

201024010B

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20～22年度
総合研究報告書

主任研究者 小川 佳宏

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 20～22 年度
総合研究報告書

主任研究者 小川 佳宏
平成 23 (2011) 年 3 月

<目 次>

I.	総合研究報告書	
	中枢性摂食異常症に関する調査研究	1
	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	
II.	研究成果一覧表	8
	書籍	9
	論文	10
	学会発表	15
III.	平成 20～22 年度 研究者名簿	25

中枢性摂食異常症に関する調査研究

平成 20～22 年度

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

中枢性摂食異常症に関する調査研究

研究代表者	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
研究分担者	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
	中尾 一和	京都大学大学院医学研究科内分泌・代謝内科 教授
	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
	吉松 博信	大分大学医学部総合内科学第一 教授
	赤林 朗	東京大学医学系研究科ストレス防御心身医学 教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授
	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
	久保 千春	九州大学病院 病院長
	堀川 玲子	国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長
研究協力者	遠藤 由香	東北大学病院心療内科 助教
	横山 伸	長野赤十字病院精神科 部長
	岡本 百合	広島大学保健管理センター 准教授
	間部 裕代	熊本大学大学院医学薬学研究部小児発達学 助教

研究要旨 本調査研究の目的は、中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせ本症の新しい対処法・治療法の開発することである。このため、分子生物学あるいは発生工学的手法を駆使した中枢性摂食調節機構に関する基礎研究、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための基礎研究と臨床研究、臨床現場に有効な対処法・治療法に関する臨床研究を遂行した。基礎研究では、絶食時の骨格筋萎縮における FOXO1/カテプシン L 経路と骨髄 B 細胞分化障害におけるレプチンの病態生理的意義、中枢性摂食異常症や関連病態における CRF や神経ヒスタミンあるいはグレリンの病態生理的意義、レプチンの視床下部作用、特に抗うつ作用の分子機構を明らかにした。臨床研究では、神経性食欲不振症患者における体重変動の経時的解析、摂食障害患者の日常生活下における過活動・排出行為などの代償行動の検討、グレリンの消化管運動増進と摂食亢進の作用を利用した新たな臨床試験の探索、思春期神経性食欲不振症の性腺補充療法あるいは骨粗鬆症治療におけるビタミン K の有用性を検討した。摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指した WG を立ち上げ、全国疫学調査のためのパイロット研究として東京都の高校生における疫学調査を開始した。公開講座による一般市民の啓発活動や特集企画による情報発信を積極的に進めた。

A. 研究目的

本調査研究の目的は、中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を組み合わせ本症の新しい治療法と予防法の開発を進めることである。このため、中枢性摂食異常症の病因・病態解明のための基礎研究と臨床研究、臨床現場に有効な対処法・治療法の開発のための臨床研究を推進した。更に、摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成に向け

てワーキンググループを形成し、将来の臨床疫学研究の予備調査を施行した。本研究の推進により、難治性疾患としての中枢性摂食異常症の克服に向けて有効な治療法と予防法に関する基盤データの集積とインフラの整備が進み、患者自身の QOL の向上のみならず、本症患者と予備軍の減少により医療福祉行政における経済損失の抑制が期待される。

B. 研究方法

基礎研究では、摂食・エネルギー代謝調節関連分子あるいはそれらの受容体の遺伝子改変動物を用いて、中枢性摂食異常症の成因と病態に関する摂食・エネルギー代謝調節の分子機構と中枢性摂食異常症における主要な中枢性神経伝達分子の病態生理的意義を検討した。臨床研究では、新しい方法論による中枢性摂食異常症の病態の解析とともに、思春期神経性食欲不振症の性腺補充療法あるいは神経性食欲不振症患者の骨粗鬆症治療におけるビタミンKの有用性を検討した。本症の有効な治療薬としてグレリンの消化管運動増進と摂食亢進の作用に関する新たな臨床試験を開始した。更に摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指したワーキンググループ (WG) を立ち上げた。

(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進めた。疫学調査のパイロットスタディーでは集計担当の分担研究者が所属する施設の倫理委員会の承認を得た上で、被験者と保護者から同意を得た。実験動物を用いた基礎研究は、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。

C. 研究結果

<飢餓と過食に対する生体反応> 絶食やカロリー制限により骨格筋において誘導されるフォークヘッド型転写因子 FOXO1 を骨格筋特異的に過剰発現するトランスジェニックマウス (FOXO1マウス) が著しい骨格筋萎縮を呈することを報告し、骨格筋における FOXO1 の標的遺伝子としてリソソーム蛋白分解酵素カテプシンLを同定した。一方、絶食やカロリー制限時にレプチンの中枢神経作用が欠如することにより骨髄B細胞分化障害が認められることを明らかにし、飢餓における全身の免疫機能が中枢神経系により制御されている可能性を示した。(小川)

<ストレス下における摂食調節ペプチド/受容

体の機能的意義> ラットを用いてストレス反応に関与する内側前頭前野の機能に CRF が関与する可能性を検討し、下垂体において CRF ファミリーペプチドに属するウロコルチン2が産生され、ストレスにより分泌が増加してパラクリンの様式により黄体化ホルモン分泌を抑制することを明らかにした。これは神経性食欲不振症における無月経の機序を説明する視床下部 CRF-下垂体ウロコルチン2-黄体化ホルモン軸の存在を示した。CRF受容体拮抗薬の局所投与実験を行い、外側中隔、分界条床核のCRF受容体2型がストレスによる摂食抑制に関与することを明らかにした。(芝崎)

<摂食異常症における神経ヒスタミンおよび大脳辺縁系機能> 中枢性摂食異常症にはストレスが関与し、エネルギー欠乏状態でも食行動が抑制される。ストレス情報は前頭前野から視床下部へ伝達され食行動に影響し、エネルギー欠乏情報は視床下部 AMPK 機構を介して神経ヒスタミンを活性化して視床下部において食行動を抑制する。活性化された神経ヒスタミンは扁桃体にも作用し、情動反応を伴って強く食行動を抑制することが明らかになった。以上より、視床下部-前頭前野-扁桃体軸が神経ヒスタミンにより食行動を抑制する反復性の神経伝達経路を形成する可能性が示唆された。(吉松)

<摂食調節ペプチドと自律神経機能の関連> グレリン欠損 (KO) マウスは自律神経により制御される体温調節、血圧・心拍数などの日内変動が欠如し、基礎値が不安定で変動が大きいこと、この自律神経障害がグレリン投与により回復することより、グレリンが自律神経機能維持に必須であることが示唆された。又、24時間以上の絶食により小動物ではトーパー (日内休眠：体温の急激な低下やエネルギー代謝の抑制) が誘導されるが、グレリン KO マウスではトーパーが認められなかった。以上より、グレリンは絶食などのエネルギー不足において無駄なエネルギー消費を抑制して個体の生存に関与することが示唆された。(児島)

<レプチン感受性調節機構> 1年目には高脂肪食やインスリンは視床下部におけるレプチン感受性変化を介して食欲調節に関与することが示唆され、食事内容やインスリン分泌能は中枢性摂食

異常症の発症や病状を修飾する可能性が考えられた。一方、中枢性摂食異常症では高頻度にうつが認められるが、2年目には摂食障害におけるうつには低レプチン血症あるいはレプチン抵抗性が関与する可能性が示唆された。3年目には、低レプチン血症と過食を呈する脂肪萎縮症を対象としてf-MRIによりヒト脳の摂食関連領域における神経活動評価を試み、本法はヒトの食欲制御機構の解明に有用であることを示した。(中尾)

＜食事と心身両面の規定因子の関連の解明＞

1年目には、ビュフェ方式による健常女性の食事摂取量がグレリンと正相関を認めるのみならず、前向き思考や問題解決などの対処行動能力と逆相関することが明らかになった。2年目には、重篤な身体的要因で緊急入院する神経性食欲不振症患者の入院前一年間のBMIの変動は、外来治療あるいは治療目的で予定入院する患者と比較して、罹病期間や年齢を調整してもBMI値が低く、低下の程度も大きいことが明らかになった(反復測定分散分析)。3年目にはBMIが 12kg/m^2 以下の本症患者の入院治療初期の体重増加は除脂肪が優位であることが明らかになった。(久保)

＜過活動や排出行為等の代償行動の実態調査＞

神経性食欲不振症(AN)の制限型(AN-R)15名(24.2 ± 6.5 歳、 $\text{BMI}15.2\pm 1.4\text{kg/m}^2$)、むちゃ食いや排出型(AN-BP)13名(28.2 ± 6.3 歳、 $\text{BMI}15.8\pm 1.7\text{kg/m}^2$)、健常者12名(22.4 ± 1.9 歳、 $\text{BMI}19.7\pm 1.4\text{kg/m}^2$)を対象とし、14日間Life corderとmotion loggerをウェストと非利き腕に装着、活動日誌にてむちゃ食いや排出行動を記録、消費エネルギー(/日)、身体活動カウント数(/分)を算出した。Scheffeの多重比較により、体重あたりの消費エネルギーはAN-R群が、健常群よりも有意に大きく($P=0.01$)、AN-BP群が健常群よりも大きい傾向があった($P=0.096$)。(赤林)

＜グレリンの消化管運動増進と摂食亢進の作用を利用した新たな臨床試験の探索＞ 1年目の人工股関節置換術周術期患者に対するグレリン投与では、有意な血清IGF-1濃度の上昇、体脂肪量の減少、除脂肪体重の増加が認められた。統計学的に有意ではないものの、血糖、グリコアルブミン、HOMA-IR、中性脂肪、コレステロール、アルブミ

ン、コリンエステラーゼの変化量が、グレリン群において高い傾向で、グレリンのエネルギー蓄積作用が示唆された。2年目には、全身性強皮症患者の胃腸機能障害に対するグレリンの臨床効果に関する検討の実施計画を策定し、3年目には同臨床試験を開始し、平成22年11月末現在で予定の半数(5例)に対してグレリンあるいはプラセボの投与を終了した。(赤水)

＜若年者(小児期)の実態調査と病態解明＞

1年目は45例の思春期摂食障害(AN)自験例において成長障害がANよりも約4年先行して発症すること、約1/3の症例で成長ホルモン分泌が低下、性腺系は全例で機能低下・成熟遅滞すること、体重回復後も回復は長期間を要することを見出した。2年目は積極的同意の得られた患者として14~18歳AN女子6例に性腺補充療法により月経を誘発したところ、全例で体重回復とともに心理的な改善も認め、腰椎DXAによる骨塩量は増加することを明らかにした。3年目はAN若年化の実態について広域疫学調査を開始し、今後、啓発活動につなげる予定である。(堀川)

＜神経性食欲不振症患者の患者教育教材としてのDVDの作成と骨粗鬆症治療におけるビタミンKの有用性＞

神経性食欲不振症患者の家族への本症の理解を目的としたDVD vol.1「理解編」に引き続き、患者への家族の具体的な対応について、DVD vol.2「実践編」を作成した。一方、骨粗鬆症は神経性食欲不振症における主要な合併症・後遺症であるが、本症患者では血中低カルボキシル化オステオカルシン値が健常群と比較して有意に上昇しており、骨におけるビタミンKの作用不足が明らかになった。我々は既に、ビタミンKの骨密度低下阻止作用を報告しており、ビタミンKの有用性の裏付けとなった。(鈴木)

＜摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成ワーキンググループ(WG)＞

「摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指したWG」を立ち上げ、研究者間で各施設の現状報告と意見交換した。中枢性摂食異常症の全国疫学調査のためのパイロット研究として、東京都の高校生における疫学調査を開始した。倫理委員会の承

認審査と東京都教育庁の協力を得て、東京都の公立・私立高校の校長宛に疫学調査を依頼する文書の発送を開始した。(小川、鈴木、堀川)

＜本調査研究の研究活動の紹介＞ 平成21年9月22日に日本学術会議臨床医学委員会内分泌・代謝分科会主催の公開講座(気をつけよう!若い女性の「やせすぎ」)を企画・開催し(日本学術会議講堂にて)、一般市民向けに「知ってほしい日本の摂食障害の現状」(鈴木)、「新しい治療薬としてのグレリン」(赤水)、「骨粗鬆症・低身長などの合併症:小児科専門医の視点から」(堀川)の3講演を本調査研究の研究活動の一端を紹介し、一般市民の啓発活動を行った(図)。小川が企画した「特集:やせの医学」(**Pharma Medica** 平成21年10月号)では「中枢性摂食異常症」を取り上げ、「やせとストレス反応」(芝崎)、「やせ・ダイエットと飢餓反応」(吉松)、「わが国の現状と問題点」(鈴木)、「小児期の実態と病態(低身長・骨粗鬆症など)」(堀川)、「心理内科的アプローチ」(久保)、「薬物治療の現状;グレリンを中心に」(赤水)を本調査研究の基礎研究・臨床研究の成果を紹介した。

D. 考察

1) 達成度

中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究 マウスを用いた検討を中心として、飢餓・カロリー制限時の骨格筋萎縮におけるFOXO1/カテプシンL経路と骨髄B細胞分化障害におけるレプチンの病態生理的意義、神経性食欲不振症の主症状の一つである無月経の発症に関与する視床下部CRF-下垂体urocortin 2-黄体化ホルモン軸の存在、レプチンの視床下部作用、特に抗うつ作用の分子機構、ストレス情報による食行動抑制の視床下部機構、グレリンの自律神経機能維持作用と飢餓時のエネルギー消費抑制作用が明らかになった。以上のように、中枢性摂食異常症の成因と病態に関する基礎研究の当初の目標はほぼ達成できた。

中枢性摂食異常症の成因・病態に関する臨床研究 健常女性の食事量に影響を与える因子と緊急入院する神経性食欲不振症患者のBMIの変動に関する研究は終了し、入院治療後の体重増加と各因子の関連の研究は、血液パラメータを解析中である。

過活動と呼ばれる代償行動は十分な対象数とデータ測定期間(14日間)に十分な評価ができたが、自己誘発性嘔吐による代償行動は、対象者の嘔吐の頻度が低かったため、更なる検討が必要であった。人工股関節置換術周術期患者に対するグレリン投与はほぼ100%の達成しており、全身性強皮症患者の胃腸機能障害に対するグレリン投与も順調に推移し、50%近くを達成した。本研究により作成したDVDには本症の低体重期、回復期、慢性化、自立期に起こりうる18の問題と家族より質問される頻度の高い問題を網羅しており、完成度は高い。若年の本症自験例において、成長・成熟障害の特徴と早期発見の方法、積極的なホルモン治療介入の有効性を確認した。倫理委員会の承認を得て東京都内の疫学調査に着手した。以上のように、中枢性摂食異常症の成因と病態に関する臨床研究の当初の目標はほぼ達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的貢献

中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究 飢餓における骨格筋代謝の変化や筋萎縮や全身の炎症あるいは免疫機能障害の分子機構の解明は神経性食欲不振症の身体的な合併症に関する新しい診断法や治療法の手掛かりとなる。特に、グレリンKOマウスは循環調節、体温調節、消化管運動などの自律神経機能障害の解析モデルとして有用である。一方、無月経における下垂体ウロコルチン2による性腺抑制機序やストレス反応異常であるうつ発症におけるレプチンの病態生理的意義、ストレスによる食欲抑制におけるヒスタミンの病態生理的意義の解明は、本症の成因・病態の理解のために新しい手掛かりを与えるものである。

中枢性摂食異常症の成因・病態に関する臨床研究 中枢性摂食異常症患者の緊急入院の予測指標により患者の生命危機を予防とともに緊急医療費の節減につながるとともに、やせの程度が著しい場合には除脂肪組織の合成につながる栄養療法が効果的であることが提言できた。従来、摂食障害の代償行動に関する研究の多くは質問票やインタビューなどの患者の記憶に頼る方法によるものであったが、世界で初めて長期間(14日間)の日常生活下での客観的な身体活動のデータ測定を得ると

もに、本症患者の日常生活下の身体活動状況を明らかにした点で今後の治療介入への応用が期待される。本研究において作成した DVD は海外でもない上、視聴した家族のアンケートからも高い有用性を得ている。グレリンの摂食亢進作用に関する学術的関心は高く、臨床応用は国際的にも注目されているが、有効な治療法がない本症における臨床応用は大きく期待されている。又、薬物療法がない本症に合併する骨粗鬆症においてビタミン K の有用性を確立したことは意義が大きい。小児思春期の本症の実態の解明とともに、成長・性成熟の注意深い観察が予備軍の早期発見と発症防止、効果的治療による合併症予防につながる事が示唆された。以上のように、本研究の学術的意義と社会的貢献は大きいものと考えられる。

3) 今後の展望

中枢性摂食異常症の成因・病態に関する基礎研究

中枢性摂食異常症の成因と病態に関する知見を踏まえて、中枢性摂食異常症において認められる極端なカロリー制限による全身の代謝変化の分子機構、ストレス反応であるうつと食欲制御の分子基盤、本症の摂食異常行動に付随する「快情報」の処理に関連する側座核群と視床下部食行動調節中枢の制御の分子機構、f-MRI による非侵襲的なヒトの脳神経活動の解析、治療薬として期待されているグレリンの自律神経調節作用の分子機構に関する検討を継続して中枢性摂食異常症の新しい診断法や根本的治療法の開発を目指す。

中枢性摂食異常症の成因・病態に関する臨床研究

摂食障害への栄養療法の研究は少ないため、蛋白・糖質・脂質の含有率の異なる栄養療法や運動療法（リハビリ）による介入の極度の低栄養時における効率的で安全な治療法の確立、日常生活下の過活動と自己誘発性嘔吐による代償行動の状況の解明による日常生活における治療介入法の開発、本症患者において臨床治験が進められているグレリンの他の食欲不振や異化疾患に対する臨床応用が期待される。全国レベルの疫学調査は 1992 年以降実施されていない上、従来、医療機関の受診患者を対象にした調査であるため、有病率が過少統計になると指摘されてきたが、学校を対象とした

実態調査により正確な有病率が得られ、医療政策の基盤データになることが期待される。東京都のパイロット研究に続けて、同様の調査を北海道・東北、中部、中国・四国、九州それぞれの地方の 1 県で実施して地域差を解析する。

本研究の研究成果は、国際的な学術誌および国内外の学会などを通じて研究成果と論文発表に関する情報を積極的に発信し、国民の幅広い健康維持への貢献を目指す。

E. 結論

臨床現場において有効な中枢性摂食異常症に関する対処法・治療法の開発を目指して、本症の成因・病態に関する基礎研究と臨床研究を推進した。基礎研究により中枢性摂食異常症に関連する病態と中枢性摂食調節の分子機構が明らかになり、臨床研究により中枢性摂食異常症の病因・病態の臨床的理解が進んだ。摂食障害のプライマリケアを援助する基幹医療施設のネットワーク形成を目指した WG を立ち上げ、本症の実態把握に向けた将来の大規模疫学調査のための予備調査を計画・開始した。本調査研究の研究成果は、一般市民の啓発活動や WG を通して普及していきたい。

F. 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。

国内 <論文発表>41 件
<学会発表>99 件

そのうち主なもの

<論文発表>

1. 鈴木(堀田)眞理:「摂食障害の合併症と治療」日本心療内科学会雑誌 14 (1): 23-28, 2010.
2. 小原千郷、鈴木(堀田)眞理:「神経性食欲不振症患者家族に対する効率的な心理教育プログラムの開発—短期集中・情報提供型の家族教室—」家族療法研究 27 (1): 82-89, 2010.
3. 小川佳宏 特集号「やせの医学」編集 Pharma Medica 27 (10), 2009.

4. 赤水尚史、寒川賢治：「特集 やせの医学. 中枢性摂食異常症. 薬物治療の現状;グレリンを中心に」 Pharma Medica 27: 69-71, 2009.
5. 鈴木（堀田）眞理：「中枢性摂食異常症 わが国の現状と問題点」 Pharma Medica 27 (10) : 53-56, 2009.
6. 河合啓介, 久保千春：「中枢性異常症 心療内科的アプローチ」 Pharma Medica-特集やせの医学 27 (10): 63-67, 2009.

<学会発表>

1. 田中都、菅波孝祥、西條美佐、築地 信、亀井康富、小川佳宏：「骨髄Bリンパ球分化に及ぼす中枢レプチン作用」：第 31 回日本肥満学会, 2010.10.1-2, 群馬
2. 青谷大介、海老原健、澤本伸克、日下部徹、山本祐二、阿部 恵、片岡祥子、酒井 建、藤倉純二、細田公則、福山秀直、中尾一和：「脂肪萎縮症における食欲異常および fMRI を用いた脳の神経活動の解析」：第 31 回日本肥満学会, 2010.10.1-2, 群馬
3. 児島将康：「グレリンと体温調節・肥満」：第 31 回日本肥満学会, 2010.10.1, 群馬
4. 大畠久幸, 芝崎 保：「内側前頭前野への corticotropin-releasing factor 局所投与によるラットの高架式十字迷路上の不安行動に及ぼす効果」 第 82 回日本内分泌学会学術総会 2009.4.23-25, 群馬
5. 山田伸子、勝浦五郎、越智ゆかり、海老原健、益崎裕章、細田公則、龍野一郎、齋藤康、中尾一和：「食事性肥満モデルマウスのうつ病態における海馬レプチン抵抗性の関与」：第 82 回日本内分泌学会, 2009.4.23-25, 群馬
6. 森屋淳子、瀧本禎之、吉内一浩、早野順一郎、赤林 朗：「神経性食欲不振症患者の入院加療における自律神経機能と安静時基礎代謝量の変化」：第 13 回日本摂食障害学会学術集会, 2009.9.12-13, 大阪
7. 有安宏之、岩倉浩、赤水尚史、寒川賢治：「人工股関節置換術を受けた高齢者患者の機能回復に対するグレリンの臨床効果と安全性につ

いての検討」、第 82 回日本内分泌学会学術総会、2009.4.23-25, 群馬

8. 鈴木（堀田）眞理：「食と健康障害 摂食障害の合併症と治療」：第 1 回日本心身医学 5 学会合同集会, 2009.6.6-7, 東京
9. 赤水尚史：「機能性摂食不振患者に対するグレリン反復投与（臨床第 II 相試験）」、第 81 回日本内分泌学会学術総会、2008.5.16-18, 青森
10. 堀田眞理、赤水尚史、大和田里奈、高野加寿恵、芝崎保、寒川賢治：「グレリンの神経性食欲不振患者の食欲と栄養状態の改善に及ぼす効果」、第 81 回日本内分泌学会学術総会、2008.5.16-18, 青森
11. T. Akamizu: Clinical Applications of Ghrelin. The 5th International Forum on Progressive Endocrinology, I'FOPE 2008. Metabolic Syndrome. 2008.5.28, 東京
12. 堀田眞理、赤水尚史、大和田里奈、高野加寿恵、芝崎 保、寒川賢治：「グレリンの神経性食欲不振症患者の食欲と摂食量の改善に及ぼす効果」：第 35 回日本神経内分泌学会, 2008.8.28-30, 東京
13. 磯島豪、横谷進、内木康博、堀川玲子、田中敏章。「体格指数による小児肥満のトラッキング-秋田県健常小児における検討」：第 42 回日本小児内分泌学会 2008.10.3-5, 米子

海外 <論文発表>48 件

<学会発表>26 件

そのうち主なもの

<論文発表>

1. Y. Yamazaki, Y. Kamei, S. Sugita, F. Akaike, S. Kanai, S. Miura, Y. Hirata, B.R. Troen, T. Kitamura, I. Nishino, T. Suganami, O. Ezaki, Y. Ogawa. The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in the skeletal muscle. Biochem. J. 427:171-178, 2010.
2. K. Yoshiuchi, Y. Takimoto, J. Moriya, S. Inada, A. Akabayashi. Thrombopoietin and thrombocytopenia in anorexia nervosa with severe liver dysfunction.

Int. J. Eat. Disord. 43:675-677, 2010.

3. S. Yamashita, K. Kawai, T. Yamanaka, T. Inoo, H. Yokoyama, C. Morita, M. Takii, C. Kubo. BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain by patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 43(5): 365-371, 2010.
4. M. Hotta, R. Ohwada, T. Akamizu, T. Shibasaki, K. Takano, K. Kangawa. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr. J.* 56:1119-1128, 2009.
5. S. Chiba, E. Itateyama, T. Sakata, and H. Yoshimatsu. Acute central administration of immepip, a histamine H3 receptor agonist, suppresses hypothalamic histamine release and elicits feeding behavior in rats. *Brain Res Bull.* 79:37-40, 2009.
6. W. Fukuo, K. Yoshiuchi, K. Ohashi, H. Togashi, R. Sekine, H. Kikuchi, N. Sakamoto, S. Inada, F. Sato, T. Kadowaki, A. Akabayashi. Development of a hand-held personal digital assistant-based food diary with food photographs for Japanese. *J. Am. Diet. Assoc.* 109:1232-1236, 2009.
7. T. Akamizu, H. Iwakura, H. Ariyasu, H. Hosoda, T. Murayama, M. Yokode, S. Teramukai, H. Seno, T. Chiba, S. Noma, Y. Nakai, M. Fukunaga, Y. Nakai, K. Kangawa, and FD Clinical Study Team. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on appetite and food intake. *Eur J Endocrinol.* 158: 491-498, 2008.

<学会発表>

1. C. Ohara, Y. Yamamiya, T. Kamo, M. S. Hotta. What anorexia nervosa patients want from their family: A recovered patient perspective. International Conference on Eating Disorders. 2010.6.10-12, Salzburg.
2. J. Moriya, Y. Takimoto, K. Yoshiuchi, A. Akabayashi: Prospective evaluation of leptin and arouti-related protein (AGRP) plasma levels in women with anorexia nervosa: 2008 International Conference on Eating Disorders, 2008.5.15-17, Seattle, USA
3. R. Ohwada, M. Hotta, T. Akamizu, T. Shibasaki, K. Kangawa, K. Takano: The Effect of Ghrelin on Appetite, Food Intake and Nutritional Parameters in Patients with Anorexia Nervosa, The Endocrine Society' s Annual Meeting. 2008.6.15-18, San Francisco

G. 知的財産管の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 20～22 年度

II. 研究成果一覧表

検証

若い女性の「やせすぎ」問題

メタボリックシンドローム



左から佐川典正氏、甲村弘子氏、鈴木眞理教授、赤水尚史氏、堀川玲子氏

若い女性の「やせすぎ」が問題となってきた。メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)で「太りすぎ」の弊害が目目される中、若い女性の体重は二十数年前より一方、むしろやせすぎが増え過ぎで出陣の際に「低出生体重児」が通常の2倍の確率で生まれやすくなっている。待

来その子らには、肥満・糖尿病などの生活習慣病が多発することもわかってきた。9月下旬開かれた「日本学術会議」の公開講座では、骨粗鬆症や摂食障害なども含め、若い女性の「やせすぎ」をめぐる深刻な現状が浮き彫りになった。(大串英明)

子供への悪影響に警鐘

厚生省・中核性疾患常設調査研究班の班員らもそのうちの1人。若くして「やせすぎ」が問題となってきた。メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)で「太りすぎ」の弊害が目目される中、若い女性の体重は二十数年前より一方、むしろやせすぎが増え過ぎで出陣の際に「低出生体重児」が通常の2倍の確率で生まれやすくなっている。待

摂食障害、目立つ日本の増加傾向

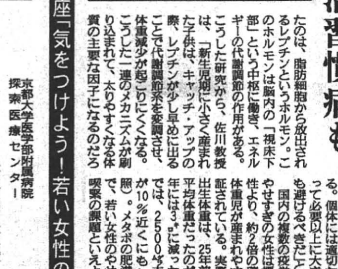
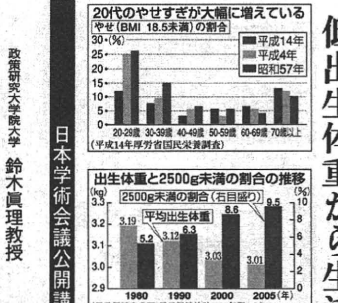
摂食障害は、大きく分けて「拒食症」と「過食症」があり、拒食症は「やせすぎ」の原因の一つとされている。摂食障害は、拒食症と過食症の両方がある。拒食症は、食事を摂らない、または極少量の食事を摂る。過食症は、大量の食事を摂る。摂食障害は、身体的健康だけでなく、精神的にも大きな影響を与える。摂食障害は、治療が必要で、専門医の診察を受ける必要がある。

食欲亢進に期待「グレリン」

食欲亢進に期待「グレリン」

栄養不足、性ホルモンの分泌にも関係

栄養不足、性ホルモンの分泌にも関係



低出生体重から生活習慣病も

低出生体重から生活習慣病も

低出生体重から生活習慣病も

低出生体重から生活習慣病も

やせている女性を美しいと感じてしまう社会風潮に問題

やせている女性を美しいと感じてしまう社会風潮に問題

やせている女性を美しいと感じてしまう社会風潮に問題

やせている女性を美しいと感じてしまう社会風潮に問題



「やせすぎ」問題について、若い女性の「やせすぎ」が問題となってきた。メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)で「太りすぎ」の弊害が目目される中、若い女性の体重は二十数年前より一方、むしろやせすぎが増え過ぎで出陣の際に「低出生体重児」が通常の2倍の確率で生まれやすくなっている。待

「やせすぎ」問題について、若い女性の「やせすぎ」が問題となってきた。メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)で「太りすぎ」の弊害が目目される中、若い女性の体重は二十数年前より一方、むしろやせすぎが増え過ぎで出陣の際に「低出生体重児」が通常の2倍の確率で生まれやすくなっている。待

日本学術会議臨床医学委員会内分泌・代謝分科会主催の公開講座(気をつけよう！若い女性の「やせすぎ」)を企画・開催(平成21年9月22日 日本学術会議講堂)(産経新聞 平成20年10月8日(水))

研究成果の刊行に関する一覧表

平成 20～22 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（堀田）眞理：「摂食障害のための理想の治療施設・治療環境論」専門医のための精神科治療リュミエール 28 摂食障害の治療 西園マーハ文編 中山書店 16-28, 2010.
2. 堀川玲子（アクティブチャイルド 60min.-子どもの身体活動ガイドライン-小児生活習慣病（財）日本体育協会監修 竹中晃二編集）サンライフ企画, 2010.
3. 鈴木（堀田）眞理：「診断と治療 総論」チーム医療としての摂食障害診療 末松弘行・渡邊直樹編 診断と治療社 9～20, 2009.
4. 河合啓介 神経性食欲不振症 薬局増刊号 病気と薬 パーフェクト BOOK 2009 南山堂 vol 60 No.4 890-891, 2009.
5. 鈴木眞理：Primary care note 摂食障害 日本医事新報社, 2008
6. 鈴木眞理：「摂食障害」経腸栄養管理のすべて 城谷典保編 南江堂 130-133, 2008.
7. 鈴木眞理：「摂食障害」小児科学第 3 刷 大関武彦・近藤直実編 医学書院 1716-1720, 2008.
8. 河合啓介 神経性食欲不振症 病気と薬 パーフェクトBOOK 2008 南山堂, 薬局増刊号 vol 59 No.4, 898-899, 2008.

論 文

1. Y. Yamazaki, Y. Kamei, S. Sugita, F. Akaike, S. Kanai, S. Miura, Y. Hirata, B.R. Troen, T. Kitamura, I. Nishino, T. Suganami, O. Ezaki, Y. Ogawa. The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in the skeletal muscle. *Biochem. J.* 427:171-178, 2010.
2. M. Tanaka, T. Suganami, S. Sugita, Y. Shimoda, M. Kasahara, S. Aoe, M. Takeya, S. Takeda, Y. Kamei, Y. Ogawa. Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration under unilateral ureteral obstruction. *Endocr. J.* 57:61-72, 2010.
3. T. Nemoto, A. Iwasaki-Sekino, N. Yamauchi, T. Shibasaki. Role of urocortin 2 secreted by the pituitary in the stress-induced suppression of luteinizing hormone secretion in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 294:E567-E575, 2010.
4. T. Sato, Y. Nakashima, Y. Nakamura, T. Ida, M. Kojima. Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. *J Mol Neurosci.* (In press) 2010.
5. A. Nonoshita, Y. Nishi, S. Takushima, M. Oshima, H. Hosoda, K. Kangawa, M. Kojima, H. Mifune, E. Tanaka, D. Hori, T. Kamura. Dynamics of placental ghrelin production and its receptor expression in a Dahl salt-sensitive rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta.* 31:358-64, 2010.
6. M. Kojima, K. Kangawa. Ghrelin: From Gene to Physiological Function. *Results Probl Cell Differ.* 50:185-205, 2010.
7. T. Masaki, H. Yoshimatsu. Neuronal Histamine and its Receptors: Implication of the Pharmacological Treatment of Obesity. *Curr Med Chem.* in press, 2010.
8. F. Anan, T. Masaki, T. Shimomura, M. Fujiki, Y. Umeno, N. Eshima, T. Saikawa, H. Yoshimatsu. Abdominal visceral fat accumulation is associated with hippocampus volume in non-dementia patients with type 2 diabetes mellitus. *Neuroimage.* 49:57-62, 2010.
9. K. Yoshiuchi, Y. Takimoto, J. Moriya, S. Inada, A. Akabayashi. Thrombopoietin and thrombocytopenia in anorexia nervosa with severe liver dysfunction. *Int. J. Eat. Disord.* 43:675-677, 2010.
10. G. Yamada, H. Ariyasu, H. Iwakura, H. Hosoda, T. Akamizu, K. Nakao, K. Kangawa. Generation of Transgenic Mice Overexpressing a Ghrelin Analog. *Endocrinology.* 151: 5935-5940, 2010.
11. H. Ariyasu, H. Iwakura, G. Yamada, N. Kanamoto, M. Bando, K. Kohno, T. Sato, M. Kojima, K. Nakao, K. Kangawa, T. Akamizu. A post-weaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters GH responsiveness to GHRH in male mice, but does not affect somatic growth. *Endocrinology.* 151:1743-50, 2010.
12. H. Iwakura, Y. Li, H. Ariyasu, H. Hosoda, N. Kanamoto, M. Bando, G. Yamada, K. Hosoda, K. Nakao, K. Kangawa, T. Akamizu. Establishment of a novel ghrelin-producing cell line.

Endocrinology. 151:2940-5, 2010.

13. T. Akamizu, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Kangawa. Ghrelin and Functional Dyspepsia. *Int J Pept.* 2010; 2010. pii: 548457. Epub 2010 Jan 12
14. 鈴木（堀田）眞理：「摂食障害の合併症と治療」日本心療内科学会雑誌 14 巻第 1 号 23-28, 2010.
15. 小原千郷、鈴木（堀田）眞理：「神経性食欲不振症患者家族に対する効率的な心理教育プログラムの開発—短期集中・情報提供型の家族教室—」家族療法研究 27 巻 第 1 号 82-89, 2010.
16. 鈴木（堀田）眞理：身体の病気としての摂食障害 こころのりんしょう à-la-carte 29 巻 3 号 373-377, 2010.
17. S. Yamashita, K. Kawai, T. Yamanaka, T. Inoo, H. Yokoyama, C. Morita, M. Takii, C. Kubo. BMI, body composition, and the energy requirement for body weight gain by patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 43(5): 365-371, 2010
18. C. Arimura, T. Nozaki, S. Takakura, K. Kawai, M. Takii, N. Sudo, C. Kubo. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 109: on line 2010
19. 久保千春、河合啓介：「摂食障害の治療」こころのりんしょう à-la-carte 第 29 巻 3 号, 2010
20. 河合啓介：「摂食障害の治療に、認知行動療法は有効でしょうか。」（認知行動療法）こころのりんしょう à-la-carte 第 29 巻 3 号, 2010.
21. 河合啓介：「摂食障害は年とともに無くなっていくのでしょうか（自然治癒）」こころのりんしょう à-la-carte 第 29 巻 3 号, 2010.
22. 河合啓介：「摂食障害は治ることはあるのでしょうか？再発を繰り返すのでしょうか（回復率・再発率）」こころのりんしょう à-la-carte 第 29 巻 3 号, 2010.
23. 堀川玲子 小児期から始まる生活習慣病-実態と予後 環境ホルモン学会 NewsLetter 12(4), 2010.
24. 堀川玲子 性分化と思春期発来の生物学的メカニズム 思春期青年期精神医学 20(1):43-50, 2010.
25. 堀川玲子 必携 小児の薬の使い方 Handbook of Pediatric Drug Therapy H.内分泌代謝疾患 月経過多症 『小児内科』『小児外科』編集委員会共編 小児内科 Vol42 増刊号 東京医学社, 2010.
26. 小川佳宏 特集号「やせの医学」編集 *Pharma Medica* 27 (10), 2009.
27. T. Chiba, Y. Kamei, T. Shimizu, T. Shirasawa, A. Katsumata, L. Shiraishi, S. Sugita, Y. Ogawa, S. Miura, O. Ezaki. Overexpression of FOXO1 in skeletal muscle does not alter longevity in mice. *Mech. Ageing Dev.* 130: 420-428, 2009.
28. T. Nemoto, N. Yamauchi, T. Shibasaki. Novel action of pituitary urocortin 2 in the regulation of

expression and secretion of gonadotropins. *J. Endocrinol.* 201:105-114, 2009.

29. M. Hotta, R. Ohwada, T. Akamizu, T. Shibasaki, K. Takano, K. Kangawa. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr. J.* 56:1119-1128, 2009.
30. 新井桂子、芝崎 保 やせとストレス反応 *Pharma Medica* 27:13-17, 2009.
31. K. Nakao, A. Yasoda, K. Ebihara, K. Hosoda, M. Mukoyama. Translational research of novel hormones: lessons from animal models and rare human diseases for common human diseases. *J Mol Med.* 87:1029-1039, 2009.
32. N. Yamada, G. Katsuura, I. Tatsuno, S. Kawahara, K. Ebihara, Y. Saito, K. Nakao. Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. *Neurosci Lett.* 30:132-135, 2009.
33. T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, L. Miyamoto, M. Hirata, F. Miyanaga, H. Hige, D. Aotani, T. Fujisawa, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao. Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet. *Diabetologia.* 52: 675-683, 2009.
34. H. Hiejima, Y. Nishi, H. Hosoda, J. Yoh, H. Mifune, M. Satou, H. Sugimoto, S. Chiba, Y. Kawahara, E. Tanaka, H. Yoshimatsu, N. Uchimura, K. Kangawa, M. Kojima. Regional distribution and the dynamics of n-decanoyl ghrelin, another acyl-form of ghrelin, upon fasting in rodents. *Regul Pept.* 156:47-56, 2009.
35. H. Ohgusu, K. Shirouzu, Y. Nakamura, Y. Nakashima, T. Ida, T. Sato, M. Kojima. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) has a preference for n-hexanoyl-CoA over n-octanoyl-CoA as an acyl donor. *Biochem Biophys Res Commun.* 386:153-8, 2009.
36. T. Takahashi, T. Ida, T. Sato, Y. Nakashima, Y. Nakamura, A. Tsuji, M. Kojima. Production of n-octanoyl-modified ghrelin in cultured cells requires prohormone processing protease and ghrelin O-acyltransferase, as well as n-octanoic acid. *J Biochem.* 146:675-82, 2009.
37. R. Hanada, A. Leibbrandt, T. Hanada, S. Kitaoka, T. Furuyashiki, H. Fujihara, J. Trichereau, M. Paolino, F. Qadri, R. Plehm, S. Klaere, V. Komnenovic, H. Mimata, H. Yoshimatsu, N. Takahashi, A. von Haeseler, M. Bader, SS. Kilic, Y. Ueta, C. Piffl, S. Narumiya, and JM. Penninger. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature.* 462:505-9. 2009.
38. K. Gotoh, T. Masaki, S. Chiba, K. Higuchi, T. Kakuma, H. Shimizu, M. Mori, T. Sakata, and H. Yoshimatsu. Hypothalamic neuronal histamine signaling in the estrogen deficiency-induced obesity. *J Neurochem.* 110:1796-805, 2009.
39. S. Chiba, E. Itateyama, T. Sakata, and H. Yoshimatsu. Acute central administration of immpip, a histamine H3 receptor agonist, suppresses hypothalamic histamine release and elicits feeding behavior in rats. *Brain Res Bull.* 79:37-40, 2009.

40. W. Fukuo, K. Yoshiuchi, K. Ohashi, H. Togashi, R. Sekine, H. Kikuchi, N. Sakamoto, S. Inada, F. Sato, T. Kadowaki, A. Akabayashi. Development of a hand-held personal digital assistant-based food diary with food photographs for Japanese. *J. Am. Diet. Assoc.* 109:1232-1236, 2009.
41. SF. Leibowitz, A. Akabayashi, J. Alexander, O. Karatayev, GQ. Chang. Puberty onset in female rats: relationship with fat intake, ovarian steroids and the peptides, galanin and enkephalin, in the paraventricular and medial preoptic nuclei. *J. Neuroendocrinol.* 21:538-49, 2009.
42. MM. Theil, S. Miyake, M. Mizuno, C. Tomi, JL. Croxford, H. Hosoda, J. Theil. S. von Hörsten, H. Yokote, A. Chiba, Y. Lin, S. Oki, T. Akamizu, K. Kangawa, T. Yamamura. Suppression of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Ghrelin. *J Immunol*, 183: 2859-66, 2009.
43. H. Iwakura, H. Ariyasu, Y. Li, N. Kanamoto, M. Bando, G. Yamada, H. Hosoda, K. Hosoda, A. Shimatsu, K. Nakao, K. Kangawa, T. Akamizu. A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 297:E802-11, 2009.
44. 赤水尚史：「(シンポジウム：整形外科領域におけるトランスレーショナルリサーチの現状と課題) グレリン創薬のトランスレーショナルリサーチ」 *日本整形外科学会雑誌* 83 :206-209, 2009.
45. 赤水尚史：「脆弱高齢者の運動機能改善薬としての期待」 *The Mainichi Medical Journal* 5: 299, 2009.
46. 赤水尚史、寒川賢治：「特集 やせの医学. 中枢性摂食異常症. 薬物治療の現状；グレリンを中心に」 *Pharma Medica* 27: 69-71, 2009.
47. 鈴木（堀田）眞理：「摂食障害」 薬の選び方・使い方のエッセンス 91 巻 増刊号 1286-1290, 2009.
48. 鈴木（堀田）眞理：「中枢性摂食異常症 わが国の現状と問題点」 *Pharama Medica* 27 巻 10 号 53-56, 2009.
49. 河合啓介, 久保千春：「中枢性異常症 心療内科的アプローチ」 *Pharma Medica-特集やせの医学* 27 (10): 63-67, 2009.
50. 河合啓介, 久保千春：「摂食障害と栄養障害」- 特集 腸管機能不全と Nutrition Supporting Team (NST) *精神科* 15(3):253-257, 2009.
51. 堀川玲子 中枢性摂食異常症 小児期の実態と病態（低身長・骨粗しょう症など） *Pharm Medica* 27(10):57-61, 2009.
52. 堀川玲子 小児内科 小児疾患診療のための病態生理 「思春期と内分泌」 （「小児内科」「小児外科」編集委員会共編）東京医学社, 2009.
53. 堀川玲子 思春期における身体成熟 *小児科* 50(11):1681-1689, 2009.
54. 堀川玲子 早産児の二次性徴、生殖機能 *周産期医学* 39(5):609-614, 2009.

55. Y. Kamei, S. Miura, T. Suganami, F. Akaike, S. Kanai, S. Sugita, A. Katsumata, H. Aburatani, T. G. Unterman, O. Ezaki, Y. Ogawa. Regulation of SREBP1c gene expression in skeletal muscle: role of retinoid X receptor/liver X receptor and forkhead-O1 transcription factor. *Endocrinology* 149:2293-2305, 2008.
56. 亀井康富、小川佳宏：「骨格筋機能と FOXO1 タンパク質」生化学 第 80 巻第 11 号, 2008.
57. A. Iwasaki-Sekino, A. Mano-Otagiri, H. Ohata, N. Yamauchi, T. Shibasaki. Gender differences in corticotropin and corticosterone secretion and corticotropin-releasing factor mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and the central nucleus of the amygdala in response to footshock stress or psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 34:226-237, 2008.
58. M. Kojima, K. Kangawa. Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ.* 46:89-115, 2008.
59. T. Sato, M. Kurokawa, Y. Nakashima, T. Ida, T. Takahashi, Y. Fukue, M. Ikawa, M. Okabe, K. Kangawa, M. Kojima. Ghrelin deficiency does not influence feeding performance. *Regul Pept.* 145:7-11, 2008.
60. 児島将康、井田隆徳、佐藤貴弘：グレリンの基礎と新たな可能性、循環器科 64: 468-475, 2008.
61. H. Yoshimatsu. Hypothalamic neuronal histamine regulates body weight through the modulation of diurnal feeding rhythm. *Nutrition.* 24(9):827-31. 2008.
62. M. Otani, Y. Takimoto, J. Moriya, K. Yoshiuchi, A. Akabayashi. Plasma intact fibroblast growth factor 23 levels in women with anorexia nervosa. *Biopsychosoc. Med.* 2:10, 2008.
63. T. Ishizawa, K. Yoshiuchi, Y. Takimoto, Y. Yamamoto, A. Akabayashi. Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in patients with anorexia nervosa. *Psychosom. Med.* 70:695-700, 2008.
64. M. Kayano, K. Yoshiuchi, S. Al-Adawi, N. Vierbes, ASS. Dorvlo, H. Kumano, T. Kuboki, A. Akabayashi. Eating Attitudes and Body Dissatisfaction in Adolescents: a Cross-Cultural Study. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62:17-25, 2008.
65. Y. Takimoto, K. Yoshiuchi, A. Akabayashi. The effect of mood states on QT interval and QT dispersion in eating disorder patients. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62:185-189, 2008.
66. 森屋淳子、瀧本禎之、赤林 朗：「アグーチ関連蛋白（AGRP）の摂食行動、エネルギー代謝における役割」生体の科学 第 59 巻第 3 号, 2008.
67. H. Iwakura, H. Ariyasu, N. Kanamoto, Y. Li, G. Yamada, K. Hosoda, K. Nakao, K. Kangawa, T. Akamizu. Establishment Novel Mouse Model of Neuroblastoma. *International Journal of Oncology* 33: 1195-9, 2008.
68. T. Akamziu, H. Iwakura, H. Ariyasu, T. Murayama, E. Sumi, S. Teramukai, K. Goto, E. Ohnishi,

- H. Akiyama, K. Kawanabe, M. Nankaku, N. Ichihashi, T. Tsuboyama, K. Tamai, M. Kataoka, T. Nakamura, K. Kangawa, OA-THR Clinical Study Team. Effects of ghrelin treatment in patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. *Journal of American Geriatrics Society*. 56: 2363-2365, 2008.
69. H. Ariyasu, H. Iwakura, G. Yamada, K. Nakao, K. Kanagawa, T. Akamizu. Efficacy of Ghrelin as a therapeutic approach for age-related physiologic changes. *Endocrinology*. 149:3722-8, 2008.
70. K. Takahashi, K. Chin, T. Akamizu, S. Morita, K. Sumi, T. Oga, H. Matsumoto, A. Niimi, T. Tsuboi, S. Fukuhara, K. Kangawa, M. Mishima. Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment. *Respiration* 54:621-3, 2008.
71. T. Akamizu, H. Iwakura, H. Ariyasu, H. Hosoda, T. Murayama, M. Yokode, S. Teramukai, H. Seno, T. Chiba, S. Noma, Y. Nakai, M. Fukunaga, Y. Nakai, K. Kangawa, and FD Clinical Study Team. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on appetite and food intake. *Eur J Endocrinol*. 158: 491-498, 2008.
72. 鈴木（堀田）眞理：「Anorexia nervosa」THE BONE22 巻 4 号 33-37, 2008.
73. 鈴木（堀田）眞理：「神経性食欲不振症における糖代謝異常」Diabetes Frontier19 巻 4 号 495-499, 2008.
74. 鈴木（堀田）眞理：「内科医から摂食障害患者に伝えたいこと」こころの科学 141 巻 67-7, 2008.
75. 鈴木（堀田）眞理：「摂食障害の合併症と栄養療法」心療内科 12 巻 4 号 288-298, 2008.
76. K. Kawai, T. Yamanaka, S. Yamasita, M. Gondo, C. Morita, C. Arimura, T. Nozaki, M. Takii, C. Kubo Somatic and Psychological Factors Related to The Body Mass Index of Patients with Anorexia Nervosa. *Eat Weight Disord*. 13(4):198-204, 2008.
77. 河合啓介 ストレスと代謝疾患—摂食障害を含む— 日本心療内科学会誌, vol.12 No.2, 28-32, 2008.
78. 堀川玲子 特集 食育の科学 食育と子どもの心 小児科 49(7):925-932, 2008.
79. 磯島豪、内木康博、堀川玲子、横谷進、田中敏章 Body Mass Index(BI)Zスコア (SDスコア) と肥満度の相関—内分泌外来を受診した小児における検討—日本成長学会雑誌 13(2):69-77,2008.
80. 磯島豪、内木康博、堀川玲子、横谷進、田中敏章 小児における体格指数の検討：Body Mass Index(BMI) Zスコアと肥満度の相関—秋田県健常小児における検討—肥満研究 14(2):159-165, 2008.
81. T. Nemoto, A. Iwasaki-Sekino, N. Yamauchi, and T. Shibasaki. Regulation of expression and secretion of urocortin 2 in rat pituitary. *J. Endocrinol*. 192:443-452, 2007.