

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：17601

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：22126009

研究課題名(和文)肥満におけるエネルギー代謝調節ペプチドの病態生理学的意義の解析

研究課題名(英文)The pathophysiological role of bioactive peptides regulating energy metabolism against obesity

研究代表者

中里 雅光(Nakazato, Masamitsu)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：10180267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 77,100,000円

研究成果の概要(和文)：摂食調節ペプチドの病態生理学的解析と新規摂食調節ペプチドの探索および行動薬理的解析から肥満治療に向けた基礎研究を実施した。高脂肪食による腸管での炎症情報が、マウスにおいて迷走神経求心路を介して延髄から視床下部へ伝播され、自律神経遠心路と免疫系の障害をもたらす肥満の成因となることを示した。さらに高脂肪食による迷走神経節と視床下部の炎症が高脂肪食摂取後1日で生じることを見出し、肥満発症の予防に食事毎の脂肪摂取量管理の重要性を示した。膵臓、細胞内のインスリン分泌顆粒に共存し、細胞内Ca²⁺を増加する新規ペプチドを同定し、グルコース応答性インスリン分泌を促進することを示した。

研究成果の概要(英文)：The vagus nerve links between the visceral organs and central nervous system (CNS). Here we showed that mice fed high-fat diet (HFD) developed acute inflammatory responses in the distal colon then the inflammation was induced in the nodose ganglion and hypothalamus through the vagus afferent nerve. These inflammations in the CNS induced the disorder of autonomic efferent nerve and immune system to cause hyperphasia and obesity. Because only one day HFD induced inflammation in the CNS, it is important to reduce fat intake for prevention of obesity.

We identified a novel peptide that is coexpressed with insulin in the secretory granules of pancreatic cells. This peptide enhanced glucose-induced insulin secretion both in vitro and in vivo and this effect was mediated by increasing intracellular Ca²⁺ influx in cells. These findings will provide a new candidate for insulin secretagogues and peptide-based therapeutics for type 2 diabetes.

研究分野：内分泌

キーワード：内科 医療 生理活性 糖尿病 トランスレーショナルリサーチ 肥満 インスリン分泌 膵 細胞

1. 研究開始当初の背景

飽食の今日、肥満が世界的に蔓延しており、それと共に糖尿病、高血圧、脂質異常症など生活習慣病が増加している。肥満は脂肪細胞に脂肪が過剰に蓄積した状態と定義されるが、過剰に摂取されたエネルギーは脂肪細胞のみならず、肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪細胞にも蓄積される(異所性脂肪蓄積)。肥満とそれに伴い増加する生活習慣病の重積の機序として、食欲及び脂肪細胞と非脂肪細胞における脂肪蓄積の制御の破綻による細胞機能異常が想定される。それに起因してインスリン抵抗性、アディポサイトカインの分泌及び感受性の変化、慢性炎症、臓器関連の破綻などの過剰脂肪蓄積に基づく多彩な機能異常が集積する。非脂肪細胞における脂肪蓄積の制御の破綻による細胞機能異常である狭義の脂肪毒性(Lipotoxicity)に対して、非脂肪細胞のみならず脂肪細胞における脂肪蓄積制御の破綻を含む種々の機能異常の重積する病態を広義の脂肪毒性(Adipotoxicity)として、包括的に解明することが求められている(Nature Clin Pract Endocrinol Metab 2: 63, 2009)。一方、摂食障害等による「痩せ」を呈する疾患(カヘキシア、中枢性摂食異常症など)も社会的な問題になっているが、これも食欲と脂肪蓄積の制御の破綻に起因しており、病態の分子基盤の解明が必要である。広義の脂肪毒性や痩せは広範囲に渉る領域であるために、多くの分野の研究者による融合的研究が必須であり、また細胞レベルのみならず個体レベルの分子基盤の解明の進展が期待される。

2. 研究の目的

申請者は、摂食・エネルギー代謝調節機能に作動しているペプチドの発見、生理作用、病態との関連および臨床応用について、多くの先駆的な業績を挙げた。これらの成果を踏まえ、本研究では、1) 肥満やらいそうにおけるエネルギー代謝調節ペプチドの病態生理学的意義を解明する、2) 食行動に関連する多様な消化管環境情報を統合している迷走神経のセンシング機構を細胞レベルで解明する、3) 近年発見したエネルギー代謝調節ペプチド セクレタチンと NHPs をリードペプチドとして、新規のペプチドの探索を推進する、ことを目的とする。

3. 研究の方法

1) 病態生理学意義に関する研究

ペプチドをラットとマウスに単回あるいは持続的に投与し、摂餌、体脂肪量、体温、酸素消費、自発運動、睡眠・覚醒リズム、自律神経機能を測定する。血中各種ホルモン、血糖、脂質などの生化学マーカーを定量し、生体調節への関与を検討する。肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病、カヘキシアや神経性食思不振症などにおけるヒトの血漿濃度の臨床的意義を解析する。

2) *in vitro* での迷走神経節ニューロンの細胞内情報伝達機構の検討

迷走神経節ニューロンの初代培養系を用いて、摂食関連ペプチド添加後のイオン、膜電位、神経ペプチドの変化を、細胞内イオン動態画像解析システムやメディウムアッセイ法で解析する。

3) GFP 発現モデル動物を用いた迷走神経節・視床下部ニューロンのシナプス可塑性の検討

肥満動物モデルにおける GFP 発現ニューロンを用いたパッチクランプ並びに興奮性と抑制性シナプスの入力数を形態学的に解析し、ニューロンのシナプス可塑性を検討する。

4) 新たなペプチド探索

細胞内シグナル変化を指標として、未知のリガンドペプチドを探索する。エクオリン蛋白発現マウスを用い候補ペプチドを投与後、反応標的細胞を同定する。

5) 迷走神経から脳幹へのトランスミッターの同定と病態意義の検討

新規物質投与により延髄孤束核で増減するモノアミンと低分子神経伝達物質をマイクロダイアリシスで、また発現遺伝子の変動を DNA アレイで解析する。肥満、糖尿病およびカヘキシアのモデル動物においても同様の解析を行い、病態との関連を呈示する。

4. 研究成果

1) 摂食調節ペプチド NERPs の神経調節機序の解明

我々の発見した摂食調節に機能する新規ペプチド Neuroendocrine regulatory peptides (NERPs) の神経伝達経路を、マイクロダイアリシス法とパッチクランプ法で解析した。NERPs の下流となる神経伝達物質の変化を検出し、エネルギー代謝調節における新たな神経調節機序を明らかにした。この新規神経回路の発見は、代謝性疾患の病態理解を深めるとともに、疾患マーカーとなる可能性を示した。NERPs を脳室内に投与すると、胃酸分泌が亢進する。この胃酸増加は、アトロピンやオレキシン受容体の阻害剤で阻害されることより、オレキシン受容体を介することが示唆された。

韓国の研究グループとの共同研究で、NERP-2 の糖尿病発症に対する役割を解析した。糖尿病患者と肥満過食の糖尿病モデル *db/db* マウスの膵島で NERP-2 の発現量が増えている。INS1 β 細胞とラット膵島を、10nM NERP-2 で 3 日間刺激すると、グルコース刺激によるインスリン分泌が低下する。この時、BETA2/NeuroD、insulin、Pdx-1 など β 細胞の転写因子が低下し、SUR1、Kir6.2、SCG2、SCG5 などインスリン分泌に関連する蛋白の発現量も低下しており、NERP-2 は、内因性の潜在的なインスリン分泌抑制因子と考えられることを明らかにした。

2) グレリンと GLP-1 の摂食相互作用

生理条件下での摂食調節ペプチドの分泌制御について、消化管ペプチド分泌細胞に GFP を発現するマウスを用いて、細胞個別の遺伝子発現を検証した。グレリン細胞や GLP-1 細胞等の消化管内分泌細胞は、糖や脂

質等の栄養状態の情報およびその他の消化管ペプチドによるエネルギー代謝情報を受け、分泌が制御されている可能性を明らかにした。迷走神経節の解剖学的特性と情報伝達機構における消化管ペプチド受容体の役割と肥満における迷走神経情報伝達システムの破綻について解析を行った。単一の迷走神経が複数の臓器から情報を入力していることを突き止めた。これまで迷走神経の情報入力は複数の消化管ペプチドが混在し、かつ濃度が高い門脈から情報を入力していると考えられてきたが、単一神経が遠隔臓器である胃と小腸の情報を統合している事実は、迷走神経終末が消化管上皮にまで到達し、消化管の情報を受容していることから、申請者らが明らかにしたグレリンと GLP-1 の摂食相互連関が、それぞれの受容体を共発現している細胞では可能であることを明らかにした。

3) 腸管から中枢への迷走神経を介するエネルギー代謝情報の伝達

我々は、末梢からの情報伝達の拠点である迷走神経、迷走神経節、延髄孤束核、視床下部の蛋白発現や電気活動を解析し、生体のエネルギー代謝は、消化管、神経伝達、視床下部が協調していることを明らかにした。特に迷走神経節神経細胞は、一つの神経細胞が複数の消化管ペプチドに対する受容体を合成し、迷走神経末端レベルで末梢情報を調節することによって中枢に伝達していることを明らかにした。また高脂肪食による腸管での炎症情報が、マウスにおいて迷走神経求心路を介して延髄から視床下部へ伝播され、自律神経遠心路と免疫系の障害をもたらす肥満の成因となることを示した。迷走神経を切断すると高脂肪食で誘導される迷走神経節の炎症が消失することから裏づけた。さらに高脂肪食による迷走神経節と視床下部の炎症が高脂肪食摂取後 1 日で生じることを見出し、肥満発症の予防に食事毎の脂肪摂取量管理の重要性を示した。

4) 新規インスリン分泌ペプチドの同定

細胞内 Ca^{2+} 増加を *in vivo* で可視化できる CAG プロモータ下エクオリンノックインマウスを用い、19 アミノ酸残基からなる新規ペプチドを同定した。免疫染色により、マウスとヒトの膵細胞に多く発現していた。塩田らと共同で、本ペプチドとインスリンのマウス細胞内での分布を免疫電顕で解析し、同一分泌顆粒に共存することを示した。RIA による測定系を確立し、ヒト血清と膵臓で、このペプチドを測定した。マウス膵細胞由来細胞株 MIN6 を高グルコースで刺激すると、このペプチドの培地中への分泌が増加した。高グルコース下でこのペプチドを単離膵島、MIN6 細胞、ラット静脈内のいずれに投与しても、インスリン分泌が促進することを明らかにした。このペプチドは、単離膵島と MIN6 細胞の細胞内 Ca^{2+} を増加した。新規ペプチドの同定と機能解析により、新たな糖尿病の病態理解と治療に繋がることを期待できる。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 23 件)(全て査読あり)

1. Kim JW, Rhee M, Park JH, Yamaguchi H, Sasaki K, Minamino N, Nakazato M, Song DK, Yoon KH.: Chronic effects of neuroendocrine regulatory peptide (NERP-1 and -2) on insulin secretion and gene expression in pancreatic β -cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 457:148-53 (2015)
2. 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)
3. Tsuchimochi W, Ueno H, Yamashita E, Tsubouchi C, Sakoda H, Nakamura S, Nakazato M.: Teneligliptin improves glycemic control with the reduction of postprandial insulin requirement in Japanese diabetic patients. *Endocr J*, 62: 13-20 (2015)
4. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, Batterham RL, Benoit SC, Bowers CY, Broglio F, Casanueva FF, D'Alessio D, Depoortere I, Geliebter A, Ghigo E, Cole PA, Cowley M, Cummings DE, Dagher A, Diano S, Dickson SL, Diéguez C, Granata R, Grill HJ, Grove K, Habegger KM, Heppner K, Heiman ML, Holsen L, Holst B, Inui A, Jansson JO, Kirchner H, Korbonits M, Laferrère B, LeRoux CW, Lopez M2, Morin S1, Nakazato M, Nass R, Perez-Tilve D, Pfluger PT, Schwartz TW, Seeley RJ, Sleeman M, Sun Y, Sussel L, Tong J, Thorner MO, van der Lely AJ, van der Ploeg LH, Zigman JM, Kojima M, Kangawa K, Smith RG, Horvath T, Tschöp MH.: Ghrelin. *Mol Metab*, 4:437-4360 (2015)
5. Naznin F, Toshinai K, Waise TM, Namkoong C, Moin AS, Sakoda H, Nakazato M.: Diet-induced obesity causes peripheral and central ghrelin resistance by promoting inflammation. *J Endocrinol*, in press
6. Ueno H, Tsuchimochi W, Wang HW, Yamashita E, Tsubouchi C, Nagamine K, Sakoda H, Nakazato M.: Effects of miglitol, acarbose, and sitagliptin on plasma insulin and gut peptides in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*, in press
7. Toshinai K, Saito T, Yamaguchi H, Sasaki K, Tsuchimochi W, Minamino N, Ueta Y, Nakazato M.: Neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 inhibit the excitability of magnocellular neurosecretory cells in the hypothalamus. *Brain Res*. 1563: 52-60 (2014)

8. Ueno H, Mizuta M, Shiiya T, Tsuchimochi W, Noma K, Nakashima N, Fujihara M, Nakazato M: Exploratory trial of intranasal administration of glucagon-like peptide-1 in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 37: 2024-2027 (2014)
 9. 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)
 10. Yano Y, Nakazato M, Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, Kangawa K, Shimada K, Kario K: Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 27: 727-733 (2014)
 11. Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Iizuka S, Mogami S, Yamada C, Hattori T, Nakazato M: Rikkunshito ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in a ghrelin-independent manner. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 306: L233-245 (2014)
 12. Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Mogami S, Yamada C, Iizuka S, Hattori T, Nakazato M: Rikkunshito ameliorates cachexia associated with bleomycin-induced lung fibrosis in mice by stimulating ghrelin secretion. *Nutr Res*, 34: 876-885 (2014)
 13. Koshinaka K, Kawamoto E, Abe N, Toshinai K, Nakazato M, Kawanaka K: Elevation of muscle temperature stimulates muscle glucose uptake in vivo and in vitro. *J Physiol Sci*, 63: 409-418 (2013)
 14. 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 (2013)
 15. 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)
 16. Moin AS, Yamaguchi H, Rhee M, Kim JW, Toshinai K, Waise TM, Naznin F, Matsuo T, Sasaki K, Minamino N, YoonKH, Nakazato M: Neuroendocrine regulatory peptide-2 stimulates glucose-induced insulin secretion in vivo and in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 428: 512-517 (2012)
 17. Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M: Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 296-301 (2011)
 18. Wang H, Mizuta M, Saitoh Y, Noma K, Ueno H, Nakazato M: Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipototoxicity in pancreatic β -cells. *Metabolism*, 60: 1081-1089 (2011)
 19. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, 58: 335-342 (2011)
 20. Toshinai K, Yamaguchi H, Kageyama H, Matsuo T, Koshinaka K, Sasaki K, Shioda S, Minamino N, Nakazato M: Neuroendocrine regulatory peptide-2 regulates feeding behavior via the orexin system in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299: E394-401 (2010)
 21. Date Y, Mondal MS, Kageyama H, Ghamari-Langroudi M, Takenoya F, Yamaguchi H, Shimomura Y, Mori M, Murakami N, Shioda S, Cone RD, Nakazato M: Neuropeptide W: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. *Endocrinology*, 151: 2200-2210 (2010)
 22. Mishi-ro-Sato E, Sasaki K, Matsuo T, Kageyama H, Yamaguchi H, Date Y, Matsubara M, Ishizu T, Kumagaye K, Satomi Y, Takao T, Shioda S, Nakazato M, Minamino N: Distribution of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2, and proteolytic processing of their precursor VGF protein in the rat. *J Neurochem*, 114: 1097-1106 (2010)
 23. Matsuo T, Yamaguchi H, Kageyama H, Sasaki K, Shioda S, Minamino N, Nakazato M: Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and-2 in human tissues. *Regul Pept*, 163: 43-48 (2010)
- [学会発表](計42件)
1. 中里雅光: エネルギー代謝調節におけるペプチドの役割と臨床応用. 第18回日本病態栄養学会年次学術集会. 京都(2015.1.10)
 2. 中里雅光: 臨床医が知っておくべき糖尿病の基礎 食欲調節のメカニズムからみた糖尿病. 第49回 糖尿病学の進歩. 岡山(2015.2.20)
 3. 中里雅光: 自律神経・内分泌・免疫系を介するエネルギー代謝調節. 第52回日本臨床分子医学会学術集会. 京都(2015.4.10)
 4. 中里雅光: エネルギー代謝調節中枢としての視床下部の機能とその破綻. 第88回日本内分泌学会学術総会. 東京(2015.4.23)
 5. 中里雅光: 消化管ホルモンから糖尿病治療戦略を考える. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名

- 古屋 (2014.1.24)
6. 中里雅光: 神経と内分泌の連関によるエネルギー代謝調節. 第 23 回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋 (2014.1.24)
 7. 中里雅光: 食欲調節のメカニズムからみた糖尿病. 第 48 回糖尿病学の進歩. 札幌 (2014.3.7)
 8. 中里雅光: 消化管ホルモンと神経連関. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡.(2014.4.24)
 9. 坪内拡張, 柳 重久, 松元信弘, 中里雅光: プレオマイシン肺傷害モデルにおける六君子湯のグレリン分泌を介した cachexia 改善効果. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会. 大阪. (2014.4.25)
 10. Shimizu K, Moin AS Md, Ueno H, Toshinai K, Yamaguchi H, Yamasaki M, Hirako T, Shioda S, Sasaki K, Minamino N, Nakazato M: Neuro-endocrine regulatory peptide-4: A Vgf derived peptide that expresses in pancreatic β - cells and stimulate glucose-induced insulin secretion. American Diabetes Association, 74th Scientific Sessions. CA, USA. (2014.6.13)
 11. 中里雅光: 食欲亢進ホルモン グレリンの呼吸器疾患への臨床応用. 第 53 回日本肺癌学会中国・四国支部会. 米子 (2014.7.11)
 12. 中里雅光: 会長講演. 第 35 回日本肥満学会. 宮崎. (2014.10.24)
 13. 十枝内厚次, 越中敬一, 中里雅光: グレリンの筋萎縮改善作用. 第 35 回日本肥満学会. 宮崎. (2014.10.24)
 14. ナズニン ファーハナ, 十枝内厚次, 中里雅光: 高脂肪食による迷走神経機能障害の誘導. 第 35 回日本肥満学会. 宮崎. (2014.10.24)
 15. Moin Abu Saleh Md, 十枝内厚次, 山口秀樹, 迫田秀之, 山崎基生, 佐々木一樹, 上野浩晶, 平子智史, 塩田清二, 南野直人, 中里雅光: Localization of neuro- endocrine regulatory peptide-4 in mouse and human pancreas. 第 35 回日本肥満学会. 宮崎. (2014.10.24)
 16. 飯塚正一, 柳 重久, 坪内拡張, 十枝内厚次, 最上祥子, 山田ちひろ, 服部智久, 中里雅光: プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおけるグレリンを介した六君子湯の摂食調節作用. 第 35 回日本肥満学会. 宮崎. (2014.10.24)
 17. 中里雅光: 摂食・エネルギー代謝における自律神経の重要性. 第 67 回日本自律神経学会総会. 埼玉 (2014.10.30)
 18. 中里雅光: 高脂肪食負荷マウスにおけるグレリン抵抗性の解析. 第 27 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会. 東京 (2013.2.22)
 19. 中里雅光: DPP-4 阻害薬の登場で糖尿病治療が変わったこと. 第 5 回福岡県病院薬剤師会学術大会. 福岡 (2013.3.3)
 20. 中里雅光: 消化管ペプチドの神経を介した摂食調節連関およびその破綻. 第 86 回日本内分泌学会学術総会. 仙台 (2013.4.25)
 21. 十枝内厚次, 中里雅光: 迷走神経を介した消化管ペプチドによるエネルギー代謝調節機序. 第 10 回 G P C R 研究会. 東京 (2013.5.10)
 22. Nakazato M: Gut hormones regulating energy homeostasis. APDO Symposium 2013. 東京 (2013.10.12)
 23. 十枝内厚次, Waise TM Zaved, 中里雅光: 迷走神経を介したグレリンと GLP-1 の摂食調節連関. 第 40 回日本神経内分泌学会学術集会. 宮崎 (2013.10.24)
 24. 中里雅光: 中枢と末梢を結ぶエネルギー代謝調節機構. 第 85 回日本内分泌学会学術総会. 名古屋 (2012.4.19)
 25. 中里雅光: 消化管ホルモンから糖尿病治療戦略を考える～摂食調節機構を視野に入れて～. 第 85 回日本内分泌学会学術総会. 名古屋 (2012.4.19)
 26. 中里雅光: 摂食亢進ペプチド グレリンのトランスレーショナルリサーチ. 第 53 回日本心身医学会. 鹿児島 (2012.5.25)
 27. 中里雅光: 消化管ペプチドの発見によるエネルギー代謝調節の新たな理解とその臨床応用. 第 20 回西日本肥満研究会. 愛媛 (2012.7.14)
 28. 中里雅光: ヒトから初めて見つかった食欲亢進ホルモン: グレリンの機能と臨床応用展開. 第 69 回日本呼吸器学会・日本血管病学会九州支部・秋季学術講演会. 北九州 (2012.11.16)
 29. 中里雅光: 摂食調節機構. 第 45 回糖尿病学の進歩. 福岡 (2011.2.18)
 30. 中里雅光: グレリンのトランスレーショナルリサーチ. 第 84 回日本内分泌学会総会. 神戸 (2011.4.21)
 31. 中里雅光: 消化管ホルモンから糖尿病治療戦略を考える. 第 54 回日本糖尿病学会年次集会. 岡山 (2011.5.19)
 32. 中里雅光: 脳による摂食調節. 第 29 回日本肥満症治療学会. 京都 (2011.6.10)
 33. 中里雅光: 肥満症の内科的治療の展望. 第 32 回日本肥満学会. 兵庫 (2011.9.23)
 34. 中里雅光: 肥満研究の新たな展開と糖尿病への臨床応用. 第 49 回日本糖尿病学会九州地方会. 福岡 (2011.10.14)
 35. 中里雅光: Gut-Brain Network of Appetite Regulation in Obesity. The Korea-Japan Joint Symposium in KSSO Meeting. 韓国 (2011.10.15)
 36. Nakazato M: Translational Research of Ghrelin and GLP-1. The Endocrine Society's 92nd Annual Meeting. CA, USA. (2010.6.19)
 37. 中里雅光: 機能性ペプチドの臨床応用の実績. 第 122 回日本薬理学会関東支部会. 静岡 (2010.6.5)
 38. 中里雅光: 加齢におけるアナボリックペプチド グレリンの意義とトランスレーショナルリサーチ. 第 32 回日本臨床栄養学会総会 第 31 回日本臨床栄養協会総会 第 8 回大連合大会. 名古屋 (2010.8.27)
 39. 中里雅光: 栄養・脳機能ネットワーク: 食欲関連ペプチドの役割. Neuro2010. 神戸 (2010.9.2)
 40. Nakazato M: Clinical application of ghrelin and GLP-1 for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 36th Autumn congress of Korean Diabetes Association. 韓国

(2010.10.16)

41. 中里雅光: 肥満と糖尿病の治療におけるパラダイムシフト. 第 42 回日本内科学会九州支部主催生涯教育講演会. 鹿児島 (2010.11.14)
42. Nakazato M.: Translational research of ghrelin. 5th International Peptide Symposium. 京都 (2010.12.4)

〔図書〕(計 10 件)

1. 柳 重久、坪内拓伸、中里雅光: 呼吸器疾患における PTEN の役割. 永井厚志、巽 浩一郎、桑野和善、高橋和久 編: Annual Review 2015 呼吸器. 中外医学社 (東京) 全 248 ページ. 107-118 (2015)
2. 中里雅光: 食欲を調節するホルモンと代謝. 深川雅史、滝川 一、矢富 裕 編: メディコピア 55 栄養と食欲 - 病態と治療の進歩 -. 富士レピオ (東京) 全 141 ページ. 40-55 (2014)
3. 中里雅光: 消化管ホルモンと消化管機能総論. 中尾一和 編集主幹: 最新 内分泌代謝学. 診断と治療社 (東京) 全 970 ページ. 638-642 (2013)
4. 上野浩晶、中里雅光: 抗肥満症薬 - 中枢性食欲抑制薬, 抗肥満症薬. 春日雅人 監修: 糖尿病の分子標的と治療薬事典. 羊土社 (東京) 全 342 ページ 292-295 (2013)
5. 上野浩晶、中里雅光: 抗肥満症薬 - リパーゼ阻害薬. 春日雅人 監修: 糖尿病の分子標的と治療薬事典. 羊土社 (東京) 全 342 ページ 296-297 (2013)
6. 山下英一郎、上野浩晶、中里雅光: 摂食調節ホルモンの臨床. 寺内康夫、伊藤 裕、石橋 俊 編: Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2013. 中外医学社 (東京) 全 229 ページ 205-210 (2013)
7. 中里雅光: インスリンノーマ, 消化管ホルモン産生腫瘍. 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 総編: 今日の治療指針 2013 年版 volume55. 医学書院 (東京) 全 1955 ページ 698 (2013)
8. 中里雅光: 経鼻投与デバイスを用いた GLP-1 投与による 2 型糖尿病の治療開発. 木曾良明, 向井秀仁 監修: ペプチド医薬の最前線. シーエムシー出版 (東京) 全 240 ページ 122-126 (2012)
9. 中里雅光: GLP-1 の経鼻投与による 2 型糖尿病の治療開発. 森下真莉子 監修: 次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略. シーエムシー出版 (東京) 全 245 ページ 150-154 (2011)
10. 中里雅光: 内分泌・代謝性疾患 肥満症. 泉孝英編: 今日の診断のためにガイドライン外来診療 2010. 日経メディカル開発 全 610 ページ 224-228 (2010)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: インスリン分泌促進剤
発明者: 山崎基生、中里雅光
権利者: 宮崎大学、協和発酵
種類: 特願
番号: 2010-296912

出願年月日: 2010 年 12 月 28 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中里 雅光 (Masamitsu Nakazato)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 10180267

(2) 研究分担者

山口 秀樹 (Hideki Yamaguchi)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号: 10305097

上野 浩晶 (Hiroaki Ueno)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 00381062

十枝内 厚次 (Koji Toshinai)

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号: 80381101

坪内 拓伸 (Hironobu Tsubouchi)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 60573988

(3) 連携研究者

田口 明子 (Akiko Taguchi)

(国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・部長)

研究者番号: 80517186

(4) 研究協力者

ワイズザベット TM, (Waise Zaved T.M)

ナズニンファーハナ, (Naznin Farhana)

モインアブサレ MD, (Moin Abu Saleh MD)