

## 10. グレリン分泌調節機構に関する研究

研究分担者 赤水 尚史

和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

### 研究要旨

睡眠時無呼吸症候群において、グレリンを含めた種々のホルモンや神経伝達物質が変動することが知られており、その病態との関連が興味を持たれている。一方、グレリン分泌が種々の栄養素、ホルモン、神経伝達物質などによって影響を受ける事が *in vivo* を中心に知られている。しかしながら、それらの影響が直接作用か間接作用かは不明であり、分子レベルでの調節機構はほとんどなされていない。その大きな理由の一つは有用なグレリン分泌細胞が不在であることにある。そこで我々は、グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析した。

### A. 研究目的

グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析する。

### B. 研究方法

まず、グレリン遺伝子プロモーターを有する SV40-T 抗原トランスジェニックマウスを作成し、胃由来のグレリン分泌細胞株を樹立した。次に、その細胞株を用いて種々のホルモンや神経伝達物質によるグレリン分泌調節機構を検討した。

### C. 研究結果

インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激した。同細胞にはオキシトシン受容体しか存在せず、バソプレッシンの作用はオキシトシン受容体を介した交叉反応と考えられた。また、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンもまたグレリン分泌を増加した。ドーパミンに関しては、D1a と D2 に対する受容体が存在していた。D1 アゴニストは刺激作用を示したが、D2、D3 アゴニストは作用を示さないことから D1a 受容体を介した作用と推察された。

## D. 考察

グレリン分泌を直接調節するホルモンや神経伝達物質を見いだした。これらの所見は、グレリン分泌調節機構を明らかにするのみならず、グレリンシステムの包括的理解を深めると考えられ、睡眠時無呼吸症候群との関連研究にも有用と期待されよう。

## E. 結論

グレリン分泌細胞株を樹立し、同細胞株を用いてグレリン分泌調節機構を分子レベルで解析した。その結果、インスリンとソマトスタチンはグレリン分泌を抑制し、オキシトシンとバソプレッシンは同分泌を刺激することを見いだした。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med* 4(1): 61-64, 2012
- 2) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol* 514: 381-98, 2012
- 3) Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H,

Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog. *Methods Enzymol* 514: 371-7, 2012

- 4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012
- 5) Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J* 59(7): 571-7, 2012
- 6) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. *Thyroid* 22(7):661-79. 2012
- 7) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23(3): 197-202, 2012

## 2. 学会発表

- 1) Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Yoshiro Toyama, Yuka Harada, Tsuneto Akashiba, Koichiro Tastumi, Yuichi Inoue, Makoto Satoh, Shigeru Sakurai, Hiroki Sakakibara, Toshiaki Shiomi, Hiroshi Kimura, Soichiro Miyazaki, Toru Tsuda, Kazuhisa Bessho, Kazuya Yoshida, Kenji Ueshima, Takashi Akamizu, Hiroshi Kadotani, Yuma Hoshino, Toru Oga : The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. The 17th Congress of the APSR December 14-16, 2012 Hong Kong
- 2) 舩橋友美, 竹島健, 若崎久生, 西理宏, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 佐々木秀行, 赤水尚史 : チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 3) 竹島健, 原田沙耶, 舩橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 古川安志, 稲葉秀文, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史 : バセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した 1 例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 4) 稲葉秀文, 竹島健, 古川安志, 舩橋友美, 玉川えり, 山岡博之, 宮本和佳, 太田敬之, 若崎久生, 西理宏, 赤水尚史 : 妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 5) 宮本和佳, 舩橋友美, 玉川えり, 竹島健, 早川隆洋, 山岡博之, 古川安志, 稲葉秀文, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 6) 古川安志, 松野正平, 玉川えり, 竹島健, 宮本和佳, 稲葉秀文, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例 . 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 福岡市 2012.11.29. 12.1.
- 7) 赤水尚史 : シンポジウム 2 バセドウ病外科治療の変遷「特別発言」. 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会 横浜市 2012.10.4 5.
- 8) 石橋達也, 稲葉秀文, 田中宏典, 古川安志, 太田敬之, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 佐々木秀行, 赤水尚史 : 多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来し, 続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例 . 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 21.
- 9) Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki,

Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. Takashi Akamizu, Tetsurou Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey .ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo June 23-26, 2012 Houston , USA

- 10) T. Akamizu, N. Sakura, Y. Shigematsu, G. Tajima, A. Ohtake, H. Hosoda, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Kangawa : Plasma ghrelin levels appeared to be elevated in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II: Evidence for that acyl-CoA is the substrate for ghrelin acylation . 15<sup>th</sup> International & 14<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) May 5-9, 2012 Florence, Italy

- 11)有安宏之, 岩倉浩, 寒川賢治, 中尾一和, 赤水尚史: 全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果

に関するクロスオーバー試験 . 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 21.

- 12) 稲葉秀文, 赤水尚史, Leslie J De Groot : シンポジウム 2 自己免疫機序と内分泌代謝疾患「バセドウ病の免疫学的成因解析と新規治療法開発」 . 第 85 回日本内分泌学会学術総会 名古屋市 2012.4.19 21.
- 13)有安宏之, 岩倉浩, 村山敏典, 湯川尚一郎, 吉村健一, 横出正之, 三森経世, 中尾一和, 寒川賢治, 赤水尚史: 全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験 . 第 109 回日本内科学会講演会 京都市 2012.4.13 15.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし