

# 그렐린(Ghrelin)

박승준

경희대학교 의과대학 약리학교실

## Ghrelin

Seungjoon Park

Department of Pharmacology, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

### 서 론

Ghrelin은 1999년에 발견된 28개의 아미노산으로 이루어진 위 기저부의 신경내분비 세포(설치류의 X/A-유사 세포, 사람의 P/D1 세포)에서 주로 합성 분비되는 펩티드로서 growth hormone secretagogue receptor (GHS-R)에 대한 내인성 리간드로 작용하는 호르몬이다[1,2]. 매우 적은 양이기는 하지만 뇌의 일부, 즉 시상하부, 해마, 피질, 그리고 뇌하수체, 소장, 췌장 등에서도 생성된다. Ghrelin의 ghre는 grow를 뜻하는 접두사로서 성장호르몬의 분비를 촉진하는 작용을 지닌 호르몬이란 의미를 가진다.

### Ghrelin의 구조

Ghrelin의 구조상의 가장 특징적인 점은 세 번째 아미노산인 serine기(Ser3)에 중사슬 지방산(medium chain fatty acid)인 *n*-옥테인산(*n*-octanoic acid)이 붙는 아실화(acyl modification)라 할 수 있다[3]. 흥미로운 점은 이 아실화가 ghrelin의 생물학적 활성에 필수적인 역할을 한다는 것이다. 반면에 Ser3에 *n*-옥테인산이 결합하지 않은 형태를 des-acyl ghrelin (DAG)이라고 하는데, 이 형태의 ghrelin은 GHS-R과 결합하지 않으며, 성장호르몬의 증가작용을 보이지 않는다[4]. DAG에 대한 수용체는 현재까지 알려져 있지 않다. DAG는 한 때 활성이 없는 호르몬으로 알려졌으나 최근 이 ghrelin의 여러 가지 다양한 작용이 알려지고 있다. 한편 쥐의 위에서는 교대 스플라이싱(alternative splicing)으로 인해 생성된 des-Gln14-ghrelin이 매우 소량 존재하는데, 이는 Gln14가 결핍된 형태의 27개의 아미노산으로 이루어진 ghrelin이다[5]. 이는 아실화된 ghrelin과 마찬가지로 Ser3

에 *n*-옥테인산이 결합하여, ghrelin과 유사한 효력을 보인다.

Fig. 1에는 ghrelin 전구물질로부터 활성형의 ghrelin 펩티드가 생성되는 과정과 사람 ghrelin의 구조가 표시되어 있다. 사람의 ghrelin 유전자는 크로모솨 3p25-26에, ghrelin 수용체 유전자는 크로모솨 3q26-27에 위치하며[6], 4개의 엑손으로 구성되어 있다[7]. 포유류의 ghrelin 전구물질의 아미노산 서열은 비교적 잘 보존되어 있다[2].

### Ghrelin의 분포

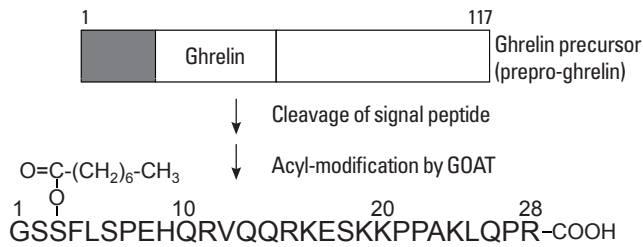
혈장에는 아실화된 ghrelin 및 DAG의 두 가지 형태의 ghrelin이 존재한다[4]. 사람 혈장의 정상 ghrelin 농도는 아실화된 ghrelin은 10-20 fmol/mL이며, 총 ghrelin은 100-150 fmol이다. 즉 혈장 내의 주된 ghrelin의 형태는 DAG인 것임을 알 수 있다. Ghrelin의 농도는 금식 시 증가하며, 음식을 섭취하면 감소한다. 따라서 ghrelin은 음식 섭취의 시작을 개시하는 데 관여하는 신호인 것으로 간주되고 있다[8].

Ghrelin 분비에 관여하는 인자는 아직 확실치 않지만, 혈당치가 중요한 역할을 하는 것으로 보여진다[9]. 경구 혹은 정맥내 포도당의 투여는 ghrelin 농도를 저하시킨다. 한편 ghrelin의 농도는 수분을 섭취하는 것에 의해서는 변화가 없는 것으로 보아 위의 기계적인 팽창만으로는 ghrelin 농도를 변화시킬 수 없는 것으로 여겨진다.

### Ghrelin의 아실화를 매개하는 효소: ghrelin *o*-acetyltransferase (GOAT)

Ghrelin은 지방산에 의해 변형되는 첫 번째이며 현재까지도 유일한 펩티드 호르몬이다[2]. 이 아실화 반응은 ghrelin의 활성에 필수적인 것으로 여겨진다. 그러나 이 과정을 매개하는 효소는 2008년 2월 두 그룹이 별도로 ghrelin *o*-methyltransferase (GOAT)의 존재를 보고하기 전까지는 알려지지 않았었다[10,11].

Corresponding author: Seungjoon Park  
Department of Pharmacology, Kyung Hee University School of Medicine,  
1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea  
Tel: +82-2-961-0913 Fax: +82-2-957-9557 E-mail: sjpark@khu.ac.kr



**Fig. 1.** From a 117-amino acid human ghrelin precursor to an active *n*-octanoyl modified 28-amino acid human ghrelin. After removing the signal peptide, ghrelin precursor is modified with a medium chain fatty acid, *n*-octanoic acid, by GOAT. This acyl-modification is essential for ghrelin's endocrine activity.

그들이 발견한 GOAT 혹은 membrane-bound *o*-acetyltransferase 4 (MBOAT4)는 아실전이효소(acyltransferase)로서 *n*-옥테인산을 ghrelin의 Ser3의 하이드록실기로 전이하는 과정을 매개한다. GOAT는 Ser3에만 특이적으로 작용하며 다른 serine에는 영향을 끼치지 않는다. 개구리 ghrelin의 세 번째 아미노산은 threonine인데 이 역시 Ser3와 마찬가지로 *n*-옥테인산에 의한 변형을 보인다. 쥐 ghrelin의 Ser3가 threonine으로 바뀌어도 GOAT는 치환된 threonine에 대해 동일한 작용을 나타낸다. 즉 serine이건 threonine이건 세 번째 위치라는 것이 ghrelin의 아실화 반응에 중요하며, GOAT는 serine뿐만 아니라 threonine도 변형시킨다. GOAT는 ghrelin과 매우 유사한 분포를 보인다. 즉 위장관계에 가장 많이 존재하는데, 특히 위에서 가장 많이 발견된다[11,12].

**Ghrelin 수용체**

Ghrelin 수용체인 GHS-R은 7개의 세포막을 통과하는 도메인 (seven-transmembrane domain)으로 이루어진 전형적인 G 단백질 결합 수용체이다. GHS-R은 두 가지 형태의 스플라이싱 변형(splicing variants)이 있는데, 하나는 온전한 길이를 가진 GHS-R1a이며 다른 하나는 불완전한 형태(truncated form)인 GHS-R1b이다[13]. GHS-R1a가 활성형의 수용체로서 ghrelin이 결합하여 성장호르몬의 분비를 증가시키는데 관여한다. GHS-R1a는 주로 Gq-phospholipase C-protein kinase C-세포내 칼슘 경로를 통해 신호를 전달하며, 그 외에 PI3K 경로, Raf-MEK-MAPK 경로, 그리고 protein kinase A 경로도 일부 관여되는 것으로 알려져 있다[14,15]. GHS-R1b는 7개의 도메인 중 5개의 도메인으로 구성되며(즉 1a의 C-terminal truncated form) 기능은 좀 더 연구가 필요한 것으로 보이지만 약리학적 활성은 없는 것으로 여겨진다.

**말초에서 중추로 ghrelin 신호가 전해지는 경로**

말초로 투여된 ghrelin은 시상하부를 자극하고 음식섭취를 증가

시킨다. 그러나 ghrelin은 혈액-뇌 장벽을 통과하기는 하지만 그 양이 매우 적기 때문에 말초에서 전해진 ghrelin이 원활히 작용하기 위해서는 간접적인 경로를 통한 작용이 필요하다.

Ghrelin의 신호는 미주신경을 통해 중추로 전달되는 것으로 알려져 있다. 이 사실은 쥐 결절성 신경절(nodose ganglion)의 구심성 미주신경세포에 ghrelin 수용체가 존재하며[16,17], ghrelin의 중추 투여는 미주신경의 등쪽운동핵(dorsomotor nucleus)의 *c-fos* 발현을 증가시키고 위산분비를 증가시키는 것에서 알 수 있다[18]. 반면 미주신경절단술은 ghrelin의 식욕증진 및 성장호르몬 증가효과를 억제한다[16]. 또한 ghrelin의 작용에는 노르아드레날린성 신경계가 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 여겨진다[19]. 이러한 사실로부터 금식에 대한 ghrelin의 반응은 구심성 미주신경을 통해 전달되는 것을 알 수 있다.

**Obestatin**

2005년 Zhang 등은 obestatin이라고 하는 식욕 억제작용을 지닌 새로운 펩티드 호르몬을 발견하였다고 보고하였는데[20], obestatin이라고 하는 이름은 라틴어의 “먹여치우다”라는 뜻을 지닌 “obedere”와 “억제”의 뜻을 지닌 “statin”으로부터 유래하였다. 흥미로운 점은 이 호르몬이 ghrelin과 동일한 전구물질로부터 유래한다는 것이다. 즉 한 전구물질로부터 식욕증가 호르몬인 ghrelin과 식욕억제 호르몬인 obestatin이 동시에 생성된다는 것이다. Obestatin은 orphan 수용체인 GPR39에 대한 내인성 리간드로 작용한다고 보고하였다.

그러나 obestatin의 발견 후, 그 작용 및 수용체에 관한 다른 의견이 제기되었다. 즉 다른 그룹의 보고에 의하면 obestatin은 GPR39에 결합하지 않는다고 한다. 아울러 obestatin을 처음 발견한 그룹에서도 이와 같은 소견을 재연하는 데 실패하였다. 또한 obestatin의 식욕 억제 작용도 다른 연구진에 의해 재연되지 못하였다. 따라서 현재까지도 이 호르몬에 대해서는 논란의 여지가 많은 것으로 보이며, obestatin의 정확한 역할을 알기 위해서는 더 많은 연구가 필요한 것으로 여겨진다.

**Ghrelin의 생리적 기능**

Ghrelin의 주요한 생리적 기능은 다음의 두 가지로 요약된다. 즉 뇌하수체로부터 성장호르몬의 분비를 촉진하며, 시상하부를 통한 작용을 통해 식욕을 증가시킨다. 그 외에 ghrelin은 췌장의 외분비 및 내분비 기능, 탄수화물 대사, 심혈관계, 위산분비, 위운동 및 수면에 대한 영향 등 매우 다양한 생리적 기능을 가지고 있다[21].

흥미로운 점은 ghrelin을 제거한(ghrelin knockout, GKO) 생쥐에서는 별다른 표현형의 이상이 발견되지 않는다는 점이다[22,23].

GKO 생쥐는 몸의 크기, 성장속도, 음식섭취, 체성분, 생식, 그리고 전반적인 행동 등이 정상 동물과 차이를 보이지 않는다. GKO 생쥐 뿐만 아니라 NPY나 AgRP를 제거한 생쥐도 체중 및 섭식행동에 별 다른 이상을 보이지 않는 것이 알려져 있다[24,25].

### 성장호르몬 촉진작용

Ghrelin은 쥐나 사람에서뿐만 아니라 닭, 물고기 및 개구리 등에서도 성장호르몬의 분비를 촉진한다[3]. Ghrelin의 성장호르몬 분비 촉진작용은 *in vitro* 혹은 *in vivo*에서 모두 나타나며, 정맥 내 혹은 중추 투여 모두 성장호르몬의 분비를 촉진한다. 한편 ghrelin과 성장호르몬분비촉진호르몬(growth hormone releasing hormone)의 동시투여는 각각의 단독투여보다 성장호르몬의 분비를 더욱 더 효과적으로 증가시킨다[26].

### 식욕 촉진 작용

Ghrelin은 지방조직에서 생성되어 식욕억제인자로 작용하는 leptin의 자연적인 길항제로 작용한다[3]. Ghrelin은 배고픔 및 굶주림에 반응하여 위장관계에서 합성되어 분비되며, 음식섭취를 촉진하도록 중추에 신호를 보내는 말초신호의 역할을 담당한다. Ghrelin의 중추 혹은 정맥 내 혹은 피하 투여는 쥐 및 사람 등에서 음식섭취를 현저히 증가시킨다.

Ghrelin의 식욕 촉진작용에서는 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)이 중요한 역할을 담당한다. 궁상핵은 또한 식욕 억제 호르몬인 leptin, 그리고 식욕 증진 펩티드인 neuropeptide Y (NPY) 및 agouti-related peptide (AgRP)가 작용하는 장소이기도 하다[27]. NPY 및 AgRP의 작용은 leptin에 의해 직접 억제되며, ghrelin의 식욕증진 작용은 이들 펩티드의 발현을 증가시켜서 나타나는 것으로 여겨진다.

Ghrelin은 시상하부에서 NPY/AgRP 신경세포를 자극하여 NPY 및 AgRP 펩티드의 분비를 증가시킴으로써 나타난다[28]. AMP-activated protein kinase (AMPK) 역시 ghrelin의 식욕 증가 작용에 관여하고 있다[29]. AMPK 활성제를 투여하면 식욕이 증가되는데, ghrelin을 투여하면 시상하부 AMPK의 활성이 증가한다. 반면 leptin의 투여는 시상하부 AMPK의 활성을 억제한다.

### 심혈관계에 대한 ghrelin의 작용

심장 및 대동맥에서 ghrelin 및 그에 대한 수용체가 발현됨이 알려져 있고 ghrelin은 심혈관계에 대해 다양한 작용을 보인다[30,31]. Ghrelin은 심박수에는 별 영향 없이 평균동맥압을 감소시키며, 심장 박출지수 및 박출량지수를 증가시킨다[31]. 만성심부전 쥐에 ghrelin을 투여하면 심장박출량, 일회박출량, 좌심실의 dp/dt(max)를 증가시킨다[32]. 즉 ghrelin은 좌심실의 기능부전을 호전시키고 좌심실의 재형성 및 심인성 악액질(cardiac cachexia)의 발생을 억제하는 것으

로 보인다.

### 위장관 기능에 대한 ghrelin의 영향

Ghrelin은 용량 의존적으로 위산분비를 증가시키고 위운동을 촉진하는데[33], 이 작용은 histamine (3 mg/kg 피하주사)에 의한 위산분비와 거의 동일한 수준으로 여겨진다. Ghrelin의 작용은 atropine 혹은 양측성 경추 미주신경절단술에 의해 차단된다. 그러나 histamine H2 수용체 길항제에 의해서는 차단되지 않는다[18]. Ghrelin의 중추 투여 또한 위산분비를 증가시키며, 고속핵(nucleus of the solitary tract) 및 미주신경의 등쪽운동핵의 c-fos 발현을 증가시키는 것으로 보아[18] ghrelin의 위산분비 증가 작용은 미주신경의 활성증가를 통해 일어나는 것을 알 수 있다.

### 체장기능에 대한 ghrelin의 영향

인슐린 분비에 대한 ghrelin의 작용에 관해서는 현재 논란의 여지가 많다. 일부 보고에서는 억제된다고 하나 다른 일부의 보고에 의하면 ghrelin은 insulin 분비를 증가시킨다고도 한다[34,35]. 이는 종간의 차이이거나 실험조건의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 실험조건 중에는 혈당치가 가장 중요한 요소인 것으로 보인다.

### 학습 및 기억에 대한 ghrelin의 영향

Ghrelin은 학습 및 기억 과정에 영향을 미친다고 알려져 있다. Di-ano 등[36]은 2006년에 혈액 내의 ghrelin은 해마에 작용하여 가지돌기가지(dendritic spine)의 시냅스 형성을 촉진하고 장기강화작용(long-term potentiation)을 유발한다고 보고하였다. 또한 ghrelin의 투여는 공간 학습 및 기억 증력을 향상시켰다. 반면 GKO 생쥐의 경우에는 해마 CA1 구역의 가지돌기가지 시냅스의 수가 감소되어 있고, novel object recognition 검사상 기억력의 감퇴가 관찰되었는데, 이러한 변화는 ghrelin의 투여에 의해 회복되는 양상을 보였다. 이상의 결과는 ghrelin이 학습 및 기억 능력을 향상시킨다는 사실을 시사하나, ghrelin이 직접적으로 해마 세포에 작용하여 이러한 작용을 나타내는지에 관해서는 연구가 더 필요한 것으로 생각된다.

### 신경재생에 대한 ghrelin의 작용

신경재생이란 전구세포로부터 기능적으로 작용하는 신경세포가 생성되는 과정을 말한다. 사람을 포함한 포유류의 측뇌실의 뇌실밑구역(subventricular zone) 및 해마 치아이랑(dentate gyrus)에서는 평생 동안 활발한 신경재생이 진행되고 있다[37]. 특히 해마의 신경재생은 이 부위가 학습 및 기억 등에 대한 중요한 역할을 하고 있기 때문에 많은 주목을 받고 있다. 쥐에서는 모체의 ghrelin이 태아 발달에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[38]. Ghrelin은 또한 쥐의 태아 척추의 신경재생에 관여하며, 고속핵 및 미주신경의 등쪽운동핵 부위의 신경세포 증식을 촉진한다[17,39,40]. 아울러 ghrelin은 성

인 쥐 해마전구세포(adult rat hippocampal progenitor cell)의 증식을 증가시키며 보고되었다[41]. 최근에는 말초로 투여된 ghrelin이 해마 부위의 신경재생을 증가시킨다는 것이 보고되었다[42].

### Ghrelin의 신경세포 보호작용

Ghrelin은 몇몇 세포의 증식을 촉진하고 세포자멸사(apoptosis)를 억제함이 알려져 있다. 아울러 최근에는 ghrelin이 신경세포에 대한 생존인자(survival factor)로 작용함이 허혈성 손상, 파킨슨병, 그리고 경련 등의 *in vitro* 및 *in vivo* 동물모델을 이용한 연구에서 확인되었다[43-46]. Ghrelin의 신경세포 보호작용은 세포자멸사와 관련된 경로의 억제, 미토콘드리아의 기능 유지, 신경세포의 염증반응 억제 등과 관련이 있는 것으로 보인다.

### Ghrelin과 질환

비만환자의 ghrelin 농도는 마른 사람에 비해 감소되어 있다[9,47]. 그러나 이것이 비만의 원인 혹은 효과인지는 정확치 않다. 심각한 비만 환자의 치료를 위해 위 우회로 조성술(gastric bypass surgery)을 시행하게 되는데[48], 이 수술 후의 ghrelin 농도 감소가 환자의 체중 감소에 어느 정도 역할을 하는 것으로 여겨진다[49]. 거식증 환자는 ghrelin 농도가 증가되어 있는데, 체중이 증가하면 ghrelin 농도는 감소하여 정상 수준으로 돌아간다[50]. 심각한 비만과 엄청난 식욕의 증가를 보이는 유전질환인 Prader-Willi 증후군 환자의 ghrelin 농도는 매우 높다[51]. 이 환자에서 볼 수 있는 높은 ghrelin 농도는 식욕의 증가 및 비만의 발생에 어느 정도는 기여할 것으로 여겨진다. Ghrelin 농도는 암으로 인한 악액질(cancer-induced cachexia) 환자에서도 증가되어 있다[52].

## 결 론

Ghrelin이 발견된 1999년 이래 활발한 연구가 진행되어 ghrelin의 기능 및 분비 조절 등에 관한 많은 사실이 밝혀졌다. 현재 ghrelin은 거식증 및 만성질환으로 인한 악액질 등의 치료를 위한 제2상 임상 실험이 진행 중인 것으로 알려져 있다. Ghrelin의 다른 기능 특히 신경재생 촉진작용 및 생존인자로서의 작용 등도 ghrelin의 임상적 응용 가능성을 밝게 해 주는 것으로 여겨진다.

## 감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제번호: 20090091342, 20100016284).

## 참고문헌

1. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T,

- Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M: 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* 141:4255-4261, 2000
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999
- Kojima M, Kangawa K: Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ* 46:89-115, 2008
- 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* 279:909-913, 2000
- 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* 275:21995-22000, 2000
- Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ Jr, Fisher MH, Nargund RP, Patchett AA: Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 18:621-645, 1997
- Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology* 145:4144-4153, 2004
- 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* 50:1714-1719, 2001
- Shiyya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S: Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 87:240-244, 2002
- Gutierrez JA, Solenberg PJ, Perkins DR, Willency JA, Knierman MD, Jin Z, Witcher DR, Luo S, Onyia JE, Hale JE: Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:6320-6325, 2008
- Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL: Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 132:387-396, 2008
- Sakata I, Yang J, Lee CE, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Elmquist JK, Zigman JM: Colocalization of ghrelin O-acyltransferase and ghrelin in gastric mucosal cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E134-E141, 2009
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paresi PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH: A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:974-977, 1996
- Nanzer AM, Khalaf S, Mozid AM, Fowkes RC, Patel MV, Burrin JM, Grossman AB, Korbonits M: Ghrelin exerts a proliferative effect on a rat pituitary somatotroph cell line via the mitogen-activated protein kinase pathway. *Eur J Endocrinol* 151:233-240, 2004

15. Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T: Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca<sup>2+</sup> signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes* 52:948-956, 2003
16. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M: The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123:1120-1128, 2002
17. Zhang W, Lin TR, Hu Y, Fan Y, Zhao L, Stuenkel EL, Mulholland MW: Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. *J Physiol* 559:729-737, 2004
18. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S: Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 280:904-907, 2001
19. Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M: Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab* 4:323-331, 2006
20. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ: Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 310:996-999, 2005
21. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 85:495-522, 2005
22. Sun Y, Ahmed S, Smith RG: Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 23:7973-7981, 2003
23. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, Moncrieffe M, Thabet K, Cox HJ, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Sleeman MW: Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:8227-8232, 2004
24. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD: Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 381:415-421, 1996
25. Qian S, Chen H, Weingarth D, Trumbauer ME, Novi DE, Guan X, Yu H, Shen Z, Feng Y, Frazier E, Chen A, Camacho RE, Shearman LP, Gopal-Truter S, MacNeil DJ, Van der Ploug LH, Marsh DJ: Neither agouti-related protein nor neuropeptide Y is critically required for the regulation of energy homeostasis in mice. *Mol Cell Biol* 22:5027-5035, 2002
26. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, Moriyama K, Shimatsu A, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4552, 2001
27. Morton GJ, Schwartz MW: The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:S56-S62, 2001
28. 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* 50:2438-2443, 2001
29. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR, Carling D, Small CJ: AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem* 279:12005-12008, 2004
30. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M: The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2988, 2002
31. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, Hayashi Y, Kangawa K: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R1483-R1487, 2001
32. Nagaya N, Kangawa K: Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 3:146-151, 2003
33. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K: Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 276:905-908, 2000
34. Adeghate E, Ponery AS: Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *J Neuroendocrinol* 14:555-560, 2002
35. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E: Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5083-5086, 2001
36. Diano S, Farr SA, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks WA, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada KA, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL: Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 9:381-388, 2006
37. Ming GL, Song H: Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 28:223-250, 2005
38. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Kaiya H, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N: Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology* 147:1333-1342, 2006
39. Sato M, Nakahara K, Goto S, Kaiya H, Miyazato M, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Murakami N: Effects of ghrelin and des-acyl ghrelin on neurogenesis of the rat fetal spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun* 350:598-603, 2006
40. Zhang W, Hu Y, Lin TR, Fan Y, Mulholland MW: Stimulation of neurogenesis in rat nucleus of the solitary tract by ghrelin. *Peptides* 26:2280-2288, 2005
41. Johansson I, Destefanis S, Aberg ND, Aberg MA, Blomgren K, Zhu C, Ghè C, Granata R, Ghigo E, Muccioli G, Eriksson PS, Isgaard J: Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells. *Endocrinology* 149:2191-2199, 2008
42. Moon M, Kim S, Hwang L, Park S: Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice. *Endocr J* 56:525-531, 2009
43. Chung H, Kim E, Lee DH, Seo S, Ju S, Lee D, Kim H, Park S: Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. *Endocrinology* 148:148-159, 2007
44. Chung H, Seo S, Moon M, Park S: Phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 beta and ERK1/2 pathways mediate protective effects of acylated and unacylated ghrelin against oxygen-glucose deprivation-induced apoptosis in primary rat cortical neuronal cells. *J Endocrinol* 198:511-521, 2008
45. Hwang S, Moon M, Kim S, Hwang L, Ahn KJ, Park S: Neuroprotective effect of ghrelin is associated with decreased expression of prostate apoptosis response-4. *Endocr J* 56:609-617, 2009
46. Moon M, Kim HG, Hwang L, Seo JH, Kim S, Hwang S, Kim S, Lee D, Chung H, Oh MS, Lee KT, Park S: Neuroprotective effect of ghrelin in

- the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotox Res* 15:332-347, 2009
47. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50:707-709, 2001
  48. Fobi MA: Surgical treatment of obesity: a review. *J Natl Med Assoc* 96:61-75, 2004
  49. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346:1623-1630, 2002
  50. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K: Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4753-4758, 2001
  51. 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* 8:643-644, 2002
  52. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N: Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 9:774-778, 2003