

5. Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Suzuki E, Ueno M, Yamaguchi T. Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 69: 957-964, 2012.
 6. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S. Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*, 40: 415-421, 2011.
 7. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18: 567-574, 2011.
 8. 光永修一、池田公史、仲地耕平、落合淳志. 膵がん患者の「るいそう」とIL-6. *腫瘍内科*, 7: 146-152, 2011.
 9. 高橋進一郎、小西大、木下敬弘、後藤田直人、加藤祐一郎、小林達伺、池田公史、仲地耕平、光永修一、大野泉、木下平. 予後、再発部位、術後補助化学療法の効果 - Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較 -. *胆と膵*, 32: 641-645, 2011.
 10. Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S: A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 66: 527-534, 2010.
 11. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Tanaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Hagihara A, Hiraoka N: Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. *Jpn J Clin Oncol*, 40: 313-318, 2010.
2. 学会発表
 1. 三浦智史、光永修一、清水 怜、大野 泉、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、池田公史. Characterization of patient with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 口演, 仙台, 8月29日, 2013.
 2. 奥山浩之、光永修一、桑原明子、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、池田公史. 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタビン療法の有害事象と炎症性サイトカイン・タンパクの関連. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013.
 3. 田中弘人、光永修一、小林美沙樹、船崎秀樹、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、和泉啓司郎、池田公史. ゲムシタビン耐性進行膵癌に対するS-1療法の3週レジメンの有効性と安全性—6週レジメンとの比較—. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013.
 4. 光永修一. IL-6/STAT3経路は、膵癌の腫瘍浸潤と疼痛に關与する. 第72回日本癌学会学術総会, 口演, 横浜, 10月5日, 2013.
 5. 光永修一. 膵がん神経浸潤モデルによる悪液質解明. 第7回In vivo実験医学シンポジウム, シンポジウム, 東京, 11月7日, 2013.
 6. Mitsunaga S, Suzuki M, Suzuki H, Miura T, Narita M, Ikeda M, Ochiai A. Nervous system reaction to neural invasion leads to cachexia in

- pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議), 神戸, 12月10日, 2013.
7. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Low active ghrelin ratio correlated with appetite loss in patients with advanced pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議), 神戸, 12月10日, 2013.
 8. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ochiai A. The time trends of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma in 1,047 patients. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.
 9. Miura T, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ikeda M. Characterization of patients with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.
 10. Kuwahara A, Mitsunaga S, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Ikeda M. Symptom changes that predict disease control by systemic chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium, poster, San Francisco, January 19-21, 2012.
 11. 光永修一, 池田公史, 大野 泉, 清水 怜, 高橋秀明, 奥山浩之, 桑原明子, 奥坂拓志, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔, 落合淳志. 進行膵がんにおける腹腔動脈および上腸間膜動脈周囲浸潤の臨床的意義. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7月28日, 2012.
 12. 桑原明子, 光永修一, 池田公史, 大野 泉, 清水 怜, 高橋秀明, 奥山浩之, 奥坂拓志, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔. 膵癌化学療法において腫瘍制御予測因子となりうる症状変動の検討. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7月28日, 2012.
 13. 田中弘人, 光永修一, 小林美沙樹, 船崎秀樹, 市田泰彦, 高橋秀明, 大野 泉, 清水 怜, 池田公史, 和泉啓司郎. 進行膵がん患者に対する2次化学療法としてのS-1療法の早期中止に関わる因子解析. 第10回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7月27日, 2012.
 14. Mitsunaga S, Ikeda M, Ueno H, Nakachi K, Morizane C, Kondo S, Shimizu S, Kojima Y, Suzuki T, Tamai T, O'Brien JP., Okusaka T. Phase I/II study of lenvatinib (E7080), a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I results. ASCO-GI 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium, poster, San Francisco, January 24-26, 2013.
 15. 光永修一, 池田公史, 仲地耕平, 鈴木雅美, 加藤博之, 寺尾公男. 膵がんにおける抗IL-6療法の意義. 第84回日本内分泌学会学術集会. ミニシンポジウム, 神戸, 4月23日, 2011.
 16. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A. Use of elevated IL-1 to predict prognosis in patients with advanced pancreatic cancer with high IL-6 and wasting condition. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, June 5-8, 2011.
 17. Mitsunaga S, Ikeda M, Ohno I, Shimizu S, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Okusaka T. The degree of circulating CRP level predicts the results of GEM-monotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会学

- 術集会. ワークショップ, 横浜, 7月21-23日, 2011.
18. 光永修一、池田公史、仲地耕平、大野 泉、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、稲垣正俊、古瀬純司、落合淳志. 進行膵がんにおいて、病状悪化を認めるIL-6高値群のうちIL-1高値群は予後不良である. 第42回日本膵臓学会大会. 口演, 青森, 7月29-30日, 2011.
 19. 光永修一、落合淳志、鈴木雅美. 膵がん神経浸潤による神経因性疼痛は脊髄のアストロサイトにより調整される. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3-5日, 2011.
 20. 吉川 清、光永修一、木下 平、小西 大、高橋進一郎、後藤田直人、加藤祐一郎、會澤雅樹、落合淳志. 膵臓頭部がんにおける腫瘍関連マクロファージの臨床的意義に関する検討. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3-5日, 2011.
 21. Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia and pain in pancreatic cancer. 6th Cachexia Conference. Milan, Dec. 8-10, 2011.
 22. Ohno I, Mitsunaga S, Nakachi K, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Kojima Y, Ochiai A, Okusaka T, Ikeda M: Clinical significance of serum alkaline phosphatase level in advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 23. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.: Clinical significance of elevation of the serum IL-6 level in patients with advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 24. Okuyama H, Mitsunaga S, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okusaka T, Ueno H, Ochiai A, Ikeda M: Association of interleukin-6 levels and neutropenia during gemcitabine monotherapy for advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 25. Mitsunaga S, Masafumi I, Nakachi K, Kojima Y, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H : Low Level of Circulating IL-6 is Associated with Neutropenia of Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, 口演、福岡、7月12日、2010.
 26. 光永修一、池田公史、仲地耕平、井元 章、鈴木雅美、落合淳志 : Astrocytic activation by neural invasion modulates pain in pancreatic cancer. (膵がん患者の疼痛には神経浸潤に由来する脊髄アストロサイトの活性化が関与する) 第 69 回日本癌学会学術総会、口演、大阪、9月23日、2010.
 27. 大野 泉、光永修一、仲地耕平、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、小島康志、落合淳志、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、奥坂拓志、池田公史 : 進行膵がん症例における血清 ALP 値の意義. 第 48 回日本癌治療学会学術集会、口演、京都、10月30日、2010.
 28. 奥山浩之、光永修一、仲地耕平、大野 泉、清水 怜、小島康志、高橋秀明、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、落合淳志、奥坂拓志、池田公史 : 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタビン (GEM) 療法による血液毒性の予測因子. 第 48 回日本癌治療学会学術集会、口演、京都、10月30日、2010.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

【国内】

1. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：特願2010-515932
2. 名称：膵がん治療剤
出願番号：特願 2012-517325

【国外】

1. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：US12/996162
2. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：TW098118678
3. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：IN8616/DELNP/2010
4. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CA2728243
5. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：SI201008952-2
6. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CN200980131148.6
7. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：EP09758415.5
8. 名称：膵がん治療剤
出願番号：US13/700594
9. 名称：膵がん治療剤
出願番号：EP11786743
10. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：US12/996162
11. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：TW098118678
12. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：IN8616/DELNP/2010
13. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CA2728243
14. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：SI201008952-2
15. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CN200980131148.6
16. 名称：神経浸潤抑制剤

出願番号：EP09758415.5

17. 名称：膵がん治療剤
出願番号：US13/700594

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

進行肺癌に対するグレリンの臨床応用と抗カヘキシア作用の解明

研究代表者 松元 信弘

宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 助教

研究要旨

癌悪液質は「改善が困難な進行性の筋萎縮により種々の機能障害が生じる病態」と定義される。癌患者の約8割が悪液質となり、癌悪液質は癌関連死亡の約3割を占める。癌悪液質における筋萎縮は、IGF1/AKT/S6Kを介する筋タンパク合成系、IL-6などの悪液質関連サイトカインを介する筋タンパク分解系のバランスが異常となることで、分解に傾くことが原因とされる。グレリンは成長ホルモン分泌促進作用、食欲増進作用、抗炎症作用を有するペプチドである。これまでに癌悪液質患者に対して、グレリン投与は食欲改善作用を有することが報告されたが、筋萎縮に対する研究は十分に行われていない。

今回我々は、pAkt/PI3K経路を負に制御するホスファターゼであるPtenを肺上皮特異的に欠損させたマウス（Pten-KOマウス）を用いて肺腺癌悪液質モデルを作成し、癌悪液質におけるグレリン投与の効果を検討した。グレリン投与は、摂餌量、体重、筋重量、筋横断面積の減少を抑制し、IL-6などの血中炎症性サイトカイン濃度やAtrogin-1などの筋特異的ユビキチンリガーゼの発現上昇を抑制した。これらの効果は、グレリンの持つ抗炎症作用や、筋組織中のIGF1濃度を上昇させることが関与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

癌悪液質は「改善が困難な進行性の筋萎縮により種々の機能障害が生じる病態」と定義される。癌患者の約8割が悪液質となり、癌悪液質は癌関連死亡の約3割を占め、癌医療において、患者のQOLに大きく影響を与える重要な病態である。グレリンは成長ホルモン分泌促進作用、食欲増進作用、抗炎症作用を有するペプチドである。これまでに癌悪液質患者に対して、グレリン投与は食欲改善作用を有することが報告されているが、筋萎縮に対する研究は十分に行われていない。

これまで、グレリンの癌との関連研究はin vitroが主体であり、生体内癌組織におけるグレリンの役割は未だ不明である。癌カヘキシアモデルや癌転移モデルを用いた基礎研究は、発癌や転移巣の成立と増大に対するグレリンの作用をin vivoで検証することができ、より良い治療適応や新たな臨床展開への足掛かりとなる。

本研究は、癌性カヘキシアに対するグレリンの作用機序を分子レベルで解明し、グレリン治療開発に新たな切り口から貢献することを目標とする。本研究では、細気管支肺胞上皮特異的にがん抑制遺伝子であるPtenを欠損したマウスの肺腺癌カヘ

キシアモデルを用いて、癌性カヘキシア、特に筋委縮に対するグレリン作用のメカニズムを解析する。

B. 研究方法

- 1) 細気管支肺胞上皮特異的に癌抑制遺伝子 Pten を欠損したマウス (8週齢) に化学発癌剤 (Urethane, 1mg/g body weight) を腹腔内投与した。Urethane 投与5ヶ月後にマウスを麻酔し、肺を摘出し、腫瘍数、腫瘍径の測定ならびに組織学的検討を行った。
- 2) 上記の肺腺癌カヘキシアモデルにおいて、38週齢から42週齢までグレリン 10 nmol/body を1日2回、腹腔内投与し、グレリンの効果を体重変化、摂餌量、内臓脂肪量、血液中炎症性サイトカイン濃度、腓腹筋横断面積、腓腹筋重量で評価した。

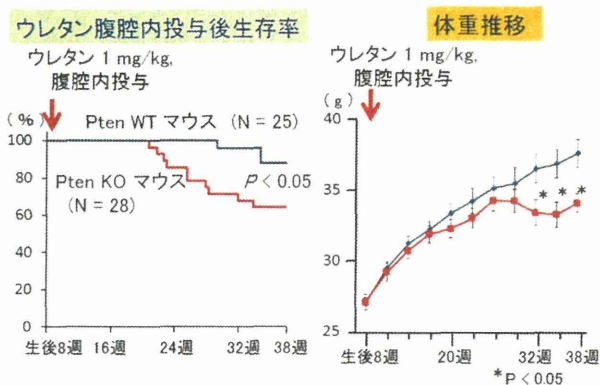
(倫理面への配慮)

本研究においてマウスを対象とした研究を行うに際しては、本施設の遺伝子組換え実験委員会ならびに動物実験安全委員会の承認を得て、規定に従って実施した。

C. 研究結果、および D. 考察

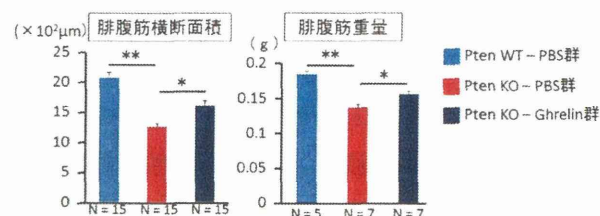
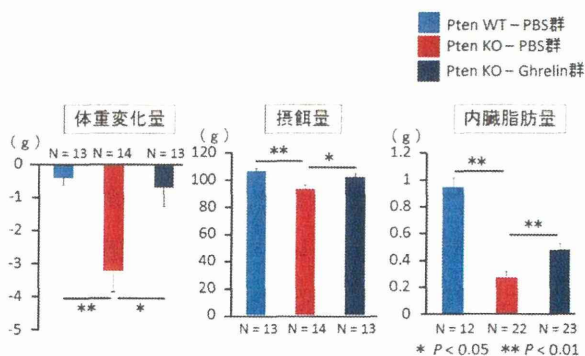
Pten 欠損マウスはウレタン投与5ヶ月後に高率に肺腺癌を発症した。一方、野生型は肺腺種のみ発症し、発症数も少なかった。腫瘍数、腫瘍サイズともに Pten 欠損マウスにおいて有意に増加・増大していた。

ウレタン投与後38週まで観察したところ、Pten 欠損マウスは野生型 Pten マウスに比べて有意に体重が少なく ($p < 0.05$)、生存率も有意に低かった ($p < 0.05$)。



この Pten 欠損肺腺癌カヘキシアマウスに対して、ウレタン投与後30週目より、グレリン 20 nmol/日 (グレリン投与群) もしくは PBS (対象群) を連日4週間腹腔内投与したところ、グレリン治療群は対象群と比べて、体重 ($p < 0.05$)、摂餌量 ($p < 0.05$)、内臓脂肪量 ($p < 0.05$)、腓腹筋重量 ($p < 0.01$) と横断面積 ($p < 0.05$) が有意に増加していた。

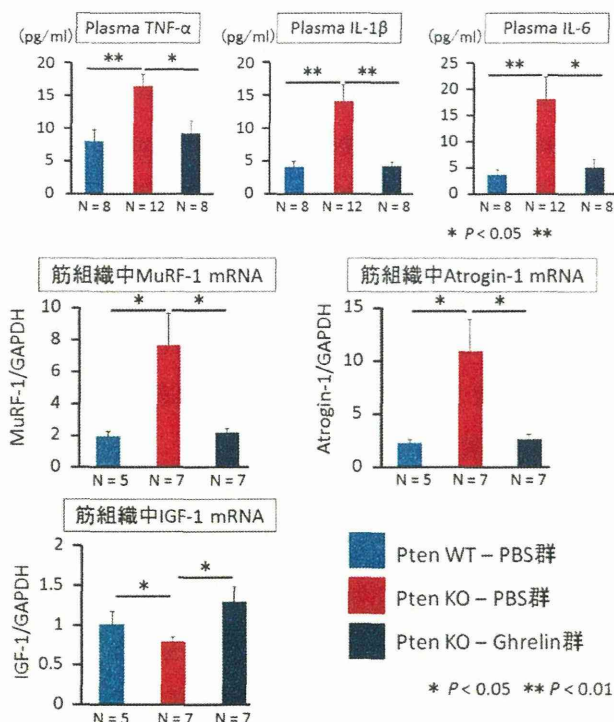
グレリン腹腔内投与は悪液質を改善する



自由摂餌したグレリン投与群と PBS 対照群と同量の摂餌に制限したグレリン投与群では、自由摂餌グレリン群が有意に内臓脂肪量と腓腹筋重量が多く、摂餌制限グレリン群は内臓脂肪量、腓腹筋重量において PBS 対照群と同等であった。このモデルにおける体重減少抑制効果の一部は少なくともグレリンによる摂餌量増加と関連して

いると考えられた。

また、グレリン群は対照群に比較して、血液中 TNF- α ($p < 0.05$)、IL-1 β ($p < 0.01$)、IL-6 ($p < 0.05$) などの炎症性サイトカイン産生が有意に抑制されていた。さらにグレリン群では、筋組織中 MuRF-1 ($p < 0.05$)、Atrogin-1 ($p < 0.05$) など筋特異的ユビキチンリガーゼの mRNA 発現が有意に抑制される一方、筋組織中 IGF-1 mRNA 発現 ($p < 0.05$) は有意に上昇していた。グレリンのカヘキシアにおける筋萎縮抑制効果は、抗炎症作用と IGF-1 経路を介した、筋蛋白分解抑制と筋蛋白合成促進による可能性が示唆された。



E. 結論

Pten欠損マウスに化学発癌剤urethaneを腹腔内投与することで、肺腺癌カヘキシア動物モデルを確立した。このモデルでは摂食低下により体重減少を生じ、悪液質を来していると考えられた。このモデルにグレリンを投与することで、摂餌量、体重、筋重量、筋横断面積の減少を抑制し、IL-6などの血中炎症性サイトカイン濃度やAtrogin-1

などの筋特異的ユビキチンリガーゼの発現上昇を抑制した。これらの効果は、グレリンの持つ抗炎症作用や、筋組織中のIGF1濃度を上昇させることが関与している可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 松元信弘、中里雅光：グレリンによる摂食調節機構. *Anti-Aging Medicine*, 10: 36-39, 2014.
2. Arimura Y, Yamazaki S, Yanagi S, Matsumoto N, Takegami M, Hayashino Y, Fukuhara S, Nakazato M. Clinical usefulness of the two-question assessment tool for depressive symptoms in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 191: 101-107, 2013.
3. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Tokojima M, Yamashita S, Nakazato M: Hepatic portal venous gas in a patient undergoing chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Int Canc Conf J*, 2: 14-16, 2013.
4. 郡山晴喜、京樂 格、山下秀一、塩見一剛、松元信弘、中里雅光：肺小細胞癌に合併し、癌化学療法で改善した傍腫瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton 筋無力症候群の同時発症例. *臨床神経学*, 53: 104-108, 2013.
5. Matsumoto N, Nakazato M.: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. *Methods Enzymol*, 514: 399-407, 2012.
6. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M,

Yamahara K, Kangawa K.: Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS One, 7: e35708, 2012.

7. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光：グレリンのトランスレーショナルリサーチ。カレントセラピー, 30: 21-25, 2012.
8. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. Eur J Pharmacol, 672: 153-158, 2011.
9. 松元信弘、中里雅光: グレリンのトランスレーショナルリサーチ。実験医学、29: 803-807, 2011.

2. 学会発表

1. Tsubouchi H, Yanagi S, Matsumoto N, Nakazato M: Ghrelin ameliorates cachectic status in the mouse model of lung cancer model. European Respiratory Society Annual Congress 2013. Poster, Barcelona, Sep. 9, 2013.
2. 坂元昭裕、松元信弘、郡山晴喜、坪内拓伸、柳 重久、飯干宏俊、床島真紀、中里雅光：ALI/ARDSにおけるグレリンの病態生理学的意義の検討。第110回日本内科学会総会、東京。4月12日、2013年。
3. Yanagi S, Imazu Y, Miyoshi K, Tsubouchi H, Matsumoto N, Nakazato M: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. European Respiratory Society VIENNA 2012, Vienna,

Austria, Sep.4, 2012.

4. 坂元昭裕、松元信弘、郡山晴喜、坪内拓伸、三好かほり、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、中里雅光：肺癌化学療法中の血清グレリン値の臨床的意義。第109回日本内科学会総会、ポスター、京都、4月13日、2012.
5. 今津善史、柳 重久、三好かほり、坪内拓伸、松元信弘、中里雅光：ブレオマイシン急性肺傷害モデルマウスに対するグレリンの肺保護作用。第52回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、神戸、4月21日、2012.
6. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yangi S, Sano A, Tokojima M, Nakazato M.: Clinical significance of ghrelin in patients who are undergoing chemotherapy for lung cancer. CHEST 2011, Honolulu, Oct.22-26, 2011.
7. 坂元昭裕、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、松元信弘、中里雅光：高齢者肺癌化療法での血漿グレリンの動態とQOLとの関連。第22回日本老年医学会九州地方会、口演、佐賀、3月3日、2012.
8. 今津善史、芦谷淳一、坪内拓伸、坂元昭裕、今井光一、三好かほり、有村保次、柳 重久、京楽由佳、松元信弘、中里雅光：ブレオマイシン急性肺傷害モデルマウスを用いたグレリンの抗炎症作用に関する検討。第50回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、京都、4月25日、2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

3. その他
なし

[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
1	<u>Matsumoto N,</u> <u>Nakazato M</u>	Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases.	Kojima M, Kangawa K.	Methods Enzymol	Academic Press	San Diego, USA	2012	399-407
2	Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, <u>Kangawa K.</u>	Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa.	Kojima M, Kangawa K.	Methods Enzymol	Academic Press	San Diego, USA	2012	381-398
3	Takiguchi S, Hiura Y, Miyazaki Y, Takata A, Murakami K, <u>Doki Y.</u>	Clinical trial of ghrelin synthesis administration for upper GI surgery.	Kojima M, Kangawa K.	Methods Enzymol	Academic Press	San Diego, USA	2012	409-431
4	<u>中里雅光</u>	消化管とホルモン	中尾一和	最新 内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2012	638-642
5	柳重久、 三好かほり、 坪内拡張、 <u>中里雅光</u>	肺癌と HIFs	永井厚志 巽 浩一郎 桑野和善 高橋和久	Annual Review 呼吸器 2012	中外医学社	東京	2012	46-56
6	<u>中里雅光</u>	中枢性摂食調節	門脇 孝	最新医学 6月増刊号	最新医学社	大阪	2011	1266-1275
7	松元信弘、 <u>中里雅光</u>	グレリンのトランスレーショナルリサーチ	児島将康、 斎藤祐見子 <u>中里雅光</u>	実験医学	羊土社	東京	2011	803-807
8	松元信弘、 寒川賢治、 <u>中里雅光</u>	グレリンと呼吸器疾患	永井厚志、 巽 浩一郎、 桑野和義、 高橋和久	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2011	50-56
9	<u>中里雅光</u> 、 寒川賢治	グレリンの展開医療研究	寺内康夫、 伊藤 裕、 石橋 俊	Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌	中外医学社	東京	2011	232-237

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Iizuka S, Mogami S, Yamada C, Hattori T, <u>Nakazato M.</u>	Rikkunshito ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in a ghrelin-independent manner.	J Physiol Lung Cell Mol Physiol	306	L233-245	2014
2	Yano Y, <u>Nakazato M.</u> , Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, <u>Kangawa K.</u> , Shimada K, Kario K.	Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients.	Am J Hypertens	27	727-733	2014
3	山口秀樹、上野浩晶、 <u>中里雅光</u>	グレリンとオベスタチン.	内分泌・糖尿病・代謝内科	36	287-292	2013
4	<u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンによる摂食調節機構.	Anti-Aging Medicine	10	36-39	2014
5	Takiguchi S, Takata A, Murakami K, Miyazaki Y, Yanagimoto Y, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Clinical application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy.	Gastric Cancer	17	200-205	2014
6	Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Preservation of the celiac branch of the vagus nerve during laparoscopy-assisted distal gastrectomy: impact on postprandial changes in ghrelin secretion.	World J Surg,	37	2172-2179	2013
7	Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy.	Gastric Cancer,	16	167-174	2013

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
8	Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, <u>Kangawa K</u> , <u>Doki Y</u> .	Reduced plasma ghrelin levels on day 1 after esophagectomy: a new predictor of prolonged systemic inflammatory response syndrome.	Surg Today	43	48-54	2013
9	Miyazaki Y, Takiguchi S, Seki Y, Kasama K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, <u>Doki Y</u> .	Clinical significance of ghrelin expression in the gastric mucosa of morbidly obese patients.	World J Surg,	37	2883-2890	2013
10	<u>Mitsunaga S</u> , Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A.	Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer.	Br J Cancer	108	2063-2069	2013
11	Inagaki M, Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Kinoshita H, Shima Y, Terao K, <u>Mitsunaga S</u> , Ochiai A, Uchitomi Y.	Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients.	Support Care Cancer	21	2097-2106	2013
12	Arimura Y, Yamazaki S, Yanagi S, <u>Matsumoto N</u> , Takegami M, Hayashino Y, Fukuhara S, <u>Nakazato M</u> .	Clinical usefulness of the two-question assessment tool for depressive symptoms in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Lung	191	101-107	2013
13	Tsuchimochi W, Kyoraku I, Yamaguchi H, Toshinai K, Shiomi K, <u>Kangawa K</u> , <u>Nakazato M</u> .	Ghrelin prevents the development of experimental diabetic neuropathy in rodents.	Eur J Pharmacol	702	187-193	2013

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
14	Sakamoto A, <u>Matsumoto N</u> , Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Tokojima M, Yamashita S, <u>Nakazato M</u>	Hepatic portal venous gas in a patient undergoing chemotherapy for non-small cell lung cancer.	Int Canc Conf J	2	14-16	2013
15	Miki K, Maekura R, Nagaya N, <u>Nakazato M</u> , Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, <u>Matsumoto N</u> , Yoshikawa M, Yamahara K, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin Treatment of Cachectic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	PLoS ONE	7	e35708	2012
16	土持若葉、上野浩晶、 <u>中里雅光</u>	グレリンによる神経求心 作用.	血管医学	14	17-21	2013
17	米川忠人、 <u>中里雅光</u>	癌悪液質とグレリン.	コンセンサ ス癌治療	12	46-47	2013
18	郡山晴喜、京樂 格、 山下秀一、塩見一剛 <u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	肺小細胞癌に合併し、癌 化学療法で改善した傍腫 瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton筋無力症候 群の同時発症例.	臨床神経学	53	104-108	2013
19	坂元昭裕、 <u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンのトランスレー ショナルリサーチ.	カレントテ ラピー	30	21-25	2012
20	Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, <u>Kangawa K</u> , <u>Doki Y</u> .	Reduced plasma ghrelin levels on day 1 after esophagectomy: a new predictor of prolonged systemic inflammatory response syndrome.	Surg Today	43	48-54	2013

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
21	Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, <u>Kangawa K</u> , <u>Doki Y</u> .	Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: A prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study.	Cancer	118	4785- 4794	2012
22	Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, <u>Kangawa K</u> , Mori M, <u>Doki Y</u> .	Mapping analysis of ghrelin producing cells in the human stomach associated with chronic gastritis and early cancers.	Dig Dis Sci	57	1238-1246	2012
23	Iwasaki E, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Hibi T.	Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction.	Dig Dis Sci	57	858-864	2012
24	Kaiya H, <u>Kangawa K</u> , Miyazato M.	What is the general action of ghrelin for vertebrates? - comparisons of ghrelin's effects across vertebrates.	Gen Comp Endocrinol	181	187-191	2013
25	Sugiyama M, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice.	Regul Pept	178	21-28	2012
26	Akamizu T, <u>Kangawa K</u>	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med.	23	197-202	2012

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
27	Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients.	Int J Clin Oncol	17	316-323	2012
28	瀧口修司, 宮崎安弘, 高田晃宏, 村上剛平, 日浦祐一郎, 森 正樹, <u>土岐祐一郎</u>	体重変化に対する戦略—グレリンの効果.	臨床栄養	120	890-894	2012
29	Yoshikawa K, <u>Mitsunaga S</u> , Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Aizawa M, Ochiai A.	Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head.	Cancer Sci.	103	2012- 2020	2012
30	Imoto A, <u>Mitsunaga S</u> , Inagaki M, Aoyagi K, Sasaki H, Ikeda M, Nakachi K, Higuchi K, Ochiai A.	Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer.	Int J Cancer.	131	2795- 2807	2012
31	Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, <u>Mitsunaga S</u> , Kojima Y, Suzuki E, Ueno M, Yamaguchi T.	Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients.	Cancer Chemother Pharmacol.	69	957-964	2012
32	Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, <u>Matsumoto N</u> , Ashitani J, Kangawa K, <u>Nakazato M.</u>	Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation.	Eur J Pharmacol	672	153-158	2011
33	Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, <u>Nakazato M.</u>	Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice.	Biochem Biophys Res Commun	412	296-301	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
34	Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, <u>Nakazato M</u> , Yoshimatsu H.	Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats.	Endocr J	58	625-632	2011
35	坂元昭裕、 <u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンによる摂食調節 機構.	内分泌・ 糖尿病・ 代謝内科	34	34-38	2012
36	<u>中里雅光</u>	消化管と脳の連関から考 える 摂食調節機構の新 たな理解	Science of Kampo Medicine 漢方医学	36	78	2012
37	米川忠人、越中敬一、 <u>中里雅光</u>	グレリン/成長ホルモン/ IGF-I にかかわるサルコ ペニアへの予防・治療	Modern Physician	31	1374-1376	2011
38	<u>中里雅光</u>	肺線維症を伴う悪液質を 六君子湯が改善する	Nikkei Medical	8	23-24	2011
39	Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, <u>Kangawa K</u> , Hibi T.	Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	302	G359- 364	2012
40	Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, <u>Kangawa K</u> , Akamizu T.	Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism <i>in</i> <i>vivo</i> .	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E403-408	2012
41	Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, Kushibiki S, Taniguchi K.	Effects of calcium salts of long-chain fatty acids and rumen-protected methionine on plasma concentrations of ghrelin, glucagon-like peptide-1 (7 to 36) amide and pancreatic hormones in lactating cows.	Domest Anim Endocrinol	42	74-82	2012

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
42	Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, <u>Kangawa K</u> .	Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II.	Eur J Endocrinol	166	235-240	2012
43	Kojima M, <u>Kangawa K</u> .	The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface.	Peptides	32	2153-2154	2011
44	Ikeda K, Chiba T, Sugai T, <u>Kangawa K</u> , Hosoda H, Suzuki K.	Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis.	Hepatogastroenterology.	58	1622-1627	2011
45	Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Kojima M, Matsuishi T.	Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties.	Int J Dev Neurosci	29	899-902	2011
46	Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, <u>Kangawa K</u> , Umetani K, Shirai M.	Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography.	Pflugers Arch	462	397-406	2011
47	Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, Taniguchi K.	Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows.	Anim Sci J	82	267-273	2011
48	Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, Taniguchi K.	Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers.	Domest Anim Endocrinol	41	50-55	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
49	Akamizu T, <u>Kangawa K.</u>	Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect.	Peptides	32	2295-2300	2011
50	Kaiya H, Miyazato M, <u>Kangawa K.</u>	Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin.	Peptides	32	2155-2174	2011
51	宮田博志、日浦祐一郎、瀧口修司、高橋 剛、黒川幸典、山崎 誠、中島清一、森 正樹、 <u>土岐祐一郎</u>	消化器がん治療におけるグレリンの機能解明とその臨床応用(解説/特集).	静脈経腸栄養	26	1227-1232	2011
52	足立真一、瀧口修司、宮崎安弘、日浦祐一郎、山本和義、 <u>土岐祐一郎</u>	[今後の新たな展開] 栄養療法におけるグレリンの役割(解説/特集)	臨床外科	66	798-804	2011
53	Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, <u>Mitsunaga S.</u>	Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma.	Pancreas	40	415-421	2011
54	Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, <u>Mitsunaga S.</u> , Nakachi K, Ikeda M.	Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18	567-574	2011
55	<u>光永修一</u> 、池田公史、仲地耕平、落合淳志	膵がん患者の「るいそう」とIL-6.	腫瘍内科	7	146-152	2011
56	高橋進一郎、小西 大、木下敬弘、後藤田直人、加藤祐一郎、小林達伺、池田公史、仲地耕平、 <u>光永修一</u> 、大野 泉、木下 平	予後、再発部位、術後補助化学療法の効果－Borderline Resectable膵癌と切除可能膵癌の比較－.	胆と膵	32	641-645	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
57	Fukushima T, Kawaguchi M, Yamasaki M, Tanaka H, Yorita K, <u>Kataoka H.</u>	Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 suppresses metastatic pulmonary colonization of pancreatic carcinoma cells.	Cancer Sci	102	407-413	2011
58	Shiiba T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, <u>Kangawa K</u> , Tanaka H, <u>Nakazato M.</u>	Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men.	Endocr J	58	335-342	2011
59	Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, <u>Nakazato M</u> , Nanjo K, Senba E, Morikawa Y.	Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons.	J Biol Chem	285	37884-37894	2010
60	<u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンのトランスレーショナルリサーチ	実験医学	29	803-807	2011
61	<u>上野浩晶</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンは消化管疾患に 関与しているのか	分子消化器病	7	120-125	2010
62	<u>椎屋智美</u> 、 <u>上野浩晶</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンの多彩な生理的 役割と臨床応用	Adiposcience	6	261-266	2010
63	<u>上野浩晶</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリン受容体	医学のあゆみ	233	725-729	2010
64	<u>中里雅光</u>	グレリン分泌増強を介した食欲のコントロールメカニズムを探る	Science of Kampo Medicine 漢方医学	34	249-255	2010
65	<u>中里雅光</u>	カヘキシア	呼吸と循環	58	1085	2010