

Role of a New Gastric Hormone, Ghrelin in the Regulation of Appetite and Growth Hormone

울산대학교 의과대학 내과학교실

김 민 선

서 론

뇌하수체로부터의 성장호르몬의 분비는 서로 상반된 작용을 하는 두 시상하부 호르몬 즉, 성장호르몬 분비를 촉진하는 성장호르몬유리호르몬 (growth hormone releasing hormone, 이하 GHRH)과 성장호르몬 분비를 억제하는 소마토스타틴(somatostatin) 간의 힘의 균형에 의하여 주로 조절된다¹⁾. 이 두 조절인자 이외에 성장호르몬 분비를 조절하는 제3의 물질들이 존재하는데, 1970년대에 생리적 마약물질인 enkephalin으로부터 구조를 변형시킨 물질들이 성장호르몬 분비를 자극하는 효과가 있음이 우연히 밝혀지면서 알려지게 되었다. 이들은 GHRH와 다른 기전을 통하여 성장호르몬 분비를 자극하는 작용을 가지므로 GHRH와 구분하여 growth hormone secretagogues(이하 GHS)라 부른다. 현재까지 알려진 GHS에는 펩타이드성 물질인 hexarelin, GHRP-2, 6 등과 비펩타이드성 물질인 L-692,429, MK-0677, KP-102, NN703 등이 있다²⁾.

1996년에 GHS가 결합하는 수용체가 뇌하수체와 시상하부로부터 분리되었는데, G-단백결합수용체의 일종으로 뇌하수체와 시상하부, 해마(hippocampus) 등의 중추신경계에 주로 분포한다³⁾. GHS수용체의 발견은 이에 결합하는 내인성 물질이 존재할 가능성을 시사하였으나, 최근까지도 생리적 리간드를 찾지 못하였다. Ghrelin은 1999년말에 위장에서 분리해낸 단백호르몬으로 GHS수용체에 강한 결합력을 가지는 생리적 GHS로 밝혀졌다⁴⁾. 뒤이어 ghrelin이 체중과 식

욕의 조절에도 관여한다는 증거들이 보고되면서⁵⁾, 최근 비만 연구 분야에서 중요한 관심사로 떠오르고 있으므로 이에 대해 살펴보고자 한다.

Ghrelin의 구조

Ghrelin은 GHS수용체에 대한 생리적 리간드를 찾던 중 위장으로부터 분리해낸 호르몬으로, 어원인 'ghre'는 성장(growth)을 의미하는 고대유럽어로부터 유래되었다⁴⁾. Ghrelin은 먼저 117개의 아미노산으로 구성된 preproghrelin으로 합성된 뒤 후전사과정을 거쳐 최종적으로 28개의 아미노산으로 구성된 ghrelin이 된다. 사람과 쥐의 preproghrelin은 구조적으로 82.9%가 일치하며, ghrelin은 단지 두 개의 아미노산 만이 차이가 있다. 이와 같은 종간의 높은 구조적 일치률은 ghrelin의 중요한 생리적 역할을 암시한다고 할 수 있다. 지금까지 밝혀진 호르몬 중 ghrelin과 가장 유사한 구조를 가지는 것은 motilin이다⁷⁾. 활성형 ghrelin에는 3번째 아미노산인 Serine에 8개의 탄소로 구성된 acyl기(n-octanoic acid)가 붙어있는데, 이러한 구조가 생리적 활성에 절대적으로 중요하다⁴⁾(Fig. 1). 즉 desacyl 형의 ghrelin은 생리적 기능을 갖지 않는다. 위장에서는 desacyl 형과 acyl 형은 약 2대 1의 비율로 존재하며⁸⁾, 최근에 보고된 또 다른 활성형인 des-Gln14-ghrelin은 14번 위치의 Glutamine이 없는 splicing variant로 앞서 언급한 두 가지 형의 ghrelin에 비하여 소량 존재한다⁹⁾.



Fig. 1. ghrelin의 구조

ghrelin의 합성 및 분비

앞에서 기술한 바와 같이 ghrelin을 생산하는 주요한 장기는 위장으로 알려져 있다¹⁰⁾. 대부분의 ghrelin은 위장, 특히 oxyntic gland의 점막하층에 존재하는 X/A-like cell에서 주로 합성된다¹¹⁾. 하지만 ghrelin mRNA는 시상하부(궁상핵), 뇌하수체, 십이지장, 소장, 대장, 췌장 소도(알파 세포), 신장, 태반 등에서도 발견된다¹¹⁻¹⁴⁾. 위장에서 합성된 ghrelin은 주로 순환혈액으로 분비되는데, 사람의 혈장 ghrelin 농도는 약 100-200 fmol/ml 정도로 매우 낮다¹⁵⁾.

사람의 혈중 ghrelin의 일중 변동을 살펴보면, 식사와 밀접한 관련성을 보인다. 매 식사 직전에 혈장 ghrelin 농도는 2배 이상 급격히 상승하였다가 식사 시작후 1시간 이내에 다시 최저치로 감소한다. 식사 사이의 ghrelin 농도는 아침식사 후에 하루 중 가장 낮은 수준을 보이며, 오후가 되면 점차 증가하여 새벽 1시경에 가장 높은 수준에 도달한다¹⁶⁾. 설치류에서도 혈장 ghrelin의 농도는 음식을 하면 증가하고, 포도당용액의 위장내 주입이나 식사 재개에 의하여 감소하지만 단순한 위장의 기계적 확장에 의해서는 감소되지 않는다⁵⁾. 이상의 결과들은 식사에 포함된 영양소가 ghrelin의 분비를 억제할 가능성을 시사하지만, 아직 위장으로부터 ghrelin 분비를 조절하는 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. 최근 연구 보고에 따르면 vagotomy을 시행한 쥐에서 기저 상태나 영양소 섭취 후 혈중 ghrelin 농도의 감소는 변화가 없으나, 음식에 따른 혈중

ghrelin 농도의 증가 현상은 억제되었다. 따라서 vagus N가 영양소 부족 상태에서 ghrelin 분비의 증가를 매개하는 것으로 보인다¹⁷⁾.

성장호르몬 분비 조절인자로서의 ghrelin

Ghrelin은 GHS수용체에 강한 결합력을 가진 내인성 GHS로 사람이나 동물에 투여했을 때 성장호르몬 분비를 자극한다^{4, 18)}. Ghrelin의 성장호르몬 분비 작용은 GHRH에 상응할 만큼 강력하며, GHRH와 함께 투여하면 시너지효과를 가진다¹⁹⁾. GHS는 뇌하수체의 직접적인 작용 이외에도 시상하부에서 GHRH 분비를 자극함으로써 성장호르몬 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다²⁰⁾.

Ghrelin을 비롯한 GHS는 GHRH와는 전혀 다른 수용체와 세포내 신호전달과정을 통하여 성장호르몬 분비를 유발한다. 즉 GHRH가 cAMP를 세포내 신호전달물질로 주로 이용하는데 반하여, GHS는 Ca²⁺나 PKC를 신호전달물질로 이용하며^{21, 22)}, 단독으로는 cAMP를 증가시키지 않지만 GHRH에 의한 cAMP 증가를 더욱 상승시킨다²³⁾.

하지만 성장호르몬이 결핍된 환자에서 성장호르몬 보충요법에 전후 혈중 ghrelin 농도는 정상인의 것과 차이를 보이지 않아 ghrelin과 성장호르몬 간의 되먹이기 조절 현상은 관찰되지 않았다²⁴⁾. 따라서 ghrelin이 강력한 성장호르몬분비 촉진작용을 가졌다 할 지라도, 생리적 성장조절인자로서의 ghrelin의 역할은 향후 규명되어야 할 부분으로 남아있다.

식욕조절인자로서의 ghrelin

Ghrelin을 설치류에 투여하면 먹이섭취가 증가하고, 비만증이 유발된다^{5,6}. 이러한 효과는 성장호르몬이 결핍된 쥐에서는 동일하게 관찰되므로, 성장호르몬에 비의존적인 기전을 통하여 일어나는 것으로 생각된다⁵. Ghrelin을 중추신경계(뇌실)로 직접 투여하면 10 pmol 정도로 아주 낮은 농도에서도 먹이섭취가 증가하므로 ghrelin의 식욕조절작용은 에너지대사의 조절중추인 시상하부를 통하여 일어나는 것 같다^{25,26}. 특히 시상하부 궁상핵(arcuate nucleus)는 식욕조절에 있어서 중요한 역할을 수행하는 4가지 신경펩타이드, 즉 식욕을 촉진시키는 neuropeptide Y (NPY), Agouti related protein(AgRP)와 식욕을 억제하는 alpha-melanocyte stimulating hormone (MSH), cocaine amphetamine regulated transcript(CART)을 생산하는 신경세포체가 위치하며, 혈액-뇌-장벽(blood-brain-barrier)의 결함이 존재하고, leptin의 수용체가 고농도로 존재하여 말초조직의 에너지저장량에 대한 정보를 받아들여 식욕 및 에너지대사를 총괄하는 핵심중추로 인식된다²⁷. 그런데, ghrelin수용체가 궁상핵의 NPY/AgRP를 생산하는 신경세포에 높은 수준으로 발현되며²⁸, ghrelin을 투여하면 NPY와 AgRP의 생산이 증가하고, NPY의 Y1수용체 길항제나

AgRP의 생리적 길항제인 alpha-MSH에 의하여 ghrelin의 먹이섭취촉진작용이 차단된다^{25, 29, 30}. 이러한 연구결과들은 ghrelin은 시상하부에서 식욕촉진인자인 NPY나 AgRP 생산의 증가를 통하여 식욕을 촉진시킨다는 것을 시사한다.

한편, ghrelin을 대표적인 식욕억제인자인 leptin과 함께 중추신경계로 투여하면 식욕촉진작용이 상쇄된다^{25, 29}. 따라서 두 호르몬에 대한 수용체가 궁상핵의 NPY 신경세포에 풍부하게 존재한다는 사실을 함께 고려해볼 때^{28, 31}, 지방세포에서 생산된 식욕억제인자인 leptin과 위장에서 생산된 식욕촉진인자인 ghrelin은 시상하부 궁상핵에서 서로 경쟁적으로 반대작용을 한다는 것 같다. 이러한 사실로부터 식욕조절의 기전을 설명하는 새로운 모델을 제시해 볼 수 있는데, 즉 장기간의 공복이나 체중이 감소하는 시기에는 혈중 ghrelin 농도가 증가하고 leptin농도는 감소하여 결과적으로 식욕이 증가되고, 반대 상황에서는 ghrelin이 감소하고, leptin이 증가하여 식욕이 억제될 것이다(Fig. 2).

최근 사람에서도 ghrelin을 정맥내로 주사하였을 때 식욕이 증가하고, 식사량이 증가한다는 사실이 보고되어 사람에게 있어서도 ghrelin이 식욕조절에 관여하는 것 같다³². 또한 ghrelin을 중추신경계로 투여하였을 때 시상하부는 물론 olfactory bulb, piriform cortex, hippocampus, thalamus 등의 신경이 활성화되므로 ghrelin이 식욕

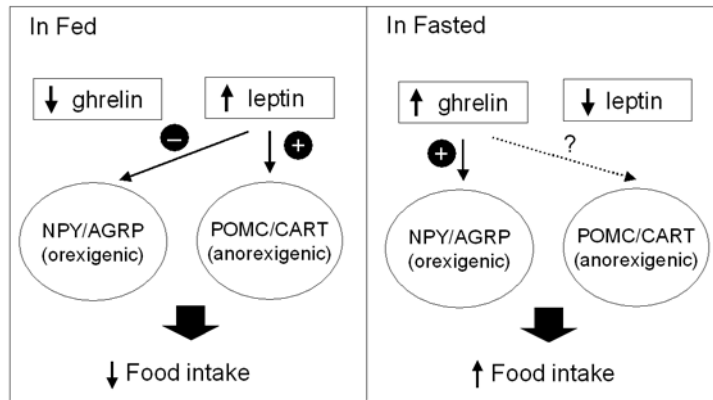


Fig. 2. Ghrelin과 leptin에 의한 식욕조절 모식도.

조절기능 이외에도 식사와 관련된 기억, 학습, 후각, 감정의 조절에 관여하는 것으로 보인다²⁵⁾. 그 밖에도 ghrelin은 위산을 분비시키고, 위장운동을 촉진시킨다³³⁾. 따라서 식사직전에 위장에서 분비되는 ghrelin은 중추신경계에 작용하여 상기에 기술한 여러 기능을 통하여 식사의 시작과 진행을 원활히 도와주는 역할을 수행하는 것으로 생각된다.

Ghrelin과 비만

Ghrelin을 동물에 반복적으로 투여하면 체지방량이 증가하고, 이러한 효과는 성장호르몬 분비 효과와는 별도의 기전에 의하여 일어난다. Ghrelin이 체지방량을 증가시키는 기전으로 먹이 섭취 증가와 지방조직에서 지방산화 억제 작용이 제시되었고, 이 두 작용 역시 중추신경계를 경유하여 일어나는 것으로 보인다²⁵⁾.

그렇다면 아직까지 명확히 밝혀지지 않은 비만의 병태생리를 ghrelin의 이상으로 설명할 수 있을 것인가? 혈중 ghrelin 농도는 비만한 사람이나 동물에서 감소되어 있다^{15, 34)}. 그리고 혈중 ghrelin 농도는 체지방량을 반영하는 여러 지표들과 반비례관계에 있다¹⁵⁾. 따라서 이제까지의 연구 결과를 토대로 볼 때 ghrelin이 비만의 원인인자로 작용할 가능성은 희박하며, 비만증에서 관찰되는 ghrelin의 감소는 에너지과잉에 대한 보상기전의 일환으로 생각된다. 흥미롭게도 식욕 항진증과 함께 심한 비만증을 수반하는 Prader-Willy 증후군 환자에서는 일반적인 비만증과 달리 혈중 ghrelin 농도가 상승되어 있어 ghrelin의 상승이 식욕 항진 및 비만증 발생에 원인적으로 작용할 가능성이 제시되었다³⁵⁾.

한편 anorexia nervosa 환자에서 정상인의 약 2배 정도의 높은 혈중 ghrelin 농도에도 불구하고 여전히 식욕이 저하되어 있어, 비만증에서 leptin저항성이 발생하는 것과 유사하게, anorexia nervosa 환자에서도 ghrelin에 대한 저항성이 발생하는 것으로 보인다³⁶⁾.

Ghrelin과 유전

아침 공복 상태에서 측정된 혈중 ghrelin 농도에 영향을 미치는 인자로 먼저 유전적인 영향을 들 수 있다. 동일한 체지방량을 가지는 Caucasian과 Pima Indian 간의 혈중 ghrelin 농도를 비교해보면, 비만과 당뇨병의 유병률이 높은 Pima Indian에서 Caucasian에 비하여 20-40% 정도 낮다¹⁵⁾. 또한 일란성 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서도 혈중 ghrelin 농도는 일란성 쌍둥이 간의 높은 유사성을 보여 주었다³⁷⁾.

현재까지 보고된 preproghrelin 혹은 ghrelin 유전자의 이상으로는 Arg51Gln, Leu71Met, G274A가 있는데³⁸⁾, 이 중 Arg51Gln은 ghrelin의 마지막 아미노산을 Arginine에서 Glutamine으로 치환시키는 변이로 비만환자의 6.3%에서 발견되었으나, 정상체중을 가지는 대조군에서는 발견되지 않았다. 또한 Arg51Gln 변이를 동반한 비만 환자와 변이를 동반하지 않은 비만환자간의 임상적 특성을 비교해 보았을 때 변이를 동반한 사람들의 20, 30, 40대의 체중이 의미있게 낮았다. 하지만 Arg51Gln 변이가 가지는 생물학적인 의미나 비만발생과의 연관성 여부를 밝히기 위해서는 추가 연구가 필요하리라 생각된다.

Ghrelin과 영양소

사람이나 동물에서 포도당을 경구 혹은 정맥으로 투여하면 ghrelin 농도가 감소하고, 인슐린 투여로 저혈당을 유발하였을 때 위장의 ghrelin 합성이 증가한다^{34, 39)}. 또한 혈장 ghrelin 농도는 고지방식에 의하여 감소하고, 저단백식에 의하여 증가한다⁴⁰⁾. 따라서 영양소 섭취가 혈중 ghrelin 농도에 영향을 미치는 것으로 보이나 그 조절 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

Ghrelin과 leptin

결 론

앞서 설명한 바와 같이 ghrelin과 leptin은 시상하부에서 식욕조절에 있어서 서로 반대되는 작용을 한다. 장기간의 공복상태나 체중이 감소하는 시기에는 혈중 ghrelin 농도는 증가하는 반면, leptin 농도는 감소한다¹⁵⁾. 반대로 비만하거나 급격히 체중이 증가하는 시기에 leptin 농도는 증가하는 반면 ghrelin 농도는 감소한다^{36, 41)}. 따라서 에너지과잉 상태에서 leptin이 말초로부터 중추신경계로 식욕억제 신호를 전달하는 매개인자라면, ghrelin은 에너지부족 상태에서 식욕촉진 신호를 전달하는 매개인자로 작용한다고 할 수 있다.

하지만, ghrelin과 leptin의 혈중 농도의 일중변동을 살펴보면, 매식전 ghrelin 상승을 제외하면 상당히 유사한 양상을 보여주는데, 즉 아침 9시경에 가장 낮은 농도를 보이며, 점차 상승하여 자정에서 새벽 1-2시경에 최고치를 보인다¹⁶⁾. 따라서 시상하부에서 식욕조절이 leptin과 ghrelin 농도의 상대적인 비에 의해서 결정된다고 가정한다면, 매식전 leptin농도는 일정한 수준을 유지하는 반면, ghrelin의 농도는 급격히 상승하므로, 식욕을 증가시키는 방향으로 작용하리라 유추해볼 수 있다. 그러나 밤사이 공복상태에서 leptin과 ghrelin이 함께 증가하는 생리적 현상의 의미는 아직 명확히 이해되지 않고 있다.

한편, ghrelin과 leptin 간에는 상호 되먹이기 조절기전이 존재하는 것 같다. leptin을 투여하면 위장에서의 ghrelin의 생산이 증가하고, 활성화된 leptin수용체가 결핍된 db/db생쥐에서 ghrelin 농도가 감소한다³⁹⁾. 이는 아마도 leptin의 과도한 작용을 방지하는 기전의 일환으로 이해된다. 역으로 ghrelin이 지방세포에서의 leptin의 생산이나 분비를 영향을 미치는지에 대해서는 아직 보고된 바가 없으므로 향후 연구가 필요한 부분이다.

GHS수용체에 결합하는 리간드를 찾는 과정에서 발견된 ghrelin은 처음에는 성장호르몬 분비의 조절인자로 인식되었으나, 그 후 ghrelin이 식욕 및 에너지대사, 위산 분비, 위장운동, 인슐린 분비, 심혈관기능 등 다양한 생리적 기능의 조절에도 관여함이 밝혀졌다. Ghrelin수용체나 합성 GHS에 결합부위가 갑상선, 부신, 성선을 비롯한 내분비 기관과 심장, 폐, 신장, 간, 혈관, 골격근, 지방세포, 췌장 등에 광범위하게 분포함은 아직 밝혀지지 않은 수많은 ghrelin의 생리적 기능을 암시한다⁴²⁾.

Ghrelin의 발견으로 과거에는 식사를 종료시키는 포만신호를 전달하는 기관으로 인식되었던 위장이 이제는 식사직전 ghrelin을 분비함으로써 식욕을 올려주고, 위장운동을 촉진시키고, 위산을 분비하는 등 적극적으로 식사 진행을 도와주는 능동적 역할을 수행하는 기관으로 인식되는 계기가 마련되었다.

참 고 문 헌

- 1) 양세원, 제4장 성장 In: 민현기편저, 임상내분비학, 제2판, 서울; 고려의학, 1999년, p135-170
- 2) Smith RG, Leonard R, Bailey AR, Palyha O, Feighner S, Tan C, Mckee KK, Pong SS, Griffin P, Howard A. Growth hormone secretagogue receptor family members and ligands. *Endocrine* 2001;14:9-14.
- 3) Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberato PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273: 974-7.
- 4) Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- 5) Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407: 908-13.
- 6) Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001;50:2540-7.

- 7) Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120:337-45.
- 8) Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:909-13.
- 9) Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000;275:1995-2000.
- 10) Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-8.
- 11) Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141:4255-61.
- 12) Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000;486:213-6.
- 13) Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001;142:788-94.
- 14) Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124-9.
- 15) Tschoop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50:707-9.
- 16) Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.
- 17) Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology*. 2003; Oct, Epub ahead of print]
- 18) Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4908-11.
- 19) Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, et al. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4552.
- 20) Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997;18:621-45.
- 21) Bresson-Bepoldin L, Dufy-Barbe L. GHRP-6 induces a biphasic calcium response in rat pituitary somatotrophs. *Cell Calcium* 1994;15:247-58.
- 22) Cheng K, Chan WW, Butler B, Barreto A Jr, Smith RG. Evidence for a role of protein kinase-C in His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂-induced growth hormone release from rat primary pituitary cells. *Endocrinology* 1991;129:3337-42.
- 23) Cheng K, Chan WW, Butler B, Wei L, Smith RG. A novel non-peptidyl growth hormone secretagogue. *Horm Res* 1993;40(1-3):109-15.
- 24) Janssen JA, van der Toorn FM, Hofland LJ, van Koetsveld P, Broglio F, Ghigo E, et al. Systemic ghrelin levels in subjects with growth hormone deficiency are not modified by one year of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:711-6.
- 25) Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
- 26) Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;50:227-32.
- 27) Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661-71.
- 28) Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology*. 1999;70:306-16.
- 29) Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway.

- Diabetes 2001;50:227-32.
- 30) Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. Diabetes 2001;50:2438-43.
 - 31) Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Morgan PJ, Trayhurn P. Coexpression of leptin receptor and prepro-neuropeptide Y mRNA in arcuate nucleus of mouse hypothalamus. J Neuroendocrinol 1996;8:733-5.
 - 32) Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5992.
 - 33) Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. Biochem Biophys Res Commun 2000;276:905-8.
 - 34) Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:240-4.
 - 35) Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Basdevant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. Nat Med 2002;8:643-4.
 - 36) Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 2001;145:669-73.
 - 37) Ravussin E, Tschop M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4547-51.
 - 38) Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3996-9.
 - 39) Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. Biochem Biophys Res Commun 2001;281:1220-5.
 - 40) Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley Jr GH Jr. Ghrelin, A New Gastrointestinal Endocrine Peptide that Stimulates Insulin Secretion: Enteric Distribution, Ontogeny, Influence of Endocrine, and Dietary Manipulations. Endocrinology 2002;143:185-90.
 - 41) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med 1995;1:1155-61.
 - 42) Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, Muccioli G. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3803-7.