

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：84404

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22126002

研究課題名（和文）新たな食欲・エネルギー代謝制御関連因子の探索法の開発と機能解析

研究課題名（英文）Identification and functional analysis of novel bioactive peptides associated with appetite and energy metabolism

研究代表者

寒川 賢治（KANGAWA, Kenji）

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・所長

研究者番号：00112417

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 201,100,000円

研究成果の概要（和文）：食欲・エネルギー代謝制御に関わる新規因子の同定のため、細胞のインピーダンス変化を指標とする高感度活性検出系を構築し、探索を進めた。また、細胞内Ca上昇を指標として、非ペプチド性の内因性リガンド候補の活性同定に成功した。

既知因子の機能解析について、高脂肪食負荷したナトリウム利尿ペプチド（NP）A型受容体欠損動物では、内臓脂肪蓄積が顕著であり、耐糖能異常とインスリン抵抗性が存在した。ヒトでは、糖尿病患者の内臓脂肪蓄積と血中BNPおよびグレリン濃度との関係を明らかにした。また、BMP-3bが新たなアディポサイトカインとして脂肪細胞機能を制御し、過剰発現マウスでは抗肥満作用を呈することを示した。

研究成果の概要（英文）：To search for novel bioactive peptides associated with the control of appetite and fat accumulation, we used the orphan receptor strategy and newly established method to detect cellular impedance change in response to an agonist stimulation, and found some candidates as novel bioactive substances.

By using gene deficient mice of GC-A (natriuretic peptide receptor-A), we demonstrated that natriuretic peptide signal is associated with fat accumulation. Furthermore, we examined the biological and clinical roles of brain natriuretic peptide and ghrelin in the regulation of energy metabolism in human, and found the close association between blood levels of these hormones and indices of obesity. In addition, we showed that BMP-3b is secreted from adipocytes and is involved in adipocyte differentiation and fat accumulation.

研究分野：内分泌学

キーワード：生理活性ペプチド 食欲 エネルギー代謝 ナトリウム利尿ペプチド グレリン BMP-3b

## 1. 研究開始当初の背景

肥満は、糖尿病・脂質異常症・高血圧・心血管障害などの生活習慣病を頻発させ、その治療と予防は医学的・社会的に大きな課題である。食欲・エネルギー代謝調節の分子レベルでの病態の解明は、近年急速に進んでいる分野であり、肥満のみならずそれに起因する生活習慣病を総合的に治療する新しい治療法の開発につながるものと期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者のこれまでの経験と実績を背景に、食欲及びエネルギー代謝制御に関連する新たな因子の探索法を開発するとともに新規ペプチドのスクリーニングを行い、また既に同定している因子について、今まで知られていない新たな生理的機能を見出し解析を進める。

## 3. 研究の方法

### (1) 食欲・エネルギー代謝制御に関わるオーファン受容体の内因性リガンドの活性検出系の構築と探索

細胞内カルシウムや cAMP 変動に加え、細胞の微小形態変化に伴うインピーダンス変化などを指標とする特異的で高感度な新たなアッセイ系を確立し、摂食・エネルギー代謝調節に関わるオーファン受容体の安定発現系を用いた新規リガンドの探索を進めた。

### (2) ナトリウム利尿ペプチド(NP)、グレリン、Bone morphogenetic protein-3b(BMP-3b)の食欲・脂肪蓄積制御系における機能解明

疾患モデル動物や遺伝子改変マウスを用いて、当研究室で発見された NP 類、グレリン、BMP-3b について食欲・エネルギー代謝制御の観点から機能解析をさらに進めた。また、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)やグレリンに関する臨床研究として、2 型糖尿病患者における血中濃度と臨床パラメータの相関解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 食欲・エネルギー代謝制御に関わるオーファン受容体の内因性リガンドの活性検出系の構築と探索

食欲・エネルギー代謝制御に関連する新規因子の同定を目的として、従来の細胞内カルシウムや cAMP 変動に加え、細胞の微小形態変化に伴うインピーダンス変化を指標とする新たな活性検出系を確立した。本活性検出系を用いて、脳視床下部に高発現するオーファン受容体に対してアゴニスト活性を有する 3 種類のペプチドを単離した。構造解析の結果、いずれも異なるタンパク質由来の断片ペプチドであったが、従来より高感度の活性検出系のため、本検出系により検出可能であったと考えられ、本活性検出系の有用性が示された。また本システムは、GPCR シグナル解析において、共役する G タンパク質に依存し

ない活性検出系として有用である。また、各シグナルのインヒビターを用いることにより、複数の細胞内シグナル解析への応用も期待できる。さらに、従来の細胞内カルシウム上昇を指標として同定した非ペプチド性因子について、構造解析・化学合成を進めた。

### (2) 食欲・脂肪蓄積制御系における機能解明・ナトリウム利尿ペプチド(NP)

正常食で飼育した動物では、ナトリウム利尿ペプチド A 型受容体欠損動物と野生型対象動物の差を認めなかったが、高脂肪食を負荷した受容体欠損動物では、野生型対照動物と比較して内臓脂肪蓄積や脂肪肝の程度が顕著であることを明らかにし、異所性脂肪蓄積に対するナトリウム利尿ペプチド情報伝達系の抑制効果を証明した。

2 型糖尿病患者における BNP と BMI (body mass index) 及び各種肥満指数との関係を、これらに影響する因子による重回帰分析にて解析したところ、肥満者では血中 BNP 濃度は低値であり逆にやせた患者では血中 BNP 濃度は高値を呈した。この逆相関関係は年齢、性別、収縮期血圧、脈拍、血清クレアチニン値、局所壁運動異常、左房径、左室内径短縮率、左室重量とは独立していた。すなわち、肥満度と BNP の逆相関は、他に現在知られている BNP に影響する因子(たとえば心機能や腎機能)では説明できず、なんらかの新たな機序の存在が示された。体重増加は、脂肪量(内臓脂肪及び皮下脂肪など)や骨格筋量の変化に影響されるが、これらを別々に解析した結果、男性では、体脂肪量、内臓脂肪面積、除脂肪体重と BNP 濃度は逆相関を示した。女性では体脂肪量、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積と BNP 濃度は逆相関を示した。

### ・ グレリン

グレリンに関する臨床研究として、2 型糖尿病患者を対象に高脂肪食を摂食後の血中グレリン濃度を測定し、食事後に血中総グレリン濃度が低下することを証明した。さらに、活性型グレリン濃度の測定も行い、総グレリンと比較して活性型グレリン濃度がより早期に減少することを明らかにした。高脂肪食負荷後の活性型グレリン濃度の変化は、年齢、性別で調整した多変量解析において内臓脂肪面積と有意な正の相関を、皮下脂肪面積と有意な負の相関を認めた。これらの結果から、ヒトにおいて活性型グレリン濃度と体脂肪蓄積との密接な関係が示唆された。

### ・ Bone morphogenetic protein-3b(BMP-3b)

BMP-3b は脂肪組織で高発現しており、培養脂肪細胞を用いた検討で、脂肪細胞分化抑制作用を有することが判明した。また、BMP-3b の脂肪組織特異的過剰発現マウスを作製した結果、酸素消費量、エネルギー消費量、活動量亢進と耐糖能改善作用を伴う抗肥満の表現型を示した。本過剰発現マウスでは、脂

肪組織での PPAR 発現が抑制されており、BMP-3b が in vivo においても脂肪細胞分化に関与し、脂肪細胞機能を制御していることが示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 2 件)

- (1) Akamizu T, Kangawa K: Ghrelin for cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle*, 1: 169-176, 2010 査読有
- (2) Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K: Generation of transgenic mice overexpressing a ghrelin analog. *Endocrinology*, 151: 5935-5940, 2010 査読有
- (3) Nakahara K, Katayama T, Maruyama K, Ida T, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Comparison of feeding suppression by the anorexigenic hormones neuromedin U and neuromedin S in rats. *J Endocrinol*, 207: 185-193, 2010 査読有
- (4) Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Pept*, 2010: 1-6, 2010 査読有
- (5) Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Endocrinol*, 207: 95-103, 2010 査読有
- (6) Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y: Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg*, 91: 1032-1037, 2011 査読有
- (7) Okano I, Miyazato M, Kangawa K: A guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) reporter system based on the G-kinase/CREB/CRE signal transduction pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 407: 236-241, 2011 査読有
- (8) Sakamoto T, Nakahara K, Maruyama K, Katayama T, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Neuromedin S regulates cardiovascular function through the sympathetic nervous system in mice. *Peptides*, 167: 1020-1026, 2011 査読有
- (9) Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusakawa J: Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept*, 167: 140-148, 2011 査読有
- (10) Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, Kangawa K: Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *FEBS J*, 278: 1830-1841, 2011 査読有
- (11) Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K: Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides*, 32, 2155-2174, 2011 査読有
- (12) Akamizu T, Kangawa K: Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*, 32: 2295-2300, 2011 査読有
- (13) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Ozaki M, Hiraguchi T, Maeda T, Shiotani H, Terajima S, Sano H, Mori K, Yoshida M, Miyazato M, Kato J, Murakami N, Kangawa K, Kojima M: Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun*, 410: 872-877, 2011 査読有
- (14) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Yoshizawa-Kumagai K, Nishio H, Kato J, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Kojima M: Identification of the endogenous cysteine-rich peptide trissin, ligand for an orphan G-protein-coupled receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun*, 414: 44-48, 2011 査読有
- (15) Hino J, Miyazawa T, Miyazato M, Kangawa K: Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) is expressed in adipocytes and inhibits adipogenesis as a unique complex. *Int J Obesity*, 36: 725-734, 2012 査読有
- (16) Mifune H, Nishi Y, Tajiri Y, Masuyama T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M: Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats. *Metabolism*, 61: 491-505, 2012 査読有
- (17) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: 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 査読有
- (18) Iwasaki E, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T: Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. *Dig Dis Sci*, 57: 858-864, 2012 査読有

- (19) Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, Kangawa K, Hibi T: Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 302: G359-G364, 2012 査読有
- (20) Morozumi N, Sato S, Yoshida S, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Ohnuma N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K: A new strategy for metabolic stabilization of motilin using the C-terminal part of ghrelin. *Peptides*, 33: 279-284, 2012 査読有
- (21) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med*, 23: 197-202, 2012 査読有
- (22) Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y: Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer*, 118: 4785-4794, 2012 査読有
- (23) 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 査読有
- (24) Sugiyama M, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K: Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice. *Regul Pept*, 178: 21-28, 2012 査読有
- (25) Fukumori R, Mita T, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K: Effects of glucose and volatile fatty acids on blood ghrelin concentrations in calves before and after weaning. *J Anim Sci*, 90: 4839-4845, 2012 査読有
- (26) Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Sano H, Kume K, Ozaki M, Hiraguchi T, Shiotani H, Terajima S, Nakamura Y, Mori K, Yoshida M, Kato J, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, Kojima M: Isolation of the bioactive peptides CCHamide-1 and CCHamide-2 from *Drosophila* and their putative role in appetite regulation as ligands for G protein-coupled receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3: 177, 2012 査読有
- (27) Mori M, Mori K, Ida T, Sato T, Kojima M, Miyazato M, Kangawa K: Different distribution of neuromedin S and its mRNA in the rat brain: NMS peptide is present not only in the hypothalamus as the mRNA, but also in the brainstem. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3: 152, 2012 査読有
- (28) Miyata H, Mori M, Hosoda H, Kangawa K, Doki Y: 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 査読有
- (29) Akiyama S, Sugiyama M, Miyazawa T, Koda S, Okano I, Senba K, Poleni PE, Hizukuri Y, Okamoto A, Yamahara K, Mutoh E, Aoyama F, Sawaguchi A, Furuya M, Miyazato M, Kangawa K, Date Y: Involvement of guanylin and GC-C in rat mesenteric macrophages in resistance to a high-fat diet. *J Lipid Res*, 54: 85-96, 2013 査読有
- (30) Inoue Y, Nakahara K, Maruyama K, Suzuki Y, Hayashi Y, Kangawa K, Murakami N: Central and peripheral des-acyl ghrelin regulates body temperature in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 430: 278-283, 2013 査読有
- (31) Kaiya H, Kangawa K, 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 査読有
- (32) Tsuchimochi W, Kyoraku I, Yamaguchi H, Toshinai K, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin prevents the development of experimental diabetic neuropathy in rodents. *Eur J Pharmacol*, 702: 187-193, 査読有 2013
- (33) Soeki T, Niki T, Uematsu E, Bando S, Matsuura T, Kusunose K, Ise T, Ueda Y, Tomita N, Yamaguchi K, Koshiba K, Yagi S, Fukuda D, Taketani Y, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Akaike M, Shimabukuro M, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M: Ghrelin protects the heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin-43 protein. *Heart Vessels*, 20: 1213-1223, 2013 査読有
- (34) Mao Y, Tokudome T, Otani K, Kishimoto

- I, Nakanishi M, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K: Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. *Endocrinology*, 154: 1854-1863, 2013 査読有
- (35) Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Koyama H, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Overexpression of intraslet ghrelin enhances -cell proliferation after streptozotocin-induced -cell injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 305: E140-E148, 2013 査読有
- (36) Miki K, Maekura R, Nagaya N, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Motone M, Hiraga T, Mori M, Kangawa K: Effects of ghrelin treatment on exercise capacity in underweight COPD patients: a substudy of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ghrelin treatment. *BMC Pulm Med*, 13: 37, 2013 査読有
- (37) Nishi Y, Mifune H, Yabuki A, Tajiri Y, Hirata R, Tanaka E, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M: Changes in Subcellular Distribution of n-Octanoyl or n-Decanoyl Ghrelin in Ghrelin-Producing Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4: 84, 2013 査読有
- (38) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Hosoda H, Nagai C, Minamino N, Miyazato M, Kangawa K: Hexarelin treatment in male ghrelin knockout mice after myocardial infarction. *Endocrinology*, 154: 3847-3854, 2013 査読有
- (39) Kaiya H, Andoh T, Ichikawa T, Amiya N, Matsuda K, Kangawa K, Miyazato M: Determination of Ghrelin Structure in the Barfin Flounder (*Verasper moseri*) and Involvement of Ingested Fatty Acids in Ghrelin Acylation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4: 117, 2013 査読有
- (40) Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Kushibiki S, Taniguchi K: Ingestion of medium chain fatty acids by lactating dairy cows increases concentrations of plasma ghrelin. *Domest Anim Endocrinol*, 45: 216-223, 2013 査読有
- (41) Habara H, Hayashi Y, Inomata N, Niijima A, Kangawa K: Organ-specific activation of the gastric branch of the efferent vagus nerve by ghrelin in urethane-anesthetized rats. *J Pharmacol Sci*, 124: 31-39, 2014 査読有
- (42) Kaiya H, Kangawa K, Miyazato M: Molecular evolution of GPCRs: Ghrelin/ghrelin receptors. *J Mol Endocrinol*, 52: T87-T100, 2014 査読有
- (43) Kaiya H, Konno N, Kangawa K, Uchiyama M, Miyazato M: Identification, tissue distribution and functional characterization of the ghrelin receptor in West African lungfish, *Protopterus annectens*. *Gen Comp Endocrinol*, 209: 106-117, 2014 査読有
- (44) Takayama K, Mori K, Taketa K, Taguchi A, Yakushiji F, Minamino N, Miyazato M, Kangawa K, Hayashi Y.: Discovery of selective hexapeptide agonists to human neuromedin U receptors types 1 and 2. *J Med Chem*, 57: 6583-6593, 2014 査読有
- (45) Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin relieves cancer cachexia associated with the development of lung adenocarcinoma in mice. *Eur J Pharmacol*, 743: 1-10, 2014 査読有
- (46) Soeki T, Koshiba K, Niki T, Kusunose K, Yamaguchi K, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Minakuchi K, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M: Effect of ghrelin on autonomic activity in healthy volunteers. *Peptides*, 62: 1-5, 2014 査読有
- (47) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Miyazato M, Kangawa K: One dose of oral hexarelin protects chronic cardiac function after myocardial infarction. *Peptides*, 56: 156-162, 2014 査読有
- (48) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Kimura T, Shintani Y, Inoue M, Sawabata N, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K: Atrial natriuretic peptide inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther*, 29: 24-30, 2014 査読有
- (49) Nojiri T, Hosoda H, Kimura T, Miura K, Ishikane S, Tokudome T, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K: Atrial natriuretic peptide protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Cancer Chemother Pharmacol*, 75: 123-129, 2015 査読有
- (50) Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kuwabara A, Horio T, Kawano Y, Kangawa K: Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor for atrial and B-type

- natriuretic peptides. Clin Exp Nephrol, 19: 197-207, 2015 査読有
- (51) Matsumoto N, Miki K, Tsubouchi H, Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Yoshida M, Souma R, Ishimoto H, Yamamoto Y, Yatera K, Yoshikawa M, Sagara H, Iwanaga T, Mukae H, Maekura R, Kimura H, Nakazato M, Kangawa K: Ghrelin Administration for Chronic Respiratory Failure: A Randomized Dose-Comparison Trial. Lung, 193: 239-247, 2015 査読有
- (52) Kimura T, Nojiri T, Hosoda H, Ishikane S, Shintani Y, Inoue M, Miyazato M, Okumura M, Kangawa K: C-type natriuretic peptide attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. J Surg Res, 194: 631-637, 2015 査読有

〔学会発表〕(計13件)

- (1) 寒川賢治. 未知のペプチドへの挑戦 日本心臓血管麻酔学会第19回学術大会、2014年9月、大阪、日本
- (2) Kangawa K. Challenge to novel bioactive peptides. 20th International Symposium on Regulatory Peptides (REGPEP2014), September 2014, Kyoto, Japan
- (3) 寒川賢治. 未知の生理活性ペプチドへの挑戦 第91回日本生理学会大会、2014年3月、鹿児島、日本
- (4) 寒川賢治. 未知のペプチドの挑戦：新規ペプチドの発見により何が明らかになったのか 第17回日本心血管代謝内分泌学会学術総会、2013年11月、大阪、日本
- (5) 寒川賢治. 基礎研究の立場から：新規ペプチドの探索 第40回日本神経内分泌学会学術集会、2013年10月、宮崎、日本
- (6) 宮里幹也. 生体組織からの新規生理活性ペプチドの探索の実際 第40回日本神経内分泌学会学術集会、2013年10月、宮崎、日本
- (7) 寒川賢治. 新規ペプチドの探索・発見は何をもたらしたか？ 第36回日本高血圧学会、2013年10月、大阪、日本
- (8) 寒川賢治. 新しい循環調節ペプチド：発見から臨床応用へ 第61回日本心臓病学会学術集会、2013年9月、熊本、日本
- (9) 宮里幹也、森健二、村上昇、寒川賢治. ニューロメジンUおよびSによる摂食・エネルギー代謝調節と生体リズム制御 第27回日本糖尿病・肥満動物学会、2013年2月、東京、日本
- (10) 寒川賢治. グレリン研究：その後の発展 第85回日本内分泌学会学術総会、2012年4月、名古屋、日本
- (11) 寒川賢治. Challenge to novel Bioactive

Peptides 第23回国際血栓止血学会 (ISTH2011)、2011年7月、京都、日本

- (12) 寒川賢治. 新規ホルモン“グレリン”：発見から臨床応用へ 第7回日本消化管学会学術集会、2011年2月、京都、日本
- (13) 寒川賢治. ナトリウム利尿ペプチドファミリー (ANP, BNP, CNP) の発見とその後の発展 第14回日本心不全学会学術集会特別企画、2010年10月、東京、日本

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寒川 賢治 (KANGAWA, Kenji)  
独立行政法人国立循環器病研究センター  
・研究所・所長  
研究者番号：00112417

(2) 研究分担者

宮里 幹也 (MIYAZATO, Mikiya)  
独立行政法人国立循環器病研究センター  
・研究所・部長  
研究者番号：50291183

岸本 一郎 (KISHIMOTO, Ichiro)  
独立行政法人国立循環器病研究センター  
・病院・医長  
研究者番号：80312221