History and Overview of Orexin/hypocretin System Nishino, S. and Sakurai, T. Orexin/Hypocretin System-Physiology and Pathophysiology Humana Press USA 2005 3
18. Sakurai, T Orexin and Orexin Receptors, Nishino, S. and Sakurai, T. Orexin/Hypocretin System-Physiology and Pathophysiology Humana Press USA 2005 13
19. Sakurai, T Orexin System and Feeding Behavior, Nishino, S. and Sakurai, T. Orexin/Hypocretin System-Physiology and Pathophysiology Humana Press USA 2005 99
20. Mieda, M., Sakurai, T. Rescue of Narcoleptic Orexin Neuron Ablated Mice by Ectopic Overexpression of Orexin Peptides Nishino, S. and Sakurai, T. Orexin/Hypocretin System-Physiology and Pathophysiology Humana Press USA 2005 359
21. Sakurai, T Orexin and Orexin Receptors DeLecea, L Hypocretins-Integration of Physiological Functions Springer USA 2005 13-22
22. Sakurai, T., Mieda, M., Yanagisawa, M Rodent Models of Human Narcolepsy-Cataplexy DeLecea, L Hypocretins-Integration of Physiological Functions Springer USA 2005 27-37
23. 鈴木眞理 ダイエット障害 少年写真新聞社 東京 2005

論文

1. 芝崎 保 摂食異常および栄養障害における難病の現況とその対策 – 中枢性摂食異常症の現況とその対策 – ホルモンと臨床 56 91-95 2008
2. Nemoto T, Iwasaki-Sekino A, Yamauchi N, Shibasaki T. Regulation of the expression and secretion of urocortin 2 in rat pituitary. *J Endocrinol.* 192 443-452 2007
3. 乾 明夫 グレリンをめぐるトピックス – 作用、FGID との関係から最新の知見まで – 消化管運動 – 目に見えない消化器疾患を追う 8(4) 8-13 2007
4. Akamizu T, Kangawa K Emerging results of anticatabolic therapy with ghrelin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10 278-283 2007
5. Arakawa M, Suzuki H, Minegishi Y, Fukushima Y, Masaoka T, Ishikawa T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T Enhanced ghrelin expression and subsequent acid secretion in mice with genetic H(2)-receptor knockout. *J Gastroenterol* 42 711-718 2007
6. Hori Y, Kageyama H, Guan J L, Kohno D, Yada T, Takenoya F, Nonaka N, Kangawa K, Shioda S, Yoshida T Synaptic interaction between ghrelin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept* 145 122-127 2008
7. Hosoda H, Kangawa K The autonomic nervous system regulates gastric ghrelin secretion in rats. *Regul Pept* 146 12-18 2008
8. 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* 32 93-105 2007
9. Iwakura H, Akamizu T, Ariyasu H, Irako T, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K Effects of ghrelin administration on decreased growth hormone status in obese animals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293 E819-825 2007
10. Kaiya H, Saito E S, Tachibana T, Furuse M, Kangawa K Changes in ghrelin levels of plasma and proventriculus and ghrelin mRNA of proventriculus in fasted and refeed layer chicks. *Domest Anim Endocrinol* 32 247-259 2007
11. Miura T, Maruyama K, Shimakura S, Kaiya H, Uchiyama M, Kangawa K, Shioda S, Matsuda K Regulation of food intake in the goldfish by interaction between ghrelin and orexin. *Peptides* 28 1207-1213 2007
12. Murashita M, Kusumi I, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T Acute administration of clozapine concurrently increases blood glucose and circulating plasma ghrelin levels in rats. *Psychoneuroendocrinology* 32 777-784 2007
13. Sato M, Nakahara K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N Regulation of GH secretagogue receptor gene expression in the rat nodose ganglion. *J Endocrinol* 194 41-46 2007
14. Takahashi H, Kurose Y, Sakaida M, Suzuki Y, Kobayashi S, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y Ghrelin differentially modulates glucose-induced insulin secretion according to feeding status in sheep. *J Endocrinol* 194 621-625 2007
15. Toshinai K, Mondal M S, 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
16. Miyazato M, Mori K, Ida T, Kojima M, Murakami N, Kangawa K Identification and functional

- analysis of a novel ligand for G protein-coupled receptor, Neuromedin S Regul Pept 145 37-41 2008
17. Nozaki T, Motoyama S, Arimura T, Morita C, Koreeda-Arimura C, Kawai K, Takii M, Kubo C
Psychopathological features of anorectic patients who dropped out of inpatient treatment as
assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory BioPsychoSocial Medicine 1:15 1-5
2007
 18. 河合啓介、久保千春 神経性食欲不振症への心療内科的アプローチ medicina 44 2086-2089 2007
 19. 河合啓介 摂食量を規定する身体的・心理的因子 Medical Science Digest 33 1113-1115 2007
 20. 雨宮直子、瀧井正人、久保千春 28 過食・拒食 糖尿病ケア 春季増刊 35 198-205 2007
 21. 雨宮直子、瀧井正人、久保千春 120. 神経性食思不振症 総合臨床 増刊 56 865-872 2007
 22. 久保千春 摂食障害に対する内科的治療：総論 MD 33 4-5 2007
 23. Viernes N, Zaidan ZA, Dorvlo AS, Kayano M, Yoishiuchi K, Kumano H, Kuboki T, Al-Adawi S
Tendency toward deliberate food restriction, fear of fatness and somatic attribution in cross-cultural
samples Eat Behav 8 407-17 2007
 24. Nonogaki K, Nozue K, Takahashi Y, Yamashita N, Hiraoka S, Kumano H, Kuboki T, Oka Y
Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, and 5-HT_{2C} receptor inactivation induce
appetite-suppressing effects in mice via 5-HT_{1B} receptors Int J Neuropsychopharmacol 10 675-81
2007
 25. 熊野宏昭, 瀧本禎之, 鈴木眞理, 大和田里奈, 河合啓介, 山田祐, 権藤元治, 芝崎保 重症度に応じた(摂
食障害)プライマリケアのガイドライン メディカル・サイエンス・ダイジェスト 33 1124-1127 2007
 26. 児島将康、井田隆徳 ニューロメジンUと内分泌代謝および概日リズム ホルモンと臨床 55(2) 113-123
2007
 27. Ohno K. and Sakurai, T. Orexin neuronal circuitry: Role in the regulation of sleep and wakefulness.
Front Neuroendocrinol. 29 70-87 2007
 28. Sakurai T. Neural Circuit of Orexin (Hypocretin): Mainaining Sleep and Wakefulness. Nat. Rev.
Neurosci. 8 171-181 2007
 29. Hiroshi Saito , Kaoru Nomura, Mari Hotta et al. Malnutrition induces dissociated changes in
lymphocyte count and subset population in patients with anorexia nervosa. Int J Eat Disord 40
575-579 2007
 30. Ohwada R, Hotta M, Sato K, Shibasaki T, Takano K. The relationship between serum levels of
estradiol and osteoprotegerin in patients with anorexia nervosa. Endocr J 54 953-959 2007
 31. 鈴木(堀田)眞理 摂食障害 栄養教諭 6 66-69 2007
 32. 鈴木(堀田)眞理 摂食障害 その診方と治療 内科入院治療 モダンフィジシャン 27 801-805 2007
 33. 鈴木(堀田)眞理 思春期の摂食障害 小児内科 39 1335-1339 2007
 34. 鈴木(堀田)眞理 神経性食欲不振症に伴う骨粗鬆症 Pharma Medica 25(Suppl) 78-83 2007
 35. 鈴木(堀田)眞理 神経性食欲不振症に伴う骨粗鬆症の治療 Medical Science Digest 33 21-24 2007
 36. 鈴木眞理 過剰なダイエットがもたらす心と体の影響 調剤と情報 13 16-20 2007
 37. K. Ebihara, T. Kusakabe, M. Hirata, H. Masuzaki, F. Miyanaga, N. Kobayashi, T. Tanaka, H.
Chusho, T. Miyazawa, T. Hayashi, K. Hosoda, Y. Ogawa, A.M. Depaoli, M. Fukushima, K. Nakao.
Efficacy and safety of leptin-replacement therapy and possible mechanisms of leptin actions in
patients with generalized lipodystrophy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92 532-541 2007

38. T.Tanaka, H. Masuzaki, S. Yasue, K. Ebihara, T. Shiuchi, T. Ishii, N. Arai, M. Hirata, H. Yamamoto, T. Hayashi, K. Hosoda, Y. Minokoshi, K. Nakao. Central melanocortin signaling restores skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation in mice fed a high fat diet. *Cell Metabolism* 5 395-402 2007
39. Masaki T, Yoshimatsu H. Neuronal histamine and histamine receptors in food intake and obesity. *Mini Rev Med Chem.* 7(8) 821-7. 2007
40. Endo M, Masaki T, Seike M, Yoshimatsu H. Involvement of stomach ghrelin and hypothalamic neuropeptides in tumor necrosis factor- α -induced hypophagia in mice. *Regul Pept.* 140(1-2) 94-100 2007
41. Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H. Hypothalamic neuronal histamine mediates the thyrotropin-releasing hormone-induced suppression of food intake. *J Neurochem.* 103(3) 102-12 2007
42. 正木 孝幸 吉松 博信 視床下部摂食調節物質による食欲制御機構 内分泌・糖尿病科 25 巻 1 号 8-13 2007
43. 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(9) 4093-103 2006
44. 芝崎 保 中枢性摂食異常症 別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ 1 8-11 2006
45. 大島久幸、芝崎 保 CRF ニューロン系と摂食障害 *PharmMedica* 24 11-14 2006
46. Peroboni S, Inui A Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(1471) 1281~1289 2006
47. 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(2) 261~265 2006
48. Nakahara T, Kojima S, Tanaka M, Yasuhara D, Harada T, Sagiya K, Muranaga T, Nakai N, Nakazato M, Nozoe S, 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* 41 814-820 2006
49. 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
50. 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. *Psychoneuroendocrinology* 31(4) 452~458 2006
51. Asakawa A, Uemoto M, Ueno N, Katagi M, Fujimiya M, Fujino K, Kodama N, Nanba H, Sakamaki R, Shinfuku N, Meguid MM, Inui A Peptide YY3-36 and pancreatic polypeptide suppress food intake. *J Gastroenterol Hepatol* 21(9) 1501~1502 2006
52. 富永小百合,佐藤祐美,鷲山憲一郎,乾 明夫 摂食障害 SSRI のすべて 181-186 2006
53. 乾 明夫 「NPY の中枢摂食制御研究の進展」: NPY の摂食制御と消化管運動調節—特にグレリンとの関係から— *日本薬理学会雑誌* 127(2) 83~87 2006

54. 浅川明弘,藤宮峯子,乾 明夫 消化管運動と消化管ホルモン *G I research* 39~44 2006
55. 浅川明弘,藤宮峯子,乾 明夫 グレリンは消化管運動にどのように影響を及ぼすか? *分子消化器病* 3(4) 27~31 2006
56. 中原敏博,富永小百合,胸元孝夫,青崎真一郎,馬場泰忠,成尾鉄朗,乾明夫 プライマリケアにおける心療内科的アプローチ:救急外来におけるストレス疾患・・・消化器心身症の症例を通して *日本心療内科雑誌* 10(3) 137~140 2006
57. 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* 4 323-331 2006
58. 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* 407 279-283 2006
59. 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
60. Akamizu T, Kangawa K Translational research on the clinical applications of ghrelin. *Endocr J* 53 585-591 2006
61. 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* 89 295-300 2006
62. 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 ghrelins in the goldfish. *Peptides* 27 2321-2325 2006
63. 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* 345 377-384 2006
64. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J Pharmacol Sci* 100 398-410 2006
65. 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* 147 2306-2314 2006
66. 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
67. 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* 391 391: 87-90 2006
68. 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* 30 108-116 2006
69. Takimoto Y, Yoshiuchi K, Kumano H, Kuboki T Bulimia nervosa and abnormal cardiac repolarization *J Psychosom Res* 60 105-7 2006

70. Yoshida NM, Yoshiuchi K, Kumano H, Sasaki T, Kuboki T Changes in heart rate with refeeding in anorexia nervosa: a pilot study *J Psychosom Res* 61 571-5 2006
71. Nozaki T, Takao M, Takakura S, Koreeda-Arimura C, Ishido K, Yamada Y, Kawai K, Takii M, Kubo C Psychopathological features of patients with prolonged anorexia nervosa as assessed by the Minnesota Multiphasic Personality Inventory Eating and weight disorders 11 59-65 2006
72. 塚原佐知栄、瀧井正人、久保千春 糖尿病患者の摂食障害・食行動異常の支援のしかた 糖尿病診療マスター 4 208-211 2006
73. 久保千春、千田要一 摂食障害 *CLINICAL NEUROSCIENCE* 24 234-235 2006
74. 久保千春、河合啓介、野崎剛弘 神経性食欲不振症の内分泌代謝異常 ホルモンと臨床 54 27-32 2006
75. 瀧井正人、野崎剛弘、河合啓介、石堂孝一、有村千賀子、雨宮直子、久保千春 当科における神経性食欲不振症患者の入院治療—行動制限を用いた認知行動療法— *精神神経学雑誌* 108 724-729 2006
76. 河合啓介、久保千春 神経性食思不振症のメカニズムと治療 *CLINICAL NEUROSCIENCE* 24 932-935 2006
77. Hosoda, H., Kojima, M., Kangawa, K. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin *J Pharmacol Sci* 100(5) 398-410 2006
78. 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
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 児島将康、佐藤貴弘 グレリンと摂食障害 *Pharma Medica* 24(3) 35-38 2006
84. 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
85. 児島将康 ニューロメジン U 内分泌・糖尿病科 22(4) 379-387 2006
86. 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
87. 児島将康 ニューロメジン U *Clinical Neuroscience* 24(8) 884-886 2006
88. 児島将康 グレリンとはなにか *麻酔科診療プラクティス* 20 244-245 2006
89. 児島将康 どうしておなかへるのかな? グレリンの不思議 *ミクروسコピア* 23(2) p9-14 2006
90. 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
91. 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
92. Sakurai T. Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy

- homeostasis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 5 313-25 2006
93. 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 123-34 2006
94. Takayasu S, Sakurai T, Iwasaki S, Teranishi H, Yamanaka A, Williams SC, Iguchi H, Kawasaki 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103 7438-43 2006
95. Xie X, Crowder TL, Yamanaka A, Morairty SR, Lewinter RD, Sakurai T, Kilduff TS. GABAB receptor-mediated modulation of hypocretin/orexin neurones in mouse hypothalamus. *J Physiol*. 574 399-414 2006
96. Fujiki N, Yoshida Y, Zhang S, Sakurai T, Yanagisawa M, Nishino S. Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models. *Peptides* 27 2326-31 2006
97. Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, Tsujino N, Kilduff TS, Goto K, Sakurai T. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner. *J Neurophysiol*. 96 284-98 2006
98. Mochizuki T, Klerman EB, Sakurai T, Scammell TE. Elevated body temperature during sleep in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 291 R533-40 2006
99. Nakamachi T, Matsuda K, Maruyama K, Miura T, Uchiyama M, Funahashi H, Sakurai T, Shioda S. Regulation by orexin of feeding behaviour and locomotor activity in the goldfish. *J Neuroendocrinol*. 18 290-7 2006
100. Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, Narita M, Khotib J, Miyatake M, Sakurai T, Yanagisawa M, Nakamachi T, Shioda S, Suzuki T. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci*. 26 398-405 2006
101. 桜井 武 基礎医学とのダイアログ・オレキシン THE LUNG perspective 14 197-205 2006
102. 桜井 武 創薬ターゲットとしてのオーファン G タンパク質共役型受容体 実験医学 24 706-713 2006
103. 桜井 武 オレキシンと摂食障害 *Pharma Medica* 24 23-27 2006
104. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 39 598-601 2006
105. 鈴木 (堀田) 眞理 神経性食欲不振症の治療 日本女性心身医学会雑誌 11 巻 1 号 34-39 (2006) 3 月 11 34-39 2006
106. 鈴木 (堀田) 眞理 神経性食欲不振症における内科的治療の役割と限界 精神神経学雑誌 7 717-723 2006
107. 鈴木 (堀田) 眞理 特集・女性外来～各専門領域での性差医療～1) 思春期 医薬ジャーナル 42 85-90 2006
108. 鈴木 (堀田) 眞理 神経性食欲不振症における骨粗鬆症と低身長 ホルモンと臨床 54 39-46 2006
109. 鈴木 (堀田) 眞理 特集 女性外来のいまー性差医療をめぐる課題と展望の多角的アプローチー拒食症と過食症 カレントセラピー 24 65-68 2006
110. 鈴木 (堀田) 眞理 摂食障害の内科的治療 最新精神医学 11 229-236 2006

111. 鈴木眞理 特集 内科疾患 最新の治療—専門家からのアドバイス—神経性食欲不振症 内科 97
1406-1407 2006
112. 鈴木(堀田)眞理 臨床に役に立つ内分泌疾患診療マニュアル 神経性食欲不振症 ホルモンと臨床 54
264-273 2006
113. 鈴木(堀田)眞理 神経性食欲不振症患者へのサポート —一般外来で何ができるか— 小児科 47
1365-1373 2006
114. 鈴木(堀田)眞理 特集 内分泌・代謝心身症 - update-摂食障害 心療内科 10 367-377 2006
115. 堀田眞理 疾病と性差精神疾患—心身症 神経性食欲不振症 治療学 39 285-288 2006
116. Yoshimatsu H. The neuronal histamine H(1) and pro-opiomelanocortin-melanocortin 4 receptors: independent regulation of food intake and energy expenditure. *Peptides*. 27(2) 326-32. 2006
117. 千葉 政一 吉松 博信 健康・体力づくりの落とし穴とその回避方法 体重制限への対応 食事と行動 保健の科学 48(1) 8-14 2006
118. 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
119. 大畠久幸、芝崎 保 CRF の中枢作用 内分泌・糖尿病科 21 453-459 2005
120. 新井桂子 芝崎保 中枢神経におけるインスリン作用—食欲調節 内分泌・糖尿病科 20 143-149 2005
121. Inui A Acyl and desacyl ghrelin in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 30 115 2005
122. Chen CY, Inui A, Asakawa A, Fujino K, Kato I, Chen CC, Ueno N, Fujimiya M Des-acyl ghrelin acts by CRF type2 receptors to disrupt fasted stomach motility in conscious rats. *Gastroenterology* 129(1) 8~25 2005
123. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, Meguid MM, Kasuga M Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin *Gut* 54(1) 18~24 2005
124. Yasuhara D, Naruo T, Nagai N, Muranaga T, Nakahara T, Tanaka M, Kojima S, Sagiya K, Masuda A, Inui A Glucose tolerance predicts short-term refeeding outcome in females with anorexia nervosa. *Psychosom Med* 67(4) 669-676 2005
125. 浅川明弘・乾明夫 Ghrelin の心身相関ペプチドとしての役割 心身医学 45 399~406 2005
126. 浅川明弘・藤宮峯子・乾明夫 グレリンの脳-腸相関-最近の知見 *G.I.Research* 13 181~187 2005
127. R. Kouyama, T. Suganami, J. Nishida, M. Tanaka, T. Toyoda, M. Kiso, T. Chiwata, Y. Miyamoto, Y. Yoshimasa, A. Fukamizu, M. Horiuchi, Y. Hirata, and Y. Ogawa Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor. *Endocrinology* 146 3481-3489 2005
128. T. Tanaka, S. Hidaka, H. Masuzaki, S. Yasue, Y. Minokoshi, K. Ebihara, H. Chusho, Y. Ogawa, T. Toyoda, K. Sato, F. Miyanaga, M. Fujimoto, T. Tomita, T. Kusakabe, N. Kobayashi, H. Tanioka, T. Hayashi, K. Hosoda, H. Yoshimatsu, T. Sakata, and K. Nakao Skeletal muscle AMP-activated protein kinase phosphorylation parallels metabolic phenotypes in leptin transgenic mice under dietary modification. *Diabetes* 54 2365-2374 2005
129. Mori K, Miyazato M, Ida T, Murakami N, Serino R, Ueta Y, Kojima M, Kangawa K Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J* 24 325-335 2005
130. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K Separate measurement of