栄養素センシングと神経ペプチドを介した摂食抑制

上 田 陽 一

Nutrient Sensing and Anorexia via Neuropeptides

Yoichi Ueta

Department of Physiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health;
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan.

(Received March 3, 2017)

Various neuropeptides play an essential role in the nutrient sensing mechanism and related homeostasis. Nesfatin-1 is a newly identified neuropeptide having anorectic activity, and nesfatin-1-containing neurons are widely distributed in the brain, including the hypothalamus and brain stem. Our previous study showed that dehydration-induced anorectic effects are mediated *via* the central nesfatin-1 pathway in rats. Our recent studies have also shown that peripheral anorectic peptides (cholecystokinin-8, glucagon-like peptide-1, and leptin) and an antineoplastic agent (cisplatin) caused inhibition of feeding *via* the central nesfatin-1 pathway in rats. Nesfatin-1-containing neurons in the central nervous system, in particular the hypothalamus and the brain stem, may mediate peripheral nutrient signals and regulate feeding behavior.

Key words—nesfatin-1; feeding; cholecystokinin-8; glucagon-like peptide-1; leptin

1. はじめに

肥満は、糖尿病、脂質異常症、高血圧、動脈硬化などの生活習慣病の成因に深く関与した最大のリスクと考えられており、肥満をコントロールすることは生活習慣病対策のうえで重要である。日本及び世界中の先進国で肥満者が増加し、世界で過体重及び肥満の人の数は、1980 年が 8 億 8500 万人であったのに対し、2013 年には 2.5 倍の 21 億人にまで増加したことが報告され大きな問題となっている。¹⁾ 増加する肥満や生活習慣病を予防するには、その基礎となる摂食及びエネルギー代謝調節系の解明が重要である。

摂食行動は、消化管などの末梢臓器からの神経情報や、血液中のグルコース、インスリンなどの化学的シグナルなどが脳内の特に視床下部に存在するエネルギー依存型摂食調節系を中心として統合され、摂食を調節している。^{2,3)} この視床下部領域には多くの食欲に関係する神経ペプチドが存在し、互いに

ニューロンネットワークを形成し、栄養素センシングとその恒常性維持に大切な役割を果たしている。⁴⁾ そこで、今回筆者らは、2006 年に Oh-I らによって発見された新規の摂食抑制ペプチドである NEFA/nucleobindin 2 (NUCB2)-encoded satiety- and fat-influencing protein (nesfatin-1) の脳内での働きに注目した。⁵⁾ 396 個のアミノ酸から構成される NUCB2 がプロホルモン変換酵素によりスプライシングを受け、nesfatin-1, nesfatin-2, nesfatin-3 に分かれる。このうち nesfatin-1 は N 末端の 82 個のアミノ酸から構成され、唯一摂食抑制作用を有している。⁵⁾ NUCB2 のアミノ酸配列はヒト、ラット、マウスで 85% 以上の高い相同性を示す。以前、筆者らは成熟雄性ウィスターラットに脱水負荷、高浸透圧負荷を行い、nesfatin-1 の発現を検討したところ、脳弓下器官 (subfornical organ; SFO)、視索上核 (supraoptic nucleus; SON)、室傍核 (paraventricular nucleus; PVN) において nesfatin-1 ニューロンの活性化をみとめ、また nesfatin-1 中和抗体の脳室内投与によって脱水誘発性摂食抑制効果が有意に減弱することを報告した。⁶⁾ これは、nesfatin-1 が体液調節にも重要な役割を果たしていることを示唆している。また nesfatin-1 は摂食抑制効果だけでは

産業医科大学医学部第 1 生理学 (〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

e-mail: yoichi@med.uoeh-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 136 年会シンポジウム S36 で発表した内容を中心に記述したものである。

なく、血圧やストレスなどに関する作用も報告されており、^{7,8)} 摂食抑制だけではなく、代謝機能にも影響を与える報告が散見されている。

摂食調節ペプチドには主に中枢神経に存在する摂食亢進系、摂食抑制系のペプチドのほか、主に末梢組織に存在する摂食亢進系、摂食抑制系のペプチドが報告されている。末梢に存在する摂食抑制ペプチドの中にコレシストキニン (cholecystokinin; CCK)、グルカゴン様ペプチド 1 (glucagon-like peptide-1; GLP-1)、レプチンが報告されている。

末梢投与で強い摂食抑制作用を持つ CCK は主に上部小腸の I 細胞で合成・分泌される。^{9,10)} CCK 分泌臓器である消化管上部を支配する求心性迷走神経にパラクリン様式で作用し、この神経情報をコカイン-アンフェタミン調節転写産物 (cocaine- and amphetamine-regulated transcript; CART) を介して延髄孤束核に伝達し、延髄孤束核のプロオペアメラノコルチン (proopiomelanocortin; POMC) ニューロンなどによって摂食を抑制する。¹¹⁻¹⁴⁾ CCK の摂食抑制機序は、PVN や孤束核 (nucleus tractus solitarius; NTS) において nesfatin-1 ニューロンを介する可能性が先行研究で示されている。¹⁵⁻¹⁷⁾

GLP-1 は回腸の L 細胞より分泌され、インスリン分泌を促進し摂食抑制作用も持つペプチドである。¹⁸⁾ GLP-1 は中枢では延髄孤束核において生成され、視床下部の PVN に投射しており、末梢では GLP-1 投与による摂食抑制は迷走神経求心路が関与することが知られている。^{19,20)} また孤束核 GLP-1 神経細胞は PVN に作用し、nesfatin-1 を活性化することも報告されているが、¹⁹⁾ 末梢 GLP-1 投与と nesfatin-1 の関連は不明である。

レプチンは 1994 年に発見された 146 アミノ酸残基からなるペプチドで、脂肪細胞に特異的に発現している。²¹⁾ 脂肪細胞から血中に分泌されたレプチンは、視床下部の弓状核 (arcuate nucleus; ARC) のレプチン受容体発現細胞に作用し摂食亢進物質であるニューロペプチド (neuropeptide Y; NPY)/アグーチ関連タンパク (agouti-related protein; AgRP) ニューロン活動を抑制し、摂食抑制物質である POMC/CART ニューロン活動を促進し、強力な摂食抑制とエネルギー消費を促し、体重を減少させると報告されている。^{3,22)} 摂食行動調節にはレプチン依存系の経路と非依存性の経路が存在することが報

告されているが、²³⁾ レプチン受容体に異常を認める Zucker Fatty ラットにおいてもその作用発現が認められることや、レプチンに対する抗体が nesfatin-1 による摂食抑制に拮抗しないことから、nesfatin-1 はレプチン非依存性の経路の関与が想定されており、⁵⁾ その関連は不明である。

このように、末梢性摂食抑制ペプチド投与による脳内の nesfatin-1 の関連は不明な点が多い。今回筆者らは、上記の末梢性摂食抑制ペプチド (CCK, GLP-1, レプチン) 及び副作用に食思不振がある抗腫瘍薬であるシスプラチンを腹腔内投与することにより、脳内の nesfatin-1 の活性化を明らかにし、また nesfatin-1 活性化による摂食抑制作用について研究を行った。

2. Nesfatin-1 ニューロンのラット脳内分布

Nesfatin-1 は視床下部において、SFO, SON, PVN, ARC, 視床下部外側野 (lateral hypothalamic area; LHA) に発現し、延髄では最後野 (area postrema; AP), NTS にも発現している (Fig. 1)。その他、Edinger-Westphal 核 (EW), 青斑核 (nucleus of locus coeruleus; LC), 背側縫線核 (dorsal raphe nucleus; DR), 背側運動核 (dorsal motor nucleus; DMN) にも発現が認められる。^{24,25)} Nesfatin-1 の各神経核では様々なペプチドと共存することが分かっており、PVN では、オキシトシンやバゾプレッシンと多く共局在が報告されており、²⁶⁾ ARC においては POMC や CART との共局在が報告されている。²⁷⁾ 中枢では、食事などにより活性化された nesfatin-1 は樹状突起より分泌され、隣接又は共局在するオキシトシンニューロンをオートクライン・パラクライン様に活性化する。活性化されたオキシトシンは投射先の 1 つである NTS の POMC ニューロンを活性化し、摂食抑制をひき起こすことが報告されている。²⁶⁻²⁹⁾ その他、corticotropin-releasing

上田陽一

産業医科大学副学長・医学部第 1 生理学教授、医学博士。1987 年産業医科大学医学部卒業、1991 年同大学院医学博士課程修了、1993-95 年英国ブリストル大学研究員、2000 年より産業医科大学医学部第 1 生理学教授、2017 年より同大学副学長 (教育研究担当) 兼任、現在に至る。専門は、神経内分泌学、一貫して視床下部-下垂体系に焦点を当てて研究している。

Fig. 1. Hypothalamic and Brain Stem Sections Labeled with Nesfatin-1

(A) Schematic diagrams of brain sections adapted from the rat brain atlas of Paxinos and Watson represent the approximate anteroposterior levels (to the bregma) where selected brain regions were analyzed. (B) The supraoptic nucleus (SON) and paraventricular nucleus (PVN). (C) The lateral hypothalamic area (LHA) and arcuate nucleus (ARC). (D) The area postrema (AP) and nucleus tractus solitarius (NTS). Nesfatin-1-immunoreactive cells in the hypothalamus and brain stem. (a) The subfornical organ (SFO). (b) The supraoptic nucleus (SON). (c) The paraventricular nucleus (PVN). (d) The lateral hypothalamic area (LHA). (e) The arcuate nucleus (ARC). (f) The nucleus tractus solitarius (NTS). (g) The area postrema (AP). (h) The arcuate nucleus (ARC).

hormone (CRH) が関与する経路も報告されている。¹⁷⁾

Nesfatin-1 は当初発見された中枢に加えて末梢組織の胃の X/A 細胞, 十二指腸, 膵臓, 脂肪組織にも発現している。³⁰⁻³²⁾ 末梢では nesfatin-1 は迷走神経節細胞を活性化し, NTS の POMC を活性化することにより摂食抑制を起こすと報告されているが,³³⁻³⁵⁾ 末梢 nesfatin-1 の生理的意義はまだ不明な点が多い。

3. 末梢性摂食抑制ペプチド腹腔内投与後の nesfatin-1 ニューロンの活性化と摂食行動

3-1. 末梢性摂食抑制ペプチド腹腔内投与後の摂食抑制効果 筆者らは最初に, 成熟雄性ウィスターラットを用いて末梢性摂食抑制ペプチドの摂食抑制効果を検討した。代謝ケージを用い, 各薬剤投与 0.5, 1, 2, 3 時間後の累積摂食量を計測した。なお, CCK は脳神経系に存在し神経伝達物質として生理活性を持つ 8 個のアミノ酸から構成された CCK-8 を用い, GLP-1 は最終的な活性分子型として N 末端側 6 個のアミノ酸が truncate した分子型の GLP-1 (7-36 amide) を用いた。また, 単独では摂食抑制を起こさない低用量の GLP-1 (33 $\mu\text{g}/\text{kg}$) と同様に単独では摂食抑制を起こさない低用量のレプチン (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の同時投与により摂食抑制効果

があることが報告されている。^{36,37)} したがって, 低用量 GLP-1 とレプチンの同時投与と nesfatin-1 との関連についても検討を行った。

その結果, 高容量の GLP-1 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 及び CCK-8 (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) の腹腔内投与を行ったところ, 生理食塩水群と比較して有意に投与 30 分後, 1 時間後で摂食抑制効果を認めた。また低用量の GLP-1 (33 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 又は低用量のレプチン (300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を腹腔内投与したところ, 生理食塩水群と比較して有意な摂食抑制は認めなかったが, 低用量 GLP-1 と低用量レプチンを同時投与することにより, 投与 30 分, 1 時間後で有意な摂食抑制効果を認めた。なお, 低用量の GLP-1 及びレプチンの同時投与により摂食量が低下する理由として, 同時投与により視床下部 POMC/MC4 受容体システムの活性化及びそれに伴う AMPK の抑制が重要な分子機構であり, また低用量 GLP-1 とレプチン同時投与のシグナルが脳幹部の first-order neuron で統合後, なんらかのトランスミッターにより視床下部に伝達され, POMC/MC4 受容体システムから AMPK の抑制を介して摂食抑制を起こすと考えられている。^{36,37)}

3-2. 末梢性摂食抑制ペプチド腹腔内投与後の nesfatin-1 ニューロンの活性化 次に Fos タンパ

Fig. 2. Fluorescent Immunohistochemical Staining for Fos and Nesfatin-1 in the Paraventricular Nucleus (PVN) 90 min after Intraperitoneal (ip) Administration of CCK-8 (50 μ g/kg)

Photomicrographs of the PVN (A, B, and C) were obtained from the same section. Representative images of immunoreactive (ir) nesfatin-1 are shown in panel A. Representative images of Fos-ir expression are shown in panel B. Images shown in panels A and B are merged in C and D. The scale bars in low-power photomicrographs indicate 100 μ m and in high-power photomicrographs indicate 10 μ m. Arrows indicate nesfatin-1-ir neurons expressing Fos-ir (D).

クと nesfatin-1 の免疫染色を行い, nesfatin-1 ニューロンの活性化について検討した. 各薬剤腹腔内投与 90 分後に麻酔後に灌流固定を行い, 脳及び延髄を採取した. ホルマリン固定後に nesfatin-1 ニューロンが分布している SON, PVN, ARC, LHA 及び延髄の AP, NTS を含む 30 μ m の切片を作製した. Fos タンパクと nesfatin-1 の蛍光二重免疫化学的染色を行った. なお, *c-fos* 遺伝子は前初期遺伝子の 1 つで, 細胞内情報伝達系の一翼を担い, ニューロンが活性化したときに一過性に Fos タンパクを産生するため, Fos タンパクは神経活動のマーカーとして汎用されている.^{38,39)} Fos タンパクを赤色蛍光で, nesfatin-1 を緑色蛍光で染色し, 蛍光顕微鏡を用いて観察を行った (Fig. 2). Fos タンパク陽性細胞数, nesfatin-1 陽性細胞数, Fos と nesfatin-1 陽性細胞数をそれぞれカウントし, nesfatin-1 陽性細胞の中の Fos タンパク陽性細胞の割合, つまり活性化している nesfatin-1 細胞の割合を計算した. その結果, 高容量 GLP-1 投与群では, SON 13.8%, AP 24.6%, NTS 12.3% の nesfatin-1 ニューロンが活性化, CCK-8 投与群では SON 61.8%, PVN 45.9%, AP 66.7%, NTS 60.0% の nesfatin-1 ニューロンが活性化し, コントロール群と比較し有意な上昇を認めた. さらに, 低用量 GLP-1 と低用量レプチン同時投与群でも AP 39.4%, NTS 24.4%

と有意な nesfatin-1 ニューロンの活性化を認めた. 摂食抑制効果を認めなかった, 低用量 GLP-1 投与群, 低用量レプチン投与群ではそれぞれ各核において nesfatin-1 ニューロンの活性化は認めなかった.

3-3. 末梢性摂食抑制ペプチド投与後の摂食抑制に対する効果 最後に, nesfatin-1 ニューロンの活性化が摂食調節に与える影響を調べるため, nesfatin-1 のアンチセンスを用いた実験を行った. アンチセンスは, 高い安定性, 特異性を有するモルフォリノアンチセンスオリゴを用い, antisense nesfatin-1 (ATGGTCCTCCACCTCATCTTCAGAG), missense nesfatin-1 (ATCGTGCTCCACGTCATCTACACAG) を用いた.⁴⁰⁾ Antisense nesfatin-1 若しくは missense nesfatin-1 を事前に脳室内投与し, その後, 摂食抑制効果及び nesfatin-1 ニューロンの活性化を認めた. 高容量 GLP-1, CCK-8, 低用量 GLP-1 と低用量レプチンを腹腔内投与した. その結果, 高容量 GLP-1, CCK-8, 低用量 GLP-1 と低用量レプチン同時腹腔内投与したすべての群で, missense nesfatin-1 を脳室内投与したときには投与 30 分後, また 1 時間後に摂食抑制効果を認めたが, antisense nesfatin-1 脳室内投与した群, つまり nesfatin-1 ニューロンの活性化を阻害した群ではその摂食抑制効果が有意に減弱する結果であった (Fig. 3). Antisense nesfatin-1 の脳室内投与により, 摂

Fig. 3. Effects of Intracerebroventricular (icv) Administration of Antisense Nesfatin-1 Prior to Intraperitoneal (ip) Administration of High-dose Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Cholecystikinin (CCK)-8, or a Combination of Low-dose GLP-1 and Low-dose Leptin on Food Intake

A: Effects of ip administration of saline or GLP-1 (100 µg/kg) and icv administration of antisense or missense nesfatin-1 on food intake in rats fasted for 24 h at 0, 0.5, 1, 2, and 3 h after the administration of the indicated compounds. Data are presented as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6$). $^{**}p<0.01$ vs. missense nesfatin-1 icv + saline ip; $^{*}p<0.05$ vs. missense nesfatin-1 + GLP-1 (100 µg/kg) ip. B: Effects of ip administration of saline or CCK-8 (50 µg/kg) and icv administration of antisense or missense nesfatin-1 on food intake in rats fasted for 24 h at 0, 0.5, 1, 2, and 3 h after the administration of the indicated compounds. Data are presented as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6$). $^{**}p<0.01$ vs. missense nesfatin-1 icv + saline ip; $^{*}p<0.05$ vs. missense nesfatin-1 + CCK-8 (50 µg/kg) ip. C: Effects of ip administration of saline or a combination of GLP-1 (33 µg/kg) + leptin (300 µg/kg) and icv administration of antisense or missense nesfatin-1 on food intake in rats fasted for 24 h at 0, 0.5, 1, 2, and 3 h after the administration of the indicated compounds. Data are presented as mean $\pm$ S.E.M. ($n=6$). $^{**}p<0.01$ vs. missense nesfatin-1 icv + saline ip; $^{*}p<0.05$ vs. missense nesfatin-1 + GLP-1/leptin ip.

食抑制効果が減弱したことより、末梢性摂食抑制ペプチドを腹腔内投与することにより、脳内の nesfatin-1 ニューロンが活性化するが、それが摂食抑制効果の一部を担う生理機能を持っていることが示唆された。

以上の結果より、末梢性摂食抑制ペプチドである GLP-1, CCK-8, レプチンを末梢投与することにより、脳室内の nesfatin-1 ニューロンが活性化し、さらにそれが摂食抑制に係わっていることが示された (Fig. 4)。GLP-1, CCK-8 が血中に分泌され、また治療薬として GLP-1 関連薬を投与すると、迷走神経求心路を介し、延髄孤束核に働き、さらに視床下

部の SON や PVN にある nesfatin-1 ニューロンを活性化し、摂食抑制効果を起こす可能性、また、液性因子を介し視床下部に直接作用し、nesfatin-1 ニューロンを活性化し摂食抑制効果を起こす可能性が考えられる。今回の検討では、オキシトシンや CRH ニューロンとの共局在は検討していないが、以前の報告で、GLP-1 末梢投与また CCK-8 末梢投与により、視床下部の nesfatin-1 ニューロンとオキシトシンや CRH ニューロンの活性化の共局在の報告がある。^{16,17,19)} したがって、GLP-1 や CCK-8 末梢投与により、視床下部の nesfatin-1 ニューロンだけではなく、CRH やオキシトシン産生細胞を活性

Fig. 4. Nutrient Sensing and Neuropeptides

Nesfatin-1-containing neurons are involved in inducing suppression of food intake in response to nutrient signals.

化することで摂食を抑制する可能性もある。また、先述したように、レプチンの摂食抑制経路は *nesfatin-1* と独立していると報告されているが、今回レプチンと同時に低用量 GLP-1 を投与したところ、*nesfatin-1* ニューロンの活性化を認めた。これは、GLP-1 とレプチンを同時投与することにより、脳幹部でそのシグナルが統合され、視床下部に伝達されと考えられているが、今回、視床下部の *nesfatin-1* ニューロンの活性化は認めず、延髄で活性化が認められたため、脳幹部でのシグナル統合の際に *nesfatin-1* ニューロンが関連している可能性が考えられる。

4. 抗がん剤（シスプラチン）腹腔内投与後の *nesfatin-1* ニューロンの活性化と摂食行動

シスプラチンは、様々な悪性腫瘍に用いられる抗がん剤である。化学名はシス-ジアンミンジクロロ白金で、1845 年に合成され、1983 年より日本で承認され、今では多くの腫瘍に対して使用されている。シスプラチンはがん細胞にある 2 つの DNA 鎖に結合し、強力な細胞増殖抑制効果を発揮するが、腎障害、聴力障害、食思不振及び嘔吐などの強い副作用が問題となっている。そこで、シスプラチンによる食思不振と脳内 *nesfatin-1* の関連性を検討した。

成熟雄性ウィスターラットを用い、1) シスプラチン (6 mg/kg) を腹腔内投与し、代謝ケージを用い、投与 14 日後までの摂食量と体重の変化を測定、2) シスプラチン投与 120 分後に灌流固定を行い、脳及び延髄を採取し、Fos タンパクと *nesfatin-1* の蛍光二重免疫化学的染色を行い、3) antisense *nesfatin-1* を脳室内投与し、摂食量を検討した。

その結果、1) シスプラチン投与直後より投与後 5 日目まで生理食塩水群と比較して有意に一日の摂食量が低下し、さらに投与後 11 日目まで生理食塩水群と比較し有意に体重増加不良を認めた。2) Fos タンパクと *nesfatin-1* の蛍光二重免疫染色を行ったところ、視床下部の SON, PVN, ARC, LHA において、また延髄の AP, NTS において有意に 10–25% 程度の *nesfatin-1* ニューロンの活性化を認めた。さらに 3) antisense *nesfatin-1* 及び missense *nesfatin-1* を事前に脳室内投与しその後シスプラチンを腹腔内投与し、その摂食量を測定したところ、missense *nesfatin-1* 脳室内投与では投与後 0.5, 1, 2, 3 時間後まで摂食が有意に抑制されたが、antisense *nesfatin-1* 脳室内投与群では摂食抑制効果が減弱し、生理食塩水腹腔内投与群とほぼ同じ量の摂食量であった。つまり、これはシスプラチン投与による副作用の食思不振の経路の一部に *nesfatin-1* が関連していることが示唆された (Fig. 4)。

5. おわりに

栄養素センシングと神経ペプチドがその恒常性維持に果たす役割について、新規の摂食抑制ペプチドである *nesfatin-1* を中心に自験例から検討を行った。現在、シグナル伝達に関しては、PVN ニューロンにおいて *nesfatin-1* が L 型カルシウムチャンネルを介して細胞内の Ca^{2+} の増加や、ラット視床下部培養細胞の *nesfatin-1* による Ca^{2+} の増加がプロテインキナーゼ A 活性化に依存することより、Gs タンパク質共役型受容体が示唆されるという報告がある^{27,28)}が、*nesfatin-1* の受容体は同定されていない。*Nesfatin-1* の脳室内投与は、レプチン受容体変異を持つ肥満モデル動物である Zucker Fatty Rat において摂食抑制を起こし、⁵⁾ また前島らが報告した *nesfatin-1* がオキシトシンニューロンを活性化し、NTS の POMC ニューロンを活性化する経路でも正常に働くことが報告されている。²⁸⁾ したがってヒトレプチン抵抗性肥満の有効な治療薬として *nesfatin-1* の薬剤化が期待されている。今回明らかになった *nesfatin-1* の脳内作用を利用した新しい治療法開発につながる可能性もあり、今後も *nesfatin-1* の脳内での役割に注目し検討していきたい。

謝辞 本総説の内容は、齋藤玲子先生（産業医科大学医学部第 1 生理学・大学院生）の研究成果を

中心にまとめることができました, ここに深謝します.

利益相反 開示すべき利益相反はない.

REFERENCES

- 1) Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E. C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S. F., Abraham J. P., Abu-Rmeileh N. M., Achoki T., AlBuhairan F. S., Alemu Z. A., Alfonso R., Ali M. K., Ali R., Guzman N. A., Ammar W., Anwari P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D. A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I. C., Chang J. C., Chowdhury R., Courville K. J., Criqui M. H., Cundiff D. K., Dabhadkar K. C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S. D., Ding E. L., Durrani A. M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D. F., Feigin V. L., Flaxman A., Forouzanfar M. H., Goto A., Green M. A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G. J., Harewood H. C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Hussein A., Idrisov B. T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S. K., Jee S. H., Jeffreys M., Jonas J. B., Kabagambe E. K., Khalifa S. E., Kengne A. P., Khader Y. S., Khang Y. H., Kim D., Kimokoti R. W., Kinge J. M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P. A., Lu Y., Ma J., Mainoo N. K., Mensah G. A., Merriman T. R., Mokdad A. H., Moschandreas J., Naghavi M., Naheed A., Nand D., Narayan K. M., Nelson E. L., Neuhaus M. L., Nisar M. I., Ohkubo T., Oti S. O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S. G., Shibuya K., Shiri R., Shiue I., Singh G. M., Singh J. A., Skirbekk V., Stapelberg N. J., Sturua L., Sykes B. L., Tobias M., Tran B. X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T. J., Veerman J. L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V. V., Vollset S. E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J. L., Yang Y. C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S. J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A. D., Murray C. J., Gakidou E., *Lancet*, **384**, 766–781 (2014).
- 2) Lopaschuk G. D., Ussher J. R., Jaswal J. S., *Pharmacol. Rev.*, **62**, 237–264 (2010).
- 3) Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D. Jr., Seeley R. J., Baskin D. G., *Nature*, **404**, 661–671 (2000).
- 4) Valassi E., Scacchi M., Cavagnini F., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **18**, 158–168 (2008).
- 5) Oh-I S., Shimizu H., Satoh T., Okada S., Adachi S., Inoue K., Eguchi H., Yamamoto M., Imaki T., Hashimoto K., Tsuchiya T., Monden T., Horiguchi K., Yamada M., Mori M., *Nature*, **443**, 709–712 (2006).
- 6) Yoshimura M., Matsuura T., Ohkubo J., Maruyama T., Ishikura T., Hashimoto H., Kakuma T., Mori M., Ueta Y., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **307**, R225–R236 (2014).
- 7) Könczöl K., Bodnár I., Zelena D., Pintér O., Papp R. S., Palkovits M., Nagy G. M., Tóth Z. E., *Neurochem. Int.*, **57**, 189–197 (2010).
- 8) Yoshida N., Maejima Y., Sedbazar U., Ando A., Kurita H., Damdindorj B., Takano E., Gantulga D., Iwasaki Y., Kurashina T., Onaka T., Dezaki K., Nakata M., Mori M., Yada T., *Aging*, **2**, 775–784 (2010).
- 9) Gibbs J., Young R. C., Smith G. P., *Obes. Res.*, **5**, 284–290 (1997).
- 10) Green G. M., Taguchi S., Friestman J., Chey W. Y., Liddle R. A., *Am. J. Physiol.*, **256**, G1016–G1021 (1989).
- 11) De Lartigue G., Dimaline R., Varro A., Raybould H., De la Serre C. B., Dockray G. J., *Gastroenterology*, **138**, 1479–1490 (2010).
- 12) Fan W., Ellacott K. L., Halatchev I. G., Takahashi K., Yu P., Cone R. D., *Nat. Neurosci.*, **7**, 335–336 (2004).
- 13) Iwasaki Y., Yada T., *Neuropeptides*, **46**, 291–297 (2012).
- 14) Peters J. H., Ritter R. C., Simasko S. M., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **290**, R1544–R1549 (2006).
- 15) Day H. E., McKnight A. T., Poat J. A., Hughes J., *Neuropharmacology*, **33**, 719–727 (1994).
- 16) Noetzel S., Stengel A., Inhoff T., Goebel M., Wisser A. S., Bannert N., Wiedenmann B., Klapp B. F., Taché Y., Mönnikes H., Kobelt P., *Regul. Pept.*, **157**, 84–91 (2009).

- 17) Stengel A., Goebel M., Wang L., Rivier J., Kobelt P., Mönnikes H., Lambrecht N. W., Taché Y., *Endocrinology*, **150**, 4911–4919 (2009).
- 18) Baggio L. L., Drucker D. J., *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **18**, 531–554 (2004).
- 19) Katsurada K., Maejima Y., Nakata M., Kodaira M., Suyama S., Iwasaki Y., Kario K., Yada T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **451**, 276–281 (2014).
- 20) Pederson R. A., White H. A., Schlenzig D., Pauly R. P., McIntosh C. H., Demuth H. U., *Diabetes*, **47**, 1253–1258 (1998).
- 21) Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J. M., *Nature*, **372**, 425–432 (1994).
- 22) Ebihara K., Ogawa Y., Katsuura G., Numata Y., Masuzaki H., Satoh N., Tamaki M., Yoshioka T., Hayase M., Matsuoka N., Aizawa-Abe M., Yoshimasa Y., Nakao K., *Diabetes*, **48**, 2028–2033 (1999).
- 23) Shimizu H., Inoue K., Mori M., *J. Endocrinol.*, **193**, 1–9 (2007).
- 24) Goebel M., Stengel A., Wang L., Lambrecht N. W., Taché Y., *Neurosci. Lett.*, **452**, 241–246 (2009).
- 25) Goebel M., Stengel A., Wang L., Taché Y., *Brain Res.*, **1300**, 114–124 (2009).
- 26) Kohno D., Nakata M., Maejima Y., Shimizu H., Sedbazar U., Yoshida N., Dezaki K., Onaka T., Mori M., Yada T., *Endocrinology*, **149**, 1295–1301 (2008).
- 27) Brailoiu G. C., Dun S. L., Brailoiu E., Inan S., Yang J., Chang J. K., Dun N. J., *Endocrinology*, **148**, 5088–5094 (2007).
- 28) Maejima Y., Sedbazar U., Suyama S., Kohno D., Onaka T., Takano E., Yoshida N., Koike M., Uchiyama Y., Fujiwara K., Yashiro T., Horvath T. L., Dietrich M. O., Tanaka S., Dezaki K., Oh-I S., Hashimoto K., Shimizu H., Nakata M., Mori M., Yada T., *Cell Metab.*, **10**, 355–365 (2009).
- 29) Yosten G. L., Samson W. K., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **298**, R1642–R1647 (2010).
- 30) Ramanjaneya M., Chen J., Brown J. E., Tripathi G., Hallschmid M., Patel S., Kern W., Hillhouse E. W., Lehnert H., Tan B. K., Randeve H. S., *Endocrinology*, **151**, 3169–3180 (2010).
- 31) Stengel A., Goebel M., Yakubov I., Wang L., Witcher D., Coskun T., Taché Y., Sachs G., Lambrecht N. W., *Endocrinology*, **150**, 232–238 (2009).
- 32) Zhang A. Q., Li X. L., Jiang C. Y., Lin L., Shi R. H., Chen J. D., Oomura Y., *World J. Gastroenterol.*, **16**, 1735–1741 (2010).
- 33) Iwasaki Y., Nakabayashi H., Kakei M., Shimizu H., Mori M., Yada T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **390**, 958–962 (2009).
- 34) Shimizu H., Oh-I S., Okada S., Mori M., *Endocr. J.*, **56**, 537–543 (2009).
- 35) Shimizu H., Ohsaki A., Oh-I S., Okada S., Mori M., *Peptides*, **30**, 995–998 (2009).
- 36) Akieda-Asai S., Poleni P. E., Date Y., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **306**, E1284–E1291 (2014).
- 37) Poleni P. E., Akieda-Asai S., Koda S., Sakurai M., Bae C. R., Senba K., Cha Y. S., Furuya M., Date Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **420**, 36–41 (2012).
- 38) Chaudhuri A., *Neuroreport*, **8**, v–ix (1997).
- 39) Sagar S. M., Sharp F. R., Curran T., *Science*, **240**, 1328–1331 (1988).
- 40) Yosten G. L., Redlinger L., Samson W. K., *J. Neuroendocrinol.*, **24**, 1078–1084 (2012).