

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 21 日現在

機関番号：32622

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659059

研究課題名（和文） 新規神経ペプチド GALP による肥満克服の新戦略

研究課題名（英文） A new strategy to conquer obesity by use of a newly discovered neuropeptide GALP

研究代表者

塩田清二（SHIODA SEIJI）

昭和大学・医学部・教授

研究者番号：80102375

研究成果の概要（和文）：GALPは抗肥満およびエネルギー代謝亢進ペプチドであり、これを有効に活用して抗肥満に作用させた報告はない。本研究により、GALPの点鼻投与法が実験動物で確立することが出来た。さらにこのGALPの点鼻投与により、摂食抑制とエネルギー代謝亢進作用を詳細に検討した結果、GALPはエネルギー代謝亢進（摂食量や体重を減少）することが証明された。これをヒトへ臨床応用すれば、画期的な抗肥満療法の開発ができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：GALP is known as a neuropeptide which regulates feeding and energy metabolism but there is no reports to use of GALP for obese animals efficiently. In this study, we have established the intranasal infusion method of GALP for animals. We have studied obese animals such as ob/ob, db/db and DIO mice and we got the data that intranasal infusion of GALP was very effective on these animals to loose body weight and food intake. It is suggested that intranasal infusion of GALP is useful for obese people to conquer obesity and life-style related diseases in future.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	0	1,000,000
2010年度	900,000	0	900,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	270,000	3,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：GALP、摂食調節、抗肥満療法、エネルギー代謝、ニューロンネットワーク

1. 研究開始当初の背景

Galanin-Like Peptide(GALP)は、オーファンG蛋白質共役型受容体(GPCR)リガンドとして発見された新規神経ペプチドである。我々は機能形態学的研究により、GALPは摂食調節とエネルギー代謝を調節する重要な物質であることを報告してきている

(Takenoya, Shioda et al., '02~'06) (竹ノ谷、影山、塩田 '05,'06, 国内・国外学会発表)。さらにGALPの遺伝子改変肥満マウスモデル動物作成(日経産業新聞, '04年掲載)も行った。また、申請者の研究グループによるGALPの抗肥満効果の研究は国内外で高く評価を受けており大いに注目されている(塩田、影山、

国際学会などの招待講演'05,'06) (Date, Shioda et al., Nature Neurosci., '08., Shioda, Kageyama, Takenoya, et al., Cell Metab. '06, Sakurai, Shioda et al., Neuron, '05)。しかし GALP の抗肥満治療への臨床応用の道は遠く、臨床応用するためには、脳室内投与や血中投与方法以外のドラッグデリバリー(DDS)の開発を行う必要があると考えられる。そのためには、GALP の点鼻投与による血液脳関門(BBB)の透過性の評価、脳内への移行経路の詳細についての基盤研究を行う必要がある。

2. 研究の目的

GALPの脳内における摂食抑制作用およびエネルギー代謝亢進作用機序を詳細に解析する。さらにGALP点鼻法を開発し、画期的な抗肥満療法を目指す。(右図参照)。1) GALPニューロンと摂食抑制に関わるニューロンとの神経相関を機能形態学的に明らかにする。2) GALP投与による酸素消費量、体温および末梢臓器との機能連関をしらべる。3) GALPのヒト応用をめざし、GALPの点鼻投与方法を確立し、その効果を検討する。

3. 研究の方法

GALPニューロンと摂食抑制に関わるニューロンとの神経相関を機能形態学的に明らかにするために以下の方法を用いて研究を行った。我々は、摂食調節に関与する新規GPCR (Gタンパク質共役型受容体) ペプチド性リガンド(オレキシン、グレリンなどをはじめとして多数)が発見されると、直ちにその発見者とともに独自の機能形態解析法を用いて脳内のニューロンネットワーク解析を世界に先駆けて情報を発信してきた (Neuron '05.; Cell Metab '06; Science '08; PNAS '08; Nature Neurosci '08)。

その形態学的手法としては、共同研究者の作成した特異性の高い抗体を用い、我々独自で開発した高感度の免疫染色法を用いて脳内に存在するGPCRリガンド含有ニューロンを光顕的に可視化するという方法である。実際

の観察方法としては蛍光抗体法(二重あるいは三重免疫染色法)を用い、自家蛍光や非特異的蛍光を除去するスペクトル分析可能なニコン蛍光顕微鏡(共焦点レーザー顕微鏡システムA1)を用い、脳内分布・局在を精査し、さらに他の摂食調節ニューロン間のシナプス形成を我々独自で開発した多重免疫電顕法を用いて解析する。本研究はこれらオンリーワンの技術をベースとして、GALPの脳内ニューロンネットワークを明らかにする。

次に我々は、独自に作成したGALPの求心性入力をGFPで可視化できるマウスの脳内マッピングを行う。この方法を用いれば、GALPニューロンの全容解明ができる。この手法の原理とオレキシンニューロンの求心路についてはすでに発表済み(Sakurai, Yanagisawa, Shioda et al., Neuron, '05)でありGALPニューロンについても同様な方法で検出可能である。

さらに、GALP投与による酸素消費量、体温および末梢臓器との機能連関をしらべる。GALPの長期投与により摂食抑制・体重減少作用をもつことが我々の研究から明らかにされており、肥満研究分野において大きな注目を集めている。しかし、他の研究グループはGALPの熱産生を測定するにとどまり、GALPによる末梢性臓器への作用については不明であるといつてよい。そこで末梢臓器のうち特に骨格筋に対する熱産生について生化学的手法を用いて解析し、さらに胃、腸管、膵臓に分布する迷走神経への作用について電気生理学的手法を用いて明らかにする。この斬新的な研究方法は今までなされておらず、GALPによる中枢神経と末梢臓器との機能連関を解明できれば、きわめて有意義な成果がえられると考えられる。GALPによる摂食調節情報の末梢臓器から中枢への詳細が分かれ

ば大変画期的であり、将来的にも創薬につながると考えられる。

また、GALPのヒト応用をめざし、GALPの点鼻投与法を確立し、その効果を検討する。経鼻的なGALP投与法を動物実験で評価し、点鼻投与法の臨床応用を目指す。またナノ粒子を用いた新規DDSの開発も行ない、GALPの最適な投与法を確立する。我々はすでに神経ペプチドであるPACAPを点鼻投与し、虚血性神経細胞死を抑制させることに成功しており(Banks, Shioda et al., *J Cerebr Blood Flow Metab*, '08)、点鼻投与法についての技術は確立している。またこの点鼻投与法によるGALPの脳内への移行についての検索は、マクロオートラジオグラフィ法による形態観察と、アイソトープ標識のGALPを用いた脳内取り込みの放射活性測定を行う。今まで点鼻投与法によるペプチド等の低分子の脳内移行についての論文は数編あるが、どのような経路で脳内に取り込まれていくかについての論文は全くない。そこでこの鼻腔内に投与したGALPがどのようにして脳内とくに視床下部に移行して摂食調節を行うかについての挑戦的な実験を行う。

4. 研究成果

平成21年度はGALP遺伝子転写調節領域の下流にCreリコンビナーゼとタモキシフェン受容体融合タンパク質cDNAを導入したDNAコンストラクトを用いたトランスジェニックマウスの作出を行った。トレーサーとなる蛍光タンパク質を細胞中に高発現させるためにCre-loxPシステムを用いた。これは蛍光タンパク質の発現が目的となる遺伝子のプロモーター活性に依存することなく、強力なプロモーター活性をもつCAGプロモーターによって転写調節をうけるので、トレーサーの発現量は顕著に増大した。GALP mRNA発現は、生後14日目以降に発現することが言われているが、発

生期あるいは胎生期に発現するかどうかは不明である。成体におけるニューロンネットワークを可視化することを目的とするので、発生期や胎生期にはトレーサーとなる蛍光タンパク質の発現を抑制しておかなければならない。そこでタモキシフェン(エストロゲン誘導体)特異的に結合するエストロゲン変異受容体とCreリコンビナーゼとの融合タンパク質にすることで、タモキシフェンが結合するまではCreリコンビナーゼは活性化しないというメリットがあるので、時間的にCreリコンビナーゼの活性化を調節した。GALP遺伝子の転写調節領域がどこにあるのか不明なため、GALP遺伝子が導入されているBAC(バクテリア人工染色体)クローンをを用いた。Cre-タモキシフェン受容体cDNAを、そのBACクローンに導入した。BACクローン内で相同組換えを起こさせ、組み換わったBACを調製し、これを受精卵へのインジェクション用のサンプルとした。肥満研究で主に使われている系統であるC57BL/6Jの受精卵へDNAを注入してトランスジェニックマウスの作出に成功した。さらにこのマウスを用いてCreCリコンビナーゼが認識するloxP配列導入トランスジェニックマウスの作出にも成功した。

平成22年度は21年度作成した遺伝子改変マウスを用いて、GFPを発現するニューロンを検索したところ、視床下部の弓状核に細胞が特に発現し、いままで抗体を用いた観察結果と一致した。この結果からGALPという食欲調節する因子は視床下部の弓状核に発現し、脳内の種々の領域に軸索投射していることが明らかになった。今後はこのGALPニューロンを神経支配している脳内ニューロンを同定するために遺伝子改変動物を新たに作成し、GALPニューロンの求心性神経路をしらべていく予定である。またGALPの投与法については経鼻的投与法を開発している。現時点での実験結果では、正常動物および肥満マウスを用いて低濃度のGALP点鼻を行い摂食量、飲

水量、自発行動量および体重変化などをしらべたところ、とくに肥満モデルマウス (ob/ob)において顕著な体重減少をみとめることが出来た。今度は高カロリーの飲食を正常動物に摂取させた肥満マウスを用いて GALP の点鼻投与を行い抗肥満作用についてしらべていく予定である。また単に GALP のみを点鼻するだけでなくサイクロデキストリンを包接剤として用いると脳内に3-5倍以上有効に吸収されることから、今後は包接剤の検討も行なっていく予定である。

平成23年度は、ガラニン様ペプチド (GALP)の脳内における摂食抑制作用およびエネルギー代謝亢進作用機序を解析することを目的としてとくにマウスを用いて実験を行なった。さらに GALP の点鼻法を開発し、ヒトでの新規の抗肥満療法を目指すための動物実験を行なった。

まずGALP含有ニューロンと摂食抑制調節ニューロンとの神経相関を機能形態学的に検索し、NPY, POMC, orexinなどの摂食調節神経ペプチド含有ニューロンとシナプスを介して直接神経連絡をしていることを明らかにし、さらにこれらについて論文発表を行った。またGALPは末梢臓器においても遺伝子発現していることも明らかにした。一方、GALPは末梢のエネルギー代謝調節をしていることも明らかになってきたので、さらに生理実験を行い、機構解明を目指した研究をおこなった。その結果、GALPは末梢の交感神経系を活性化してエネルギー代謝亢進作用を行なうこと、さらに肝臓の脂質代謝に関連する遺伝子発現を亢進することが分かり、現在、肝臓におけるメタボローム解析を行っているところである。

次にGALPの点鼻投与法を確立するために、種々のモデル動物を用いて動物実験を行なった。GALPの点鼻投与によって正常マウスでの抗肥満効果は顕著にみられなかったが、肥満モデル動物(ob/ob)(db/db)さらに高脂肪食(DIO)マウスでも顕著な抗肥満効果がみられた。この抗肥満作用は点鼻投与を2週間行なっても持続的な体重減少がみられ、とくに生活習慣病モデルであるDIOマウスでも顕著な抗肥満作用のあることが分かった。このことから、肥満症あるいは糖尿病患者でのGALP

の点鼻投与法は有用であることが分かり、さらにヒトでの臨床試験を行う必要性のあることが分かった。

【研究結果と社会的意義】

GALPは摂食量の減少のみならず、末梢臓器での熱産生・エネルギー消費を促進させることが明らかになり、複雑な摂食調節メカニズムの解明が本研究を遂行することによって明らかになった。このことは、GALPの肥満症の成因研究が今後飛躍的に進むことを予感させる。

さらに、動物で確立したGALPの点鼻投与法をヒトへの臨床応用することも十分可能性であると考えられるので、この新規治療法の開発によって摂食抑制・体重減少につながると予測される。ひいてはメタボリックシンドロームや糖尿病などの成人病の予防・治療のための新たな創薬開発につながると考えられる。将来的にはこの研究が契機となり、GALPを含めた神経ペプチドあるいは抗肥満物質による点鼻投与法がヒトで臨床応用されれば、近い将来、国民医療費の軽減および国民の健康維持にもつながると予想される。その意味で本研究の社会的意義はきわめて高いと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 26 件)

- 1) Matsuda K, Kojima K, Shimakura S, Miura T, Uchiyama M, Shioda S, Ando H, Takahashi A: Relationship between melanin-concentrating hormone- and neuropeptide Y-containing neurons in the goldfish hypothalamus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 査読有, 153(1):3-7, 2009
- 2) Miura T, Maruyama K, Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K:

- Purification and properties of ghrelin from the intestine of the goldfish, Carassius auratus. 査読有, *Peptides*, 30(4):758-765, 2009
- 3) Kojima K, Kamijo M, Kageyama H, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K: Neuronal relationship between orexin-A- and neuropeptide Y-induced orexigenic actions in goldfish. *Neuropeptides*. 査読有, 43(2):63-71, 2009
- 4) Kintaka Y, Osaka T, Suzuki Y, Hashiguchi T, Nijima A, Kageyama H, Takenoya F, Shioda S, Inoue S: Effects of gastric vagotomy on visceral cell proliferation induced by ventromedial hypothalamic lesions: role of vagal hyperactivity. *J Mol Neurosci*, 査読有, 38(3):243-249, 2009
- 5) Hongo S, Watanabe T, Arita S, Kanome T, Kageyama H, Shioda S, Miyazaki: Leptin modulates ACAT1 expression and cholesterol efflux from human macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 査読有, 297(2):E474-482, 2009
- 6) Maruyama K, Wada K, Ishiguro K, Shimakura S, Wakasugi T, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K: Neuromedin U-induced anorexigenic action is mediated by the corticotropin-releasing hormone receptor-signaling pathway in goldfish. *Peptides* 査読有, 30(12):2483-2486, 2009
- 7) Tanaka M, Azuma M, Nejigaki Y, Saito Y, Mizusawa K, Uchiyama M, Takahashi A, Shioda S, Matsuda K: Melanin-concentrating hormone reduces somatolactin release from cultured goldfish pituitary cells. *J Endocrinol* 査読有, 203(3):389-398, 2009
- 8) Shiuchi T, Haque MS, Okamoto S, Inoue T, Kageyama H, Lee S, Toda C, Suzuki A, Bachman ES, Kim YB, Sakurai T, Yanagisawa M, Shioda S, Imoto K, Minokoshi Y: Hypothalamic orexin stimulates feeding-associated glucose utilization in skeletal muscle via sympathetic nervous system. *Cell Metab*. 査読有, 10(6):466-480, 2009
- 9) Takenoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuropeptide W: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Ann N Y Acad Sci*, 査読無, 1200 162-169, 2010
- 10) Takenoya F, Yagi M, Kageyama H, Shiba K, Endo K, Nonaka N, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Distribution of neuropeptide W in the rat brain. *Neuropeptides*. 査読有, 44(2):99-106, 2010
- 11) Kojima K, Amiya N, Kamijo M, Kageyama H, Uchiyama M, Shioda S, Matsuda K: Relationship between alpha-melanocyte-stimulating hormone- and neuropeptide Y-containing neurons in the goldfish hypothalamus. *Gen Comp Endocrinol* 査読有, 167(3):366-372, 2010
- 12) Kageyama H, Takenoya F, Shiba K, Shioda S: Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding. *Neuropeptides*. 査読有, 44(2):133-138, 2010
- 13) 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* 査読有, 151(5):2200-2210, 2010
- 14) 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*. 査読有, 163(1-3):43-48, 2010
- 15) Shiba K, Kageyama H, Takenoya F, Shioda S: Galanin-like peptide and the regulation of feeding behavior and energy metabolism. *FEBS J*. 査読有, 277(24):5006-5013, Review, 2010

- 16) 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.* 査読有, 299(3):E394-401, 2010
- 17) Takenoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuropeptide W: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Ann N Y Acad Sci.* 査読有, 1200:162-169. Review. 2010
- 18) 影山晴秋、竹ノ谷文子、柴加奈子、塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) による摂食・代謝調節と肥満克服の新戦略、*実験医学*、査読無、29(5)、67-72、2011
- 19) 竹ノ谷文子、影山晴秋、柴加奈子、塩田清二: Galanin-Like Peptide (GALP)の抗肥満効果について、*最新医学*、査読無、66(6月増刊号)、1487-1497、2011
- 20) Mihara Y, Dohi K, Yofu S, Nakamachi T, Ohtaki H, Shioda S, Aruga T: Expression and localization of the orexin-1 receptor (OX1R) after traumatic brain injury in mice. *J Mol Neurosci.* 査読有, 43(2):162-168, 2011
- 21) Shioda S, Kageyama H, Takenoya F, Shiba K: Galanin-like peptide: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? *Int J Obes (Lond).* 査読有, 35(5):619-628, 2011
- 22) Matsuo E, Mochizuki A, Nakayama K, Nakamura S, Yamamoto T, Shioda S, Sakurai T, Yanagisawa M, Shiuchi T, Minokoshi Y, Inoue T: Decreased intake of sucrose solutions in orexin knockout mice. *J Mol Neurosci.* 査読有, 43(2):217-224, 2011
- 23) Kang KS, Yahashi S, Azuma M, Sakashita A, Shioda S, Matsuda K: Effect of intraperitoneal injection of curcumin on food intake in a goldfish model. *J Mol Neurosci.* 査読有, 45(2):172-176, 2011
- 24) Maruyama K, Kaiya H, Miyazato M, Konno N, Wakasugi T, Uchiyama M, Shioda S, Murakami N, Matsuda K: Isolation and characterisation of two cDNAs encoding the neuromedin U receptor from goldfish brain. *J Neuroendocrinol.* 査読有, 23(3):282-291, 2011
- 25) Yamazaki S, Ema H, Karlsson G, Yamaguchi T, Miyoshi H, Shioda S, Taketo MM, Karlsson S, Iwama A, Nakauchi H: Nonmyelinating Schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche. *Cell*, 査読有, 147(5):1146-1158, 2011
- 26) Kamijo M, Kojima K, Maruyama K, Konno N, Motohashi E, Ikegami T, Uchiyama M, Shioda S, Ando H, Matsuda K: Neuropeptide Y in tiger puffer (*Takifugu rubripes*): distribution, cloning, characterization, and mRNA expression responses to prandial condition. *Zoolog Sci.* 査読有, 28(12):882-890, 2011
- [学会発表] (計 51 件)
- 1) Shioda S, Kageyama H, Takenoya F: Feeding regulation in brain -novel GPCR ligands. A joint international Meeting. The 5th International Symposium PEPTIDE RECEPTORS & KININ2009, The Inaugural Meeting of the Canadian Branch of the international Neuropeptide Society (Québec City, Québec, Canada, 2009. 6.26)
- 2) Takenoya F, Kageyama H, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuronal interaction between neuropeptide W (NPW)- and other feeding regulatory peptides in rat brain. A joint international Meeting. The 5th International Symposium PEPTIDE RECEPTORS & KININ2009, The Inaugural Meeting of the

- Canadian Branch of the international Neuropeptide Society (Québec City, Québec, Canada, 2009. 6.26)
- 3) Kageyama H, Niiijima A, Takenoya F, Shioda S: Effects of galanin-like peptide (GALP) on the autonomic nervous system in the rat. A joint international Meeting. The 5th International Symposium PEPTIDE RECEPTORS & KININ2009, The Inaugural Meeting of the Canadian Branch of the international Neuropeptide Society (Québec City, Québec, Canada, 2009. 6.26)
 - 4) Shioda S, Takenoya F, Shiba K, Kageyama H: Feeding regulation and energy metabolism in brain -Novel GPCR ligands-. Malaysian Association for the Study of Obesity (MASO) 2009, Scientific conference on obesity (Kuala Lumpur, Malaysia, 2009. 8.13)
 - 5) 竹ノ谷文子, 影山晴秋, 柴 加奈子, 塩田清二: 抗肥満ペプチドの点鼻投与法による肥満解消の試み. 第 64 回日本体力医学会大会(新潟、2009. 9.18)
 - 6) Kageyama H, Arata S, Hosono T, Takenoya F, Shiba K, Shioda S: Morphological analysis of galanin-like peptide (GALP)-producing cells using transgenic mice that express fluorescent protein driven by the transcription regulatory regions of mouse GALP. Yakushima 2009 (Satellite Symposium of the 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans (Yakushima, Kagoshima, 2009. 10.2)
 - 7) Takenoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Distribution and localization of neuropeptide W-containing neurons in the rat brain. Yakushima 2009 (Satellite Symposium of the 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans (Yakushima, Kagoshima, 2009. 10.2)
 - 8) Shiba K, Kageyama H, Nonaka N, Endo K, Takenoya F, Shioda S: Effect of intranasal administration of GALP on feeding regulation in mouse. Yakushima 2009 (Satellite Symposium of the 9th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) Phylogenetic Aspects of Neuropeptides - from Invertebrates to Humans (Yakushima, Kagoshima, 2009. 10.2)
 - 9) 伊達 紫、塩田清二、中里雅光：視床下部腹内側核に存在する摂食関連ペプチド；ニューロペプチド W の作用機構に関する研究. 第 30 回日本肥満学会(浜松、2009. 10.9)
 - 10) 十枝内厚次、塩田清二、中里雅光：摂食調節に機能する新規神経ペプチドの発見. 第 30 回日本肥満学会(浜松、2009.10.10)
 - 11) Shioda S, Kageyama H, Shiba K, Takenoya F: Neuronal circuits of ghrelin involved in feeding regulation (Invited lecture) 2009 International Symposium on Ghrelin. (Tokyo, 2009. 11.18)
 - 12) Shiba K, Kageyama H, Nonaka N, Takenoya F, Shioda S: Efficacy of intranasal GALP for feeding regulation in mouse. APIPS 2009 (3rd Asia-Pacific International Peptide Symposium) (Jeju Island, Korea, 2009. 11.8)
 - 13) 塩田清二：神経ペプチドによる食欲・エネルギー代謝調節(特別講演). 日本顎口腔機能学会第43回学術大会(東京、2009. 11.28)
 - 14) 影山晴秋, 柴 加奈子, 竹ノ谷文子, 遠藤慶, 加藤佐知, 荒田 悟, 塩田清二：末梢臓器におけるガラニン様ペプチド (GALP) の分布局在. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会(盛岡、2010. 3.28)
 - 15) 竹ノ谷文子, 影山晴秋, 柴 加奈子, 加藤佐知, 伊達 紫, 中里雅光, 塩田清二：ラ

- ット視床下部におけるニューロペプチド Wニューロンと摂食調節物質ニューロンの免疫電顕的観察. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会 (盛岡, 2010. 3.28)
- 16) 影山晴秋、竹ノ谷文子、柴 加奈子、塩田清二: 視床下部における神経ペプチドの摂食調節ニューロンネットワーク. 第42回神経解剖懇話会 (盛岡, 2010. 3.27)
- 17) Kageyama H, Takenoya F, Shiba K, Shioda S: Feeding regulation by GALP (Symposist). Official satellite symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (GPCR2010) (Kyoto, 2010. 3.26)
- 18) Takenoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Interaction between neuropeptide W (NPW)- and feeding regulatory peptide-containing neurons in rat brain. Official satellite symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (GPCR2010) (Kyoto, 2010. 3.30)
- 19) Shiba K, Kageyama H, Nonaka N, Endo K, Takenoya F, Shioda S: Anorexigenic effect of intranasal GALP on feeding behavior in obese mice. Official satellite symposium of the 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) (GPCR2010) (Kyoto, 2010. 3)
- 20) Shioda S: Galanin-like peptide (GALP): A key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? Satellite Symposium of ICO2010 ~Regulation of Feeding and Energy Metabolism by the Brain~ (Stockholm, Sweden, 2010. 7.11)
- 21) Kageyama H, Arata S, Hosono T, Takenoya F, Shiba K, Shioda S: Morphological analysis of galanin-like peptide (GALP)-producing cells using a line of transgenic mice that expresses fluorescent protein under the control of mouse transcription regulatory regions of GALP. XI International Congress of Obesity (ICO2010) (Stockholm, Sweden, 2010. 7.11)
- 22) Shiba K, Kageyama H, Nonaka N, Endo K, Takenoya F, Shioda S: Feeding regulation by intranasal administration of GALP in obese mice. XI International Congress of Obesity (ICO2010) (Stockholm, Sweden, 2010. 7.12)
- 23) Takenoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuronal network of neuropeptide W (NPW)-containing neurons in feeding regulation. XI International Congress of Obesity (ICO2010) (Stockholm, Sweden, 2010. 7.16)
- 24) Shioda S, Takenoya F, Shiba K, Kageyama H: Feeding regulation and energy metabolism in the brain. 25th Conference of European Comparative Endocrinologists (Pécs, Hungary, 2010. 8.31)
- 25) Shioda S, Takenoya F, Shiba K, Kageyama H: New peptides in the regulation of feeding and metabolism. The 18th International symposium on regulatory peptides (Belfast, UK, 2010. 9.5)
- 26) 竹ノ谷文子、琉子友男、山本憲志、塩田清二: ガラニン様ペプチド (GALP) の点鼻投与法による肥満解消の試み. 第18回日本運動生理学会 (鹿児島, 2010. 7.31)
- 27) 影山晴秋、塩田清二: 摂食調節ペプチド GALPの摂食調節とエネルギー代謝調節機構(シンポジスト). 第31回日本肥満学会 (前橋, 2010. 10.1)
- 28) Takenoya F, Kageyama H, Shiba K, Endo K, Ryushi T, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuropeptide W: A key player in the regulation of feeding. The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (San Diego, CA, 2010. 11.13)

- 29) 影山晴秋、柴 加奈子、竹ノ谷文子、塩田清二：摂食調節ペプチドGALPによる肥満克服の新戦略. 第88回日本生理学会大会・第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会（横浜，2011.3.28）（シンポジスト）
- 30) 柴 加奈子、影山晴秋、野中直子、竹ノ谷文子、塩田清二：マウスにおけるガラニン様ペプチド（GALP）点鼻投与による抗肥満効果. 第88回日本生理学会大会・第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会（横浜，2011. 3.28）
- 31) 竹ノ谷文子、影山晴秋、柴 加奈子、遠藤慶、加藤佐知、塩田清二：摂食調節におけるニューロペプチドW（NPW）のニューロンネットワーク機構. 第88回日本生理学会大会・第116回日本解剖学会総会・全国学術集会合同大会（横浜，2011.3.28）
- 32) Takenoya F, Shiba K, Kageyama H, Yamamoto N, Ryushi T, Shioda S: Effect of intranasal infusion of GALP (galanin-like peptide) on feeding and body weight regulation. 16th Annual Congress of the European College of Sport Science (Liverpool, UK, 2011.7.9)
- 33) 竹ノ谷文子、影山晴秋、琉子友男、山本憲志、塩田清二：自発運動による神経ペプチドWの摂食作用への影響 第19回日本運動生理学会大会（徳島，2011. 8.26）
- 34) 影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二：神経ペプチドW（NPW）の視床下部-下垂体-副腎系を介した摂食抑制機構について. 第66回日本体力医学会大会（下関，2011. 9.17）
- 35) 竹ノ谷文子、影山晴秋、琉子友男、山本憲志、塩田清二：ペプチド点鼻投与による肥満克服. 第66回日本体力医学会大会（下関，2011. 9.17）
- 36) 十枝内厚次、ワイズ ザベッド、塩田清二、新島 旭、中里雅光：摂食調節における消化管由来ペプチドの相互連関. 第66回日本体力医学会大会（下関，2011. 9.17）
- 37) 影山晴秋、塩田清二：ガラニン様ペプチドの点鼻投与による肥満症軽減の基盤研究. 第32回日本肥満学会（淡路，2011. 9.23）（シンポジスト）
- 38) 十枝内厚次、塩田清二、新島 旭、中里雅光：グレリンとGLP-1の摂食調節関連. 第32回日本肥満学会（淡路，2011. 9.23）
- 39) 影山晴秋、竹ノ谷文子、姜 奇成、塩田清二：肥満マウスにおけるガラニン様ペプチド（GALP）点鼻投与による抗肥満効果. 第32回日本肥満学会（淡路，2011. 9.23）
- 40) 竹ノ谷文子、影山晴秋、塩田清二：ニューロペプチドW(NPW)の摂食抑制作用による自発運動の影響. 第32回日本肥満学会（淡路，2011. 9.23）
- 41) 柴 加奈子、影山晴秋、野中直子、竹ノ谷文子、塩田清二：ガラニン様ペプチド（GALP）点鼻投与による肥満克服の新戦略. 第25回日本糖尿病肥満動物学会（東京，2011. 11.5）
- 42) Kageyama H, Takenoya F, Kang K, Shioda S: The anti-obese effects by intranasal administration of GALP in mice. 41st Annual meeting Society for Neuroscience. (Washington DC, USA, 2011. 11.12)
- 43) Kageyama H, Takenoya F, Shioda S: Anti-obese effect of intranasal infusion of GALP in obese mice. Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of The Israel Society for Neuroscience~Basic and Clinical Research of GPCRs~ (Eilat, Israel, 2011. 12.13) (Symposist)
- 44) Kageyama H, Wang L, Osaka T, Ito K., Takenoya F, Shioda S: Galanin-like peptide

- (GALP) facilitates energy metabolism via the astrocytes in the brain. Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of The Israel Society for Neuroscience~Basic and Clinical Research of GPCRs~ (Eilat, Israel, 2011. 12.13)
- 45) Takekoya F, Endo K, Kageyama H, Shioda S: Effect of neuropeptide W (NPW) on feeding regulation with voluntary exercise. Satellite Symposium of the 20th Annual Meeting of The Israel Society for Neuroscience~Basic and Clinical Research of GPCRs~ (Eilat, Israel, 2011. 12.13)
- 46) 影山晴秋、野木孝准、竹ノ谷文子、平野勉・塩田清二：肥満動物モデルへのGALPの点鼻投与による摂食調節と抗肥満効果。第26回日本糖尿病・肥満動物学会（名古屋，2012. 2.17）（シンポジスト）
- 47) 竹ノ谷文子、影山晴秋、遠藤 慶、伊藤和夫、塩田清二：マウスの自発運動によるニューロペプチドWの摂食作用への影響。第26回日本糖尿病・肥満動物学会（名古屋，2012. 2.17）
- 48) 竹ノ谷文子、影山晴秋、塩田清二：摂食調節神経ペプチドの機能形態学的研究。第117回日本解剖学会総会・全国学術集会（甲府，2012. 3.27）（シンポジスト）
- 49) 影山晴秋、細野知彦、荒田 悟、竹ノ谷文子、塩田清二：遺伝子工学的手法を用いたGALPニューロンの求心路の同定。第117回日本解剖学会総会・全国学術集会（甲府，2012. 3.27）
- 50) 遠藤 慶、竹ノ谷文子、影山晴秋、塩田清二：ストレス経路を介したニューロペプチドW (NPW) の摂食抑制作用。第117回日本解剖学会総会・全国学術集会（甲府，2012. 3.27）
- 51) 伊藤和夫、影山晴秋、竹ノ谷文子、塩田清二：肝臓に対するガラニン様ペプチド

(GALP) と自発運動の相互作用。第117回日本解剖学会総会・全国学術集会（甲府，2012. 3.27）

〔図書〕（計 6 件）

- 1) Takekoya F, Kageyama H, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Feeding regulation in the brain: Involvement of Neuropeptide W. Transmitters and Modulators in Health and Disease - New Frontiers in Neuroscience -, 2009, pp31-39, Springer (Tokyo)
- 2) Kageyama H, Takekoya F, Shioda S: Feeding regulation in the brain: role of Galanin-like peptide (GALP). Transmitters and Modulators in Health and Disease - New Frontiers in Neuroscience -, 2009, pp41-48, Springer (Tokyo)
- 3) 塩田清二、竹ノ谷文子、柴加奈子、影山晴秋：神経ペプチドによる食欲・エネルギー代謝調節。顎機能誌, 16:85-92, 2010
- 4) Kageyama H, Takekoya F, Shiba K, Shioda S: Neuronal circuits involving ghrelin in the hypothalamus-mediated regulation of feeding. Neuropeptides, 44 (2); 133-138, 2010
- 5) Takekoya F, Kageyama H, Shiba K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuropeptide W: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? Ann N Y Acad Sci, 1200 162-169, 2010
- 6) Shiba K, Kageyama H, Takekoya F, Shioda S: Galanin-like peptide and the regulation of feeding behavior and energy metabolism. FEBS J, 277 (24); 5006-5013, 2010

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩田 清二 (SHIODA SEIJI)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号：80102375

(2) 研究分担者

影山 晴秋 (KAGEYAMA HARUAKI)
昭和大学・医学部・助教
研究者番号：00433839

研究分担者

竹ノ谷文子 (TAKENOYA FUMIKO)
星薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：30234412