

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 10 日現在

機関番号：17601
 研究種目：基盤研究(S)
 研究期間：2007～2011
 課題番号：19108004
 研究課題名(和文)新規ペプチドを用いた畜産・獣医領域におけるトランスレーショナルリサーチ
 研究課題名(英文)Translational research on novel peptides in veterinary and livestock science
 研究代表者
 村上 昇 (MURAKAMI NOBORU)
 宮崎大学・農学部・教授
 研究者番号：80150192

研究成果の概要(和文)：伴侶動物や家畜のグレリンを抽出・精製・同定した。犬のグレリンは臨床研究において、伴侶動物の食欲低下症の有効な治療薬になることを示し治療薬としての特許と認可を出願した。またデスアシルグレリンの体温低下作用を発見し、その機序を解明した。この作用は牛の熱射病の治療薬として有効であることを示し、国際特許を出願した。さらにグレリンが乳牛の乳量を増加すること、また今後応用可能であることを示した。新たなペプチド、ニューロメジン S の様々な生理作用(抗利尿作用など)も発見した。単一遺伝子変異による新規遺伝性肥満マウスを c57Blak/6J-Daruma マウス(国際特許登録)で確立し、その肥満の原因を解明するとともに製薬会社での糖尿病治療薬開発への応用が始まった。

研究成果の概要(英文)：Canine and cattle ghrelin were purified and identified. The canine ghrelin was very effective for anorexia in companion animals, and this effect was applied to international patent. We discovered that the des-acyl ghrelin resulted in decrease of body temperature and this action had therapeutic value for heatstroke during summer in cattle (international patent application). Treatment with cattle ghrelin significantly increased milk yield in daily cattle. In addition, we clarified the many novel physiological functions of neuromedin S, such as antidiuresis. We produced Daruma mice on the C57BL/6J background, and showed that Daruma mice exhibited unique characteristics and may be a good model for studying human metabolic syndrome and antidiabetic drug.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	21,200,000	6,360,000	27,560,000
2008 年度	15,400,000	4,620,000	20,020,000
2009 年度	15,400,000	4,620,000	20,020,000
2010 年度	15,400,000	4,620,000	20,020,000
2011 年度	11,600,000	3,480,000	15,080,000
総計	79,000,000	23,700,000	102,700,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：トランスレーショナルリサーチ、グレリン、遺伝性肥満、ニューロメジン S

1. 研究開始当初の背景

近年、人のトランスレーショナルリサーチ(基礎研究から応用・臨床研究へ)が医学系研究所や大学で進められているが、多くが暗

礁に乗り上げ、創薬などの最終的な実用化は疑問視されている。その理由に、動物実験での基礎研究を人での応用研究に移行する障壁が予想以上に大きかったこと、また、創薬研究(基礎と臨床の組織一体化など)や医薬

認可や特許出願などの事務的基盤が大学や研究所に無かったことなどが挙げられている。一方、畜産・獣医学領域での本格的なトランスレーショナルリサーチは殆ど行われていないが、元来、畜産や獣医領域は動物を対象に基礎研究から応用・臨床研究を一貫して展開でき、また基礎と臨床の合同チーム編成なども容易で、トランスレーショナルリサーチには適しているはずである。動物治療薬の開発や、家畜の飼育や生産の向上への応用・臨床研究がそれに当たる。本研究は、我々がこれまでに解明してきた新規ペプチドホルモン、グレリン、ニューロメジンUおよびニューロメジンSの基礎研究をさらに進展させるとともに、トランスレーショナルリサーチを展開させ、期間内に伴侶動物や家畜に適用可能ものにするにすることにある。

2. 研究の目的

本研究では①新規ペプチド（グレリン、ニューロメジンU、S）の新たな生理作用の探索②新規ペプチドの生理作用機序の解明や新たな受容体の存在の可能性③遺伝子改変、あるいはモデル動物を用いた摂食と肥満の研究④新規ペプチドの伴侶動物における臨床応用研究⑤家畜におけるグレリンの臨床応用研究の5つの課題に取り組む。①～③が基礎研究、④～⑤は応用、臨床研究であり、トランスレーショナルリサーチとなる。

3. 研究の方法

基礎研究ではラット/マウスを用いてグレリンやニューロメジンUおよびSを中枢や末梢に投与し、行動・リズム、血圧・脈拍、代謝（呼吸商）、各種ホルモン濃度など様々なパラメーターを計測することで新たな生理作用を探索する。また我々がICRマウスで発見した遺伝的肥満マウス（ICR-Daruma）をc57Black/6Jマウスで確立し、肥満の原因遺伝子を探索する。応用研究では、犬・猫・反芻動物のグレリンの構造を決定し、それを合成して伴侶動物の食欲回復効果や家畜への様々な応用を評価する。

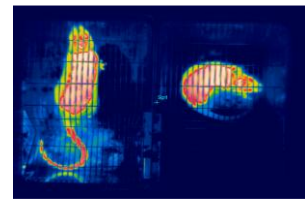
4. 研究成果

①新規ペプチド（グレリン、ニューロメジンU、S）の新たな生理作用の探索：今回の研究においてグレリンとデスアシルグレリンに体温低下作用が存在すること、またニューロメジンUとSには抗利尿作用や循環器系調節作用が存在することが判明した。

ここでは紙面の関係上、デスアシルグレリンの体温低下作用とニューロメジンSの循環器系への作用について記す。また、合わせて

それらの作用機序（先の研究目的の②に相当する）についても記す。

ア) デスアシルグレリンをラットの中脳および末梢に投与すると投与量依存性に体温の低下を起こした。この体温低下作用は副交感神経遮断薬の前投与で阻止されたことから、副交感神経系を介した作用機序が推測された。次に、その作用部位について検討するため、投与後のcFos発現部位を連続脳凍結切片で詳細に探索した。その結果、中枢投与では正中視索前核（Median preoptic nucleus）を含む領域に強く発現していることを発見した。また腹腔内投与においても一部のcFosがこの部位に発現した。この正中視索前核は、視床下部の様々な部位に神経投射を行っており、近年、体温調節中枢と目されている部分である。次にデスアシルグレリンの末梢血管への直接作用の有無を検討するため、ラットの大動脈および尾動脈標本を作製し、*in vitro*による血管収縮・弛緩作用を検討した。フェニレフリンで収縮させた後、デスアシルグレリンを添加すると、大動脈および尾動脈いずれも弛緩が認められた。（写真の左がデスアシルグレリン、右が生理食塩水を投与されたラットのサーモグラフィーで、デスアシルグレリンが尾部の血管を拡張し、放熱している様子（わかる）。さらに、デスアシルグレリンによる血管弛緩作用は一酸化窒素合成阻害剤のL-NAMEで完全に阻止された。



次に、デスアシルグレリンの体温低下作用が、実際に熱射病などの予防に有効であるのか否かを調べるために、高温室にラットを移動し、室温を35度に設定した。体温の上昇途中でデスアシルグレリンを末梢投与すると、生理食塩水投与群より、その後の体温の上昇が抑制された。また致死率が大きく改善され、生理食塩水投与群では用いた12匹のすべてのラットが死亡したのに対し、デスアシルグレリン投与群で死亡したのは2/12匹のみであった。

以上の結果からデスアシルグレリンが体温調節中枢や末梢血管へ作用し、体温を低下させる事が判明した。また、この作用は灼熱下などでの熱射病防止に有効であることが示唆された（本結果は牛を用いた⑤の応用研究へ展開され、その結果、国際特許が出願された）

イ) ニューロメジンU（NMU）の受容体FM3およびFM4に結合し、NMUの活性部位であるC末端アミノ酸8残基と相同性を有する新たなペプチドとして、ニューロメジンS（NMS）を2005年に発見した。このNMSの循

環器系への作用を探索するために、NMS ノックアウトマウス（以下 NMS-KO マウス）を作成してその作用を検討した。

NMS-KO マウスは外見上、ワイルドマウス（以下 WT マウス）と差が認められなかった。しかし、NMS-KO マウスの心拍数が有意に低下していることが判明した。WT マウスにおいて、心臓における NMS 受容体 FM3, FM4 の mRNA や、NMS 自体の mRNA 発現を検討した結果、FM3mRNA がわずかに発現していたものの、FM4 および NMS の mRNA 発現は確認できなかった。このことから NMS-KO マウスの心拍数の低下は、心臓への直接作用の欠如によるものではないと考えられた。そこで、心臓に対する交感神経系や副交感神経系の作用に対する NMS の関与の可能性を調べるため、NMS-KO マウスと WT マウスにおいて、 β アドレナリン受容体拮抗薬の Timolol を用いて心臓に対する交感神経支配を遮断した場合、及び、ムスカリン受容体拮抗薬の methylscopolamine を用いて心臓に対する副交感神経支配を遮断した場合の心拍数を比較した。その結果、交感神経を遮断した時の NMS-KO マウスの心拍数増加率は WT マウスに比べて大きく、副交感神経を遮断した時の NMS-KO マウスの心拍数減少率は WT マウスに比べて少なかった。このことから、NMS-KO マウスでは自律神経系のトーンが WT マウスと異なっていることが推測された。

以上の実験結果から NMS が自律神経系に関与して心臓の拍動を調節している可能性が示唆された。

②新規ペプチドの生理作用機序の解明や新たな受容体の存在の可能性：デスアシルグレリンの体温低下やニューロメジン S の循環器系作用機序は既に上述したので、ここではグレリンの受容体の研究成果を記す。

グレリン受容体 GHS-R mRNA の発現を胎児 15, 17, 19 日齢および新生児 2 日齢の各臓器で調べた結果、いずれの日齢においても神経（脳、脊髄）、胃および腸では発現が認められたのに対し、皮膚、骨、心臓および肝臓では、胎児期には発現が認められたが、新生児には認められなかった。17, 19 日齢の胎児および 2 日齢の新生児から採取した脊髄神経および視床下部神経の培養細胞にグレリンを作用させると、すべての日齢で細胞増殖促進効果が認められた。一方、デスアシルグレリンの添加では、17 日齢の胎児では増殖促進作用が認められたが、19 日齢の胎児と 2 日齢の新生児の神経細胞では増殖の促進は起こらなかった。次にどのような神経細胞が増殖したのか、あるいはどのような細胞がグレリン受容体 (GHS-R) を発現しているのかを二重免疫染色で確認したところ、神経芽細胞マーカーのネスチン抗体とグリア脂肪マーカー GFAP 抗体で染色された神経が増殖して

おり、またこれらが GHS-R を発現していることが判明した。

以上の結果、グレリンとデスアシルグレリンの受容体は異なり、デスアシルグレリンには未知の受容体が存在し、その受容体は胎児期には様々な臓器に発現しているが、新生時期には消失している可能性が示唆された。

③遺伝子改変、あるいはモデル動物を用いた摂食と肥満の研究：以下の 3 つの項目について、新規遺伝性肥満マウス (Daruma マウス) について検討した。尚、Daruma マウスはアメリカと日本で特許が登録された。

ア) 肥満発症前の 2~3 週齢 Daruma マウスの特性について

Daruma マウスの肥満発症機序を解明するために、まだ肥満が発症していない離乳前の Daruma の特性を調べた。将来 Daruma になるマウスは 17 日齢までは体重に全く差は無く外見上からは判断できなかった。また授乳期 14 日齢ではミルク摂取量に差は認められなかった。一方、Daruma の血中レプチン濃度は、14 日齢においてすでに高値を示しており、以後も高い血中濃度が維持されていた。この血中濃度の高いレプチンの合成部位を探索するため、14 日齢の幼児の組織のレプチン濃度を測定した結果、白色脂肪で著しい高い濃度が検出された。また離乳後早期にペアフェドを開始すると、体重は正常範囲内に維持されており、自由摂食にすると、すぐに過食と肥満が開始された。以上の結果、Daruma の肥満は早期過食によるもので、早期にレプチン抵抗性を獲得するためと推測された。

イ) 制限給餌解除が Daruma の肥満発症におよぼす機序について

21 日齢から 42 日齢までの 3 週間、一部の Daruma マウスにペアフェド給餌を行うと、体重と摂食量はコントロールマウスの正常レベルに維持された。しかし、このペアフェドを行った Daruma マウスでは、摂食亢進ペプチドの NPY および AgRP mRNA の発現が自由摂食の Daruma マウス群とコントロールマウス群よりも有意に高いレベルを示し、一方で、摂食抑制系ペプチド POMC mRNA の発現は低くなっていた。また、ペアフェドの Daruma マウスの血漿グレリン値が他の群よりも有意に高いレベルを示し、血漿レプチン濃度は驚くことに低い値を示した。ペアフェド中の Daruma と自由摂食の Daruma の褐色脂肪の脱共役タンパク質 (UCP-1) および Adr3 mRNA レベルはコントロールよりも低い値を示した。これらのことはペアフェド中の Daruma は常に空腹感を感じていたこと、および褐色脂肪の燃焼が低下していることを示唆している。ペアフェドを解除すると、NPY, AgRP mRNA および POMC mRNA のレベルは自由摂食の Daruma とほぼ同じ程度になったが、コントロールとの間にはそれでもまだ有

意差が認められた。また、血中グレリンは低下したが、血糖値および血中レプチン濃度は上昇しなかった。自由摂食に戻して2週間後には体重は自由摂食の Daruma マウスと差がなくなるほど肥満になっており、この時点では、遺伝子発現に当初からの自由摂食 Daruma と全く差が無くなった。また血中レプチン濃度が急上昇しており、自由摂食 Daruma 群と同じになった。一方で血糖値はまだ有意な増加に至っていなかった。

ウ) サテラートマーカによる変異遺伝子の絞り込みと変異遺伝子の同定

Daruma マウスの C57Black/6J の 10 世代が確立できた。従来のレプチン欠損マウスやレプチン受容体欠損マウスと異なり、早期レプチン抵抗性による肥満のため、人でのメタボリックシンドロームの肥満に近いと思われた。そこで、レプチン受容体の全遺伝子を探索したところ、2 カ所に点突然変異が認められた。一つはエクソン 8 の 1627 番目の塩基アデニンがグアニンに変異しており、もう一つはエクソン 15 の 2810 番目のチミンがシトシンに変異していた。そのため、イソロイシンがバリンに、またイソロイシンがスレオニンに置換していた。しかし、偶然、これらの遺伝子変異マウスで肥満を発症しないものを発見し、この遺伝子変異が一義的な原因では無いと推測された。

以上の結果、Daruma マウスは新規の遺伝性肥満マウスで、早期にレプチン抵抗性を獲得し、また過食を制限することで正常体重を維持できるなど、メタボリックシンドロームに非常に類似したものと推測される。今後極めて重要な肥満モデルマウスとして使用されると思われる（すでに、企業との契約で糖尿病創薬研究に用いられている）

④新規ペプチドの伴侶動物における臨床研究：犬猫のグレリンを抽出、同定し、脂肪酸の修飾を含めて全構造を決定した。また、犬猫での基礎研究から臨床研究を展開し、治療薬としての特許を出願した。以下にその主な成果を記す。

ア) 犬のグレリン：犬のグレリンの生理作用および肥満や摂食との関係が明らかになった。ビーグル犬の胃、食道、小腸のグレリン免疫染色の結果、胃の胃腺部において広範囲にグレリン陽性細胞が検出された。ビーグル犬にグレリンを投与した結果、10 分後に顕著な成長ホルモンのピークが観察された。また、摂食量が投与量依存性に増加した。ビーグル犬を 2 群に分け、朝あるいは夕方にそれぞれ 1 回のみ餌を与え、これに適応させた後に、血中のグレリンを測定した。その結果、給餌前の空腹時に高く、食事後に減少する分泌パターンが得られた。ほぼ同年齢のビーグル犬の中で、標準体重群、肥満群、および痩せ群を 6 匹ずつ抽出し、それぞれの空腹時お

よび摂食後のグレリン量を測定した。その結果、肥満犬で最も高く、痩せ犬で低い濃度が示された。

イ) 猫のグレリン：猫グレリンの構造とその生理作用が明らかになった。猫の胃から人やラットと高い相同性を示す 28 個のアミノ酸からなるペプチドが単離されたが、猫では N 末端より 14 番目の Gln、28 番目の Arg のいずれか、あるいは両方が欠損したものが存在した。精製したグレリンの分子量からの推測で、側鎖脂肪酸はオクタン酸に加え、カプリン酸、他、複数存在することが判明した。また、不飽和脂肪酸が付加されている可能性も示唆された。アミノ酸配列をもとに遺伝子の配列を決定した。次に、猫にグレリンを静脈内投与したところ、用量依存性に血中成長ホルモン濃度の増加が認められた。この成長ホルモン分泌促進作用は、犬に比較すると 1/10 量で作用することが判明した。また、猫の血中グレリン測定において、絶食により上昇する傾向が認められた。

ウ) 犬、猫における臨床試験：グレリンが入院犬や猫の食欲不振を改善し早期退院を可能にした。犬グレリンを合成し、1 バイアル当たり 1 μ mol の濃度として供給用バイアルに封入し（下写真）、長崎、福岡、大分、宮崎、沖縄県の幾つかの個人病院へ供給した。



また大学病院で 8 頭の体重や犬種の異なる犬を用いて、交叉実験で摂食作用を評価した。個人病

院での臨床研究では、術後の摂食不良に対し、グレリン投与は顕著に摂食を亢進させた。また重度の手術後に対してもグレリンが効果的に摂食を促進する例もあった。130 例の症例に投与し、85 例で摂食亢進効果を認め、術後の回復を早めた。犬と猫を比較した場合、犬の方がより効果的と思われた。また、病院でのカルテと合わせて、正常、肥満および痩せそれぞれ犬種を問わず 40 例の血液グレリンの濃度を検討した。その結果、肥満において高い傾向が認められた。

グレリンの適応症を整理し「加療中動物の回復促進治療剤」の特許を出願した。また、EU, USA, 日本で、専門家によるグレリンの治療薬としての市場調査を行い、その結果をもとに、USA での幾つかの製薬会社とのライセンス交渉を行っている。

⑤家畜におけるグレリンの臨床研究：

ア) 家畜におけるグレリン：血中グレリン濃度において、成牛においては乳牛と和牛を比較した場合、和牛の方がグレリン濃度の高い傾向が認められた。また生後 2 週と 13 週を比較すると、2 週齢の方が高い傾向を示した。

和牛の子牛にグレリンを投与すると、30分後には著しい成長ホルモンの上昇が認められた。この上昇は1時間以内に基礎値に低下した。豚のグレリン濃度は通常の状態では20 fmol/ml以下で、絶食下では著しい増加を示すものが認められた。次に、反芻動物のグレリンの同定を行った。反芻動物としてヤギの胃からグレリンを同定し、その脂肪酸修飾を決定した。ヤギのグレリンは27個のアミノ酸からなり、他の動物と異なり14番目のアミノ酸が欠如している。N末10個のアミノ酸は人やラットのグレリンと全く同一であるが、C末のアミノ酸は極めて種特異性が高く、7個のアミノ酸が異なっていた。そのため、市販のグレリン測定系では測定できないことが判明し、そのアッセイ系を作出した。山羊と牛のアミノ酸配列は17番目の1個のアミノ酸を除き同一であった。3番目のセリンにはC8のオクタン酸が修飾されているものが主であるが、C9やC10(カプリン酸)の修飾されたものも多かった。

イ) グレリンによる牛の乳量増加作用: 本実験では600~640kgの比較的体重の近い4頭の乳牛を用いて実験を3回(計12頭)行った。午前と午後の2回搾乳し、その合計を1日の乳量とした。体重は4頭の中の2頭について測定した。グレリンの投与により体重はやや上昇したが、有意な推移では無いと思われた。すべての実験例をまとめると、乳量はグレリン投与期間(5日間)およびその後の2日間のみ有意な増加を示すことが明らかとなった。投与終了後4日から8日までの乳量は投与前と変わらなかった。

採取したミルクの化学検査では、成分に大きな変化は見られなかった。ミルクの安全性試験を行うため採取したミルク中のグレリンを測定した。測定には1000mlのミルクを使用し、まず、カゼインを等電点沈殿させ、上澄みを95度3分間加熱した。その後遠心して上清を濃縮し、Sepakカラムに通した後、再度濃縮してラジオイムノアッセイによるグレリン検出を試みたが、すべて検出限界以下であった。

以上の結果乳牛でのグレリン投与は投与期間中に乳量を明らかに増加することが判明した。

ウ) デスアシルグレリンの家畜体温への効果とその応用:

牛において体表体温と直腸温が平行して推移することを確認したので、体温の測定は、離れた距離からのサーモグラフィーでの体表体温解析によって行った。夏の牛舎内温度27~28.6度、外気温34.1~37.2度の条件(計6回の実験)で、牛を外に出し、生理食塩水あるいはデスアシルグレリンを投与し体表体温を観察した。生理食塩水投与群では体表体温が38.7~39.3度に上昇したが、デスアシ

ルグレリンを投与したものは33.2~35.7度までしか上昇せず、その効果は約75分間程度持続した。また、血圧や心拍数も非常に安定していた。家畜や家禽では熱射病への有効な治療方法が無いことから、全国的に夏の灼熱時での熱射病による経済的損失は膨大である。このデスアシルグレリン(安価)による体温低下作用はこのような家畜の熱射病予防に極めて有効であると推測された。事実、連日投与された牛での摂食量は対象群に比較して1.36倍に及んだ。(国際特許を出願)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計45件)

1. K Nakahara, S Takata, M Ishii, K Nagao, M Bannai, M Takahashi, N Murakami
Hypothalamic gene expression involved in anorexia in rodents fed valine-deficient diet. *Amino Acids*. 42:1397-1404, 2012 査読有り
2. K Maruyama, H. Kaiya, M Miyazato, N Konno, T Wakasugi, M Uchiyama, S Shioda, N Murakami, K Matsuda.: Isolation and characterization of two cDNAs encoding the neuromedin U receptor from goldfish brain J. *Neuroendocrinology* 23:282-291, 2011 査読有り
3. T Sakamoto, K Nakahara, K Maruyama, T Katayama, K Mori, M Miyazato, K Kangawa, N Murakami: Neuromedin S regulates cardiovascular function through the sympathetic nervous system in mice. *Peptides* 32:1020-1026, 2011 査読有り
4. T Ida, T Takahashi, K Kume, M Ozaki, T Hiraguchi, T Maeda, H Sano, K Mori, M Yoshida, M Miyazato, H Tominaga, T Sato, J Kato, N Murakami, K Kangawa, M Kojima: Identification of the novel peptides dRYamide-1 and dRYamide-2 for neuroepitope Y like receptor in *Drosophila*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 410:872-877, 2011 査読有り
5. T. Ida, M. Miyazato, X.Zi. Lin, H. Kaiya, T. Sato, K. Nakahara, N. Murakami, K. Kangawa, M. Kojima: Purification and characterization of caprine ghrelin and its possible role. *J. Molecular Endocrinology* 42:99-105, 2010 査読有り
6. K Nakahara, R Okame, T Katayama, M Miyazato, K Kangawa, N Murakami: Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J. Endocrinology* 207(1):95-103, 2010 査読有り
7. K Nakahara, T Katayama, T Ida, K Mori, M Miyazato, K Kangawa N Murakami: Comparison of feeding suppression by the anorexigenic hormones neuromedin U and

- neuromedin S in rats. J. Endocrinology 207(2):185-193, 2010 査読有り
- 8.S. Goto, K. Nagao, M. Bannai, N. Takahashi, K. Nakahara, K. Kangawa, N. Murakami : Anorexia in rats caused by a valine-deficient diet is not ameliorated by systemic ghrelin treatment. Neuroscience. 166: 333-340, 2010 査読有り
- 9.Y. Inoue, K. Nakahara, K. Kangawa, N. Murakami : Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. Biochem. Biophys. Res. Commun.393: 455-460, 2010 査読有り
- 10.Y. Date (他 11 名): NPW: an anorectic peptide regulated by leptin and metabolic state. Endocrinology151: 2200-2210, 2010 査読有り
- 11.M. Yasuda, T. Nasu and T. Murakami.: Differential cytokine mRNA expression in single lymphatic follicles of the calf ileal and jejunal Peyer's patches. Dev. Comp. Immunol. 33; 430-433, 2009. 査読有り
- 12.M. Miyazato, K. Mori, T. Ida, M. Kojima, N. Murakami, K. Kangawa: Identification and functional analysis of a novel ligand for G proteincoupled receptor, Neuromedin S. Regul Riptide 145 : 37-41, 2008 査読有り
- 13.K. Fukumoto, K. Nakahara, K. Katayama, M. Miyazatao, K. Kangawa, N. Murakami: Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. Biochem. Biophys. Res. Commun. 374:60-63,2008 査読有り
- 14.T. Sakamoto, K. Mori, M. Miyazato, K. Kangawa, H. Sameshima, K. Nakahara, M. Murakami: Involvement of neuromedin S in the oxytocin release response to suckling stimulus. Biochem. Biophys. Res. Commun. 375: 49-53, 2008 査読有り

[学会発表] (計 57 件)

- 1.S. Goto, K. Nagao, M. Bannai, M. Takahashi, K. Nakahara, N. Murakami: Dietary valine deficiency induces anorexia that is reversed by neither ghrelin, NPY nor AGRP. Society for Neuroscience 39th Annual Meeting (Shicago) Nov.19,2009
- 2.Tozaki K, Yasuda M, Nasu T, Pernthaner T, Hein W. Monoclonal antibodies to the follicle-associated epithelium in calf Peyer's patch. 9th International Veterinary Immunology Symposium.(Tokyo) Aug 16-20, 2010.

[図書] (計 4 件)

- 1.村上 昇、中原桂子、寒川賢治「食餌誘導性肥満モデル(Diet Induced Obesity Model)」日本臨床社 「肥満症」、2010

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

名称：高体温治療剤
発明者：村上昇、中原桂子、寒川賢治、林友二郎
権利者：同上
種類：特許
番号：**PCT/JP2011/070077**
出願年月日：2011 年 9 月 2 日
国内外の別：国外

○取得状況 (計 1 件)

名称：Mouse developing visceral fat type obesity and diabetes
発明者：村上昇、中原桂子
権利者：同上
種類：特許
番号：**US 7,847,147B2**
取得年月日：2010 年 12 月 7 日
国内外の別：国外

[その他]

・新聞報道
平成 23 年 6 月 14 日 読売新聞
平成 24 年 3 月 4 日 読売新聞、
平成 24 年 4 月 16 日 宮崎日日新聞

・受賞
2012 年 4 月 5 日 日本農学賞、読売農学賞(村上 昇)(新規ペプチドの基礎的、応用的研究)

・ホームページ等
http://www.agr.miyazaki-u.ac.jp/~vet/vet_phy/index.htm

6. 研究組織

(1)研究代表者

村上 昇 (MURAKAMI NOBORU)
宮崎大学・農学部・教授
研究者番号：80150192

(2)研究分担者

中原 桂子 (NAKAHARA KEIKO)
宮崎大学・農学部・准教授
研究者番号：90315359
保田 昌宏 (YASUDA MASAHIRO)
宮崎大学・農学部・准教授
研究者番号：10336290
永延 清和 (NAGANOBU KIYOKAZU)
宮崎大学・農学部・教授
研究者番号：40264353
片山 哲郎 (KATAYAMA TETURO)
宮崎大学・フロンティア科学実験総合センター・准教授
研究者番号：30264352