

厚生省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

平成11年度総括研究事業報告書

主任研究者 加藤 譲

厚生省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

平成11年度総括研究事業報告書

主任研究者 加藤 讓

平成11年度研究報告書目次

I. 序文	5
II. 班員名簿	6
III. 研究経過報告	
1. 研究目的	8
2. 研究計画	8
3. 平成11年度の実施計画	9
4. 事業経過の概要	10
5. 研究期間	10
IV. 各会議記録	11
V. 総括研究記録	
1. 研究目的	18
2. 研究方法	18
3. 研究結果と考察	19
4. 結論	22
VI. 研究成果の概要	24
VII. 分担研究報告	
【1】 「プロラクチン分泌異常症」 座長のまとめ	31
日本医科大学脳神経外科	寺本 明
1、プロラクチン産生腫瘍細胞におけるドーパミン作用機序	33
ーD ₂ 受容体を介さない機構の解明ー	
島根医科大学産科婦人科	宮崎康二
2、新規転写因子mPOUのプロラクチン遺伝子発現増幅作用	38
神戸大学第三内科	千原和夫
3、テトラヒドロピオプテリンのプロラクチン (PRL) および成長ホルモン (GH)	
分泌に及ぼす効果	42
島根医科大学第一内科	村上宜男

【2】 「抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症」 座長のまとめ	47
自治医科大学内分泌代謝科	齊藤寿一
4、本邦における家族性中枢性尿崩症の遺伝子異常検索のまとめ	50
名古屋大学第一内科	大磯ユタカ
5、下垂体副腎系の障害にみられるバソプレッシン (AVP) 依存性水利尿不全： 患者およびモデル動物におけるアクアポリン-2 (AQP-2) の解析	53
自治医科大学内分泌代謝科	齊藤寿一
6、脳内浸透圧受容体についての検討	56
古川市立病院内科	木村時久
7、当院における低 Na 血症および SIADH の頻度と原因疾患について	62
古川市立病院内科	木村時久
8、SIADHモデルにおける水代謝異常の検討と生体の適応機構の解析	66
名古屋大学第一内科	大磯ユタカ
【3】 「ゴナドトロピン分泌異常症」 座長のまとめ	73
徳島大学医学部産科婦人科	青野敏博
9、本邦のKallmann症候群におけるKAL1遺伝子解析	76
大阪大学臨床検査診断学	巽 圭太
10、男性中枢性性腺機能低下症の診断	80
国立小児科病院内分泌代謝部・内分泌代謝科	田中敏章
11、摂食調節因子とゴナドトロピン分泌異常	84
徳島大学産婦人科	青野敏博
12、FSH-GnRHパルス療法による排卵障害の治療成績	87
徳島大学産婦人科	青野敏博
13、Pituitary Incidentalomaの臨床・組織学的特徴	91
—症候性非機能性腺腫との対比—	
日本医科大学脳神経外科	寺本 明
14、非機能性腺腫における転写因子Ptx 1及びNeuro D1の局在について： 特にゴナドトロピン陽性例における検討	94
東海大学病態診断系病理学	長村義之
【4】 「下垂体ホルモン複合欠損症」 座長のまとめ	101
高知医科大学第二内科	橋本浩三
15、自己免疫性視床下部下垂体炎における抗GH及び抗ACTH抗体の検討	103
高知医科大学第二内科	橋本浩三

16、自己免疫性視床下部下垂体炎患者血清中の抗下垂体抗体に関する検討	108
島根医科大学第一内科	加藤 讓
17、ヒト下垂体および下垂体腺腫における転写因子Prop-1遺伝子の発現について	111
京都大学臨床病態検査学	島津 章
【5】「全国疫学調査の解析」座長のまとめ	119
名古屋大学第一内科	大磯ユタカ
18、成人下垂体機能低下症の全国疫学調査実施計画	120
東京医科歯科大学疫学	横山徹爾
VIII. 成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引き (1999年改訂)	125
IX. 研究成果刊行に関する一覧表	127

I. 序文

厚生省特定疾患対策研究事業による『間脳下垂体機能障害に関する調査研究班』は、昭和48年度に発足し、初代班長鎮目和夫東京女子医大名誉教授の時代から熊原雄一班長、清水直容班長、入江 實班長の時代を経て、平成8年度から3年間は私が班長として調査研究の推進役を勤めた。今回、平成11年度からは、厚生省厚生科学研究費補助金特定疾患研究事業として新しい体系の下に再発足することになった。新しい体系では、班長の代わりに主任研究員、班員の代わりに分担研究者とよばれる。

新しい体系の下に組織された研究班においては、厚生省の方針によって、前回に引き続いて研究対象疾患が限定され、当研究班の対象は、ゴナドトロピン、プロラクチン、抗利尿ホルモン分泌異常症の3つである。しかし、これらの3つのホルモンの単独の異常症のみでなく、他の下垂体ホルモン分泌異常症が合併する可能性を十分配慮する必要があるため、これらを含めた複合的なホルモン分泌異常症の4つを対象とすることにした。分担研究者の数が従来の約三分の一に制限されたことは全国的な研究方法を計画する上で困難な問題も少なくない。従って、研究班員以外の医療関係者の協力を得ることが不可欠である。なお、各班で独自に施行していた疫学的調査研究を疫学調査研究班と共同で引き続き行うことになった。

今回、これらの疫学調査によって得られた貴重な症例の精査に際しては、多くの主治医や患者関係者の方々のご支持を得たことは特筆される。研究協力者の方々の大変な努力によって短期間の中にいくつかの注目すべき新しい研究成果が得られたと考えられる。ここに再発足後1年目の研究事業報告をまとめるにあたり、ご協力いただいた関係者の各位に深く御礼申し上げるとともに、今後のご鞭撻を心からお願いする次第である。

平成12年3月

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

主任研究者 加藤 讓

II. 班員名簿

【主任研究者】

加藤 讓 島根医科大学医学部内科学第一 教授
〒693-8501 出雲市塩冶町89-1
TEL: 0853-20-2183
FAX: 0853-23-8650

【分担研究者】

青野 敏博 徳島大学医学部産科婦人科学 教授
〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15
TEL: 0886-33-7176
FAX: 0886-31-2630

大磯 ユタカ 名古屋大学医学部内科学第一 助教授
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL: 052-744-2142
FAX: 052-744-2157

斉藤 寿一 自治医科大学内分泌代謝科 教授
〒329-0498 栃木県河内郡南河内町
TEL: 0285-44-2111 ext 3457
FAX: 0285-44-8143

寺本 明 日本医科大学脳神経外科学 教授
〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5
TEL: 03-3822-2131
FAX: 03-5814-6315

橋本 浩三 高知医科大学医学部内科学第二 教授
〒783-9505 高知県南国市岡豊町小蓮
TEL: 0888-80-2341
FAX: 0888-80-2344

長村 義之 東海大学医学部診断病態系病理学 教授
〒259-1193 伊勢原市望星台
TEL: 0463-93-1121
FAX: 0463-94-6776

木村 時久 古川市立病院 院長
〒989-6183 古川市千手寺町2-3-10
TEL: 0229-23-3311
FAX: 0229-23-5380

島津 章 京都大学医学研究科臨床病態検査学 助教授
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町
TEL: 075-751-3476
FAX: 075-751-3758

巽 圭太 大阪大学医学部臨床検査診断学 講師
〒565-0871 吹田市山田丘2-15
TEL: 06-6879-3237
FAX: 06-6879-3239

田中 敏章 国立小児病院小児医療研究センター 部長
内分泌代謝研究部
〒154-8059 東京都世田谷区太子堂3
TEL: 03-3414-8121
FAX: 03-3411-5735

千原 和夫	神戸大学医学部内科学第三 〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-2	教授 TEL: 078-382-5880 FAX: 078-382-5898
宮崎 康二	島根医科大学医学部産科婦人科学 〒693-8501 出雲市塩冶町89-1	教授 TEL: 0853-20-2265 FAX: 0853-20-2264
村上 宜男	島根医科大学医学部内科学第一 〒693-8501 出雲市塩冶町89-1	助教授 TEL: 0853-20-2183 FAX: 0853-23-8650
横山徹爾	東京医科歯科大学難治疾患研究所 〒101-0092 東京都千代田区神田駿河 台2-3-10	助手 TEL: 03-5280-8060 FAX: 03-5280-8061

III. 研究経過報告

1、研究目的

間脳下垂体機能障害は、多彩な病変に基づくホルモン分泌異常症であり、生命予後と生活の質 (QOL) の両面において治療の不可欠な病態である。平成8年度から発足した本研究班においてはプロラクチン (PRL)、ゴナドトロピン、抗利尿ホルモン (ADH) の3種類の下垂体ホルモン分泌異常症、ならびに上記以外の下垂体ホルモン分泌異常を伴った複合性下垂体ホルモン分泌異常症を対象とした。本研究班の研究目的は、対象とする視床下部下垂体疾患の病態の解明、診断と治療の確立である。従って、各ホルモンに特異的な問題と共通した問題のいずれもが研究の対象となる。

平成11年度以後においては、これまでの研究過程でとくに重要と考えられる以下の病態を中心としてさらに研究を進める計画である。

- 1) 難治性高PRL血症
- 2) Kallmann 症候群
- 3) 家族性中枢性尿崩症
- 4) 自己免疫性視床下部下垂体炎
- 5) 複合性遺伝性下垂体ホルモン障害
- 6) 成人下垂体前機能低下症

とくにこれらの疾患の病態解明に基づく新しい診断法や治療法の開発が必要と考えられる。

2、研究計画

視床下部下垂体疾患の病因および病態を明らかにする為に、分子生物学的ならびに遺伝子工学的手法や免疫学的手法などによる検討が必要である。視床下部下垂体疾患の診断には、視床下部ホルモンや受容体の特異的かつ高感度な測定法の開発を含めた視床下部機能の総合的検査法の確立が必要である。高感度の下垂体ホルモン測定法や受容体異常の測定法を確立することも必要である。

1) 抗利尿ホルモン(ADH)分泌異常症の疾患概念の再構築

血漿ADHの測定ならびに尿中アクアポリン測定の精度管理、類似した低Na血症の病態との鑑別診断。

2) 下垂体機能異常症の分子機能的分類の確立

下垂体機能亢進症と機能低下症の原因となる下垂体病変の分子生物学的病態解析による新しい分類法を確立する。薬物療法の抵抗性機序を解明する。

3) 遺伝子異常に起因する視床下部下垂体疾患の病態の解明

わが国における家族性多ホルモン性下垂体機能低下症の遺伝子異常、家族性尿崩症、Kallmann症候群の遺伝子異常を明らかにする。

4) 自己免疫機序による視床下部下垂体機能低下症の病態の解明

高プロラクチン血症や複合性下垂体機能低下症の自己免疫機序を解明する。

3、平成11年度の実施計画

間脳下垂体機能障害患者の病態解明、診断法の改善、新しい治療法の開発を目的として、詳細な臨床記録解析とともに、分子生物学的手法や免疫学的手法により検討を進める。対象とする間脳下垂体機能障害患者の中、過去3年間に疫学調査を施行して得られた具体的な患者については、主治医の協力を得てさらに詳細な調査研究を進める。同意が得られたKallmann症候群患者、家族性中枢性尿崩症などの遺伝性疾患患者について原因遺伝子異常を解析する。自己免疫性視床下部下垂体障害患者について血清自己抗体の解析を試みる。

1) 抗利尿ホルモン(ADH)分泌異常症の病態と診断法の改善

ADH分泌異常の指標として尿中アクアポリン2の測定を用いた診断法について検討する。ADH分泌過剰症と低ナトリウム血症の関係を明らかにする。

2) 下垂体機能障害の分子機能的分類法と治療指針の確立

下垂体腫瘍機能を転写因子を含めて分子生物学的に精査し新分類を作成する。プロラクチン分泌異常症におけるドパミンreceptorとドパミン抵抗性難治症例の治療方法、成人下垂体前葉機能障害のQOL、骨代謝、脂肪代謝異常の解析と補充療法の指針を確立する。

3) 自己免疫性視床下部下垂体障害の分類・診断法の開発

血中ヒト下垂体抗体の測定法を開発し、診断、鑑別、治療上の意義の解明に向けて検討を進める。

4) 遺伝子異常に基づく視床下部下垂体障害の解明

疫学調査で得られたKallmann症候群患者、家族性中枢性尿崩症患者、複合性下垂体機能障害を対象として、原因遺伝子異常とその機能との関連性について検索をすすめる。

4、事業経過の概要

研究事業の主な日程は以下のとおりであった。

- 平成11年5月 7日 平成11年度厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
研究計画書申請
- 平成11年7月12日 平成11年度厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
交付基準額通知
- 平成11年7月16日 平成11年度厚生科学研究主任研究者会議(厚生省)
- 平成12年1月 7日 平成11年度研究班研究報告会、班会議、評価小委員会
(日本都市センター会館)
- 平成12年3月 2日 平成11年度厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
交付決定通知
- 平成12年3月 9日 厚生省より交付金入金
- 平成12年4月10日 厚生省へ平成11年度報告書類一式提出予定

5、研究期間

平成11年4月1日 ～ 平成12年3月31日

IV. 各会議記録

厚生省特定疾患対策研究事業
間脳下垂体機能障害調査研究班
平成11年度班会議

プログラム

- 日 時：平成12年 1月 7日（金）
午前10時00分～午後4時00分
- 場 所：日本都市センター会館 7階706号室
〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1
電話 03-3265-8211
FAX 03-3263-3010
- 交 通：地下鉄永田町駅（南北線、有楽町線、半蔵門線）下車徒歩4分
地下鉄赤坂見附駅（丸の内線、銀座線）下車徒歩8分

- * 講演時間は各演題に14分（うち口演10分、質疑4分）です。
* プロジェクターは1台御用意しております。
* 座長のまとめ用に、発表原稿のコピーを当日受付に御提出下さい。

厚生省特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班

班長 加藤 讓

【1】 開会の辞 (9:55~10:00) 班長 加藤 讓

【2】 厚生省挨拶 (10:00~10:05) 厚生省エイズ疾病対策課

【3】 プロラクチン分泌異常症 (10:05~10:50) 座長 寺本 明

1、プロラクチン産生腫瘍細胞におけるドーパミン作用機序
—D₂受容体を介さない機構の解明—

島根医科大学産科婦人科
熊本大学第一薬理

○ 金崎春彦、宮崎康二
福永浩司、宮本英七

2、新規転写因子mPOUのプロラクチン遺伝子発現増幅作用

神戸大学保健学科医療基礎学
神戸大学第三内科

○ 置村康彦
麓 万里子、千原和夫

3、テトラヒドロピオプテリンのプロラクチンおよび成長ホルモン分泌に及ぼす効果

島根医科大学第一内科

○ 村上宜男、越村邦夫、
加藤 讓

【4】 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症 (10:50~12:00) 座長 斉藤寿一

4、本邦における家族性中枢性尿崩症の遺伝子異常検索のまとめ

名古屋大学第一内科

○ 長崎 弘、関谷佳代、
石崎誠二、村瀬孝司、
大磯ユタカ

5、下垂体副腎系の障害にみられるバソプレッシン依存性水利尿不全：患者およびモデル動物におけるアクアポリン-2の解析

自治医科大学内分泌代謝科

○ 斎藤孝子、石川三衛、
斉藤寿一

6、脳内浸透圧受容体についての検討

東北大学第二内科

古川市立病院内科

○太田昌宏、森 建文、
佐畑貴之、伊藤貞嘉、
木村時久、太田耕造

7、当院におけるSIADHの検討

古川市立病院内科

東北大学第二内科

○太田耕造、木村時久
太田昌宏

8、SIADHモデルにおける水代謝異常の検討と生体の適応機構の解析

名古屋大学第一内科

○村瀬孝司、長崎 弘、
大磯ユタカ

===== 昼休み ===== (12:00~13:00) 事務連絡会議 =====

【5】 一般事務連絡 (13:00~13:10)

【6】 ゴナドトロピン分泌異常症 (13:10~14:35)

座長 青野敏博

9、本邦のKallmann症候群におけるKAL1遺伝子解析

大阪大学臨床検査診断学

奈良県立医科大学第三内科

○巽 圭太、泉 由紀子、
網野信行
細川彰子、岡本新悟

10、小児期における性腺機能低下症の診断

国立小児科病院内分泌代謝部・内分泌代謝科

○田中敏章、佐藤直子、
勝又規行、堀川玲子、
田苗綾子

1 1、摂食調節因子とゴナドトロピン分泌異常

徳島大学産婦人科

○ 田村貴央、清川麻知子、
岡田典子、上村浩一、
漆川敬治、苛原 稔、
青野敏博

1 2、FSH-GnRHパルス療法による排卵障害の治療成績

徳島大学産婦人科

○ 苛原 稔、松崎利也、
山田正代、牛越賢治郎、
福持光男、安井敏之、
青野敏博

1 3、Pituitary incidentalomaの臨床・組織学的特徴—症候性非機能性腺腫との対比—

日本医科大学脳神経外科

東海大学病態診断系病理

○ 山王なほ子、大山健一
田原重志、寺本 明
長村義之

1 4、非機能性腺腫における転写因子Ptx 1及びNeuro D1の局在について：特にゴナドトロピン陽性例における検討

東海大学病態診断系病理学

日本医科大学脳神経外科

○ 長村義之、黒谷玲子、
梶原 宏、伊東良子
大山健一、田原重志、
山王なほ子、寺本 明

【7】下垂体ホルモン複合欠損症（14：35～15：35）

座長 橋本浩三

1 5、自己免疫性視床下部下垂体炎における抗GH及び抗ACTH抗体の検討

高知医科大学第二内科

○ 高尾俊弘、七宮和歌子、
橋本浩三

16、自己免疫性視床下部下垂体炎患者血清中の抗下垂体抗体に関する検討

鳥根医科大学第一内科

○西木正照、村上宜男、
加藤 讓

17、ヒト下垂体および下垂体腺腫における転写因子PROP-1遺伝子の発現について

京都大学臨床病態検査学
同 臨床病態医科学

○島津 章
中村嘉夫、白井 健、
中尾一和

18、小児のGHDの診断の世界的コンセンサス

国立小児病院

○田中敏章

【8】全国疫学調査の解析 (15:35~15:55)

座長 大磯ユタカ

19、昨年度全国疫学調査のまとめと次年度全国疫学調査の予定

東京医科歯科大学疫学
名古屋大学第一内科
鳥根医科大学第一内科
名古屋大学予防医学
京都大学保健管理センター
順天堂大学衛生工学

○横山徹爾、田中平三
横井 寿、大磯ユタカ
村上宜男、加藤 讓
玉腰暁子
川村 孝
稲葉 裕

【9】閉会の辞 (15:55~16:00)

班長 加藤 讓

V. 総括研究記録

1. 研究の目的

本研究の目的は、対象とする利尿ホルモン（ADH）分泌異常症、下垂体機能異常症（機能亢進症、機能低下症を含む）、免疫機序や遺伝子異常に起因する間脳下垂体疾患の病態の解明、診断と治療の確立である。プロラクチン（PRL）、ゴナドトロピン、ADHの各ホルモンに特異的な問題と共通した複合的な問題とのいずれもが研究の対象である。

本年度はとくに以下の項目を目標とした。

- 1) 新しい診断法と治療法の確立。
- 2) 免疫機序や遺伝子異常による下垂体ホルモン複合分泌異常症の病態の解明。
- 3) 新しい診断や治療に結びつく可能性のある病態の基礎的究明。
- 4) 家族性中枢性尿崩症、Kallmann症候群、自己免疫性下垂体炎に関する3次疫学調査の解析。
- 5) 次期疫学調査の準備。

2. 研究方法

下記のように研究を分担し総括した。

加藤 讓・間脳下垂体機能障害の疫学、病態、診断、治療について（総括）

斉藤寿一・尿崩症の病態と新しい診断法の確立

寺本 明・難治性プロラクチン産生下垂体腺腫の発生、増殖と受容体、転写因子

青野敏博・ゴナドトロピン分泌異常症の病態

大磯ユタカ・家族性中枢性尿崩症の分子生物学的解析と疫学的調査

橋本浩三・下垂体自己免疫異常と抗下垂体抗体

木村時久・中枢性尿崩症の病態と鑑別診断

田中敏章・ゴナドトロピン分泌異常症の診断

長村義之・下垂体腫瘍の転写因子について

島津 章・下垂体腫瘍における受容体の発現と機能解析および血管免疫異常

巽 圭太・下垂体ホルモン欠損症の病因遺伝子と病態に関する研究

千原和夫・プロラクチン遺伝子発現機構と病態

宮崎康二・プロラクチン産生細胞における細胞内情報伝達系の解析

横山徹爾・成人下垂体前機能低下症の疫学と病態

村上宜男・間脳下垂体機能障害の疫学的解析

3. 研究結果と考察

主要な研究成果は以下のとおりである。

1) プロラクチン分泌異常症

PRL産生腫瘍細胞におけるD₂受容体を介さないドーパミンの作用機序を検討し、GH₃細胞においてプロモクリプチン(BC)によるアポトーシス誘導機構にp38MAPキナーゼ活性化反応が関与すること、P44/42MAPキナーゼ活性化因子はp38MAPキナーゼ活性化反応の抑制を介してアポトーシス誘導を阻害することが明らかにされた。

PRL遺伝子発現機構の解析中に新たに発見された転写因子mPOUによるPRL遺伝子発現増幅作用に関する検討を加え、mPOUはPRL遺伝子の近位エンハンサー領域にあるPit-1結合DNAエレメント、1Pおよび3Pに特異的に結合すること、mPOUのPRLレポーター遺伝子をCos細胞に発現させると、mPOUはPit-1存在下にPRL遺伝子発現を増幅させることが明らかにされた。mPOUmRNAはラットやヒト下垂体に存在するが確認されたが、mPOUの生理的な意義やPRL産生腺腫における病態解明は今後の課題である。

ラット下垂体前葉細胞のNO産生はE₂、GRHおよびLHRHの調整を受けること、NO合成酵素(NOS)の補酵素、テトラヒドロビオプテリン(6R-BH₄)はNO産生を介してPRL分泌に抑制的に作用し、GH分泌に対しては異なる機序で促進的に作用することが示された。

2) ゴナドトロピン分泌異常症

Kallmann症候群の家族例および孤発例を対象に、本邦におけるKAL遺伝子の変異の頻度と臨床像を検討し、男性家族例1家系でイントロン6のスプライス変異を、孤発例でコドン419から始まる欠失を発見した。本邦のKallmann症候群でのKAL1遺伝子異常の頻度は13%で、外国の症例とほぼ同頻度であった。また、コドン48の多型症は100%に、コドン534と611の多型症は38%に認められた。

小児期の男子中枢性性腺機能低下症の診断におけるHCGテストとLHRHテストの有用性について検討した。HCGテストでテストステロンの頂値が50ng/dl以下の低反応は中枢性性腺機能低下症の可能性が高いこと、LHRHテストでは中枢性性腺機能低下症はLH値が全例で低反応を示すが、思春期遅発症は5例中4例は正常反応を示すことが明らかにされた。男子中枢性性腺機能低下症の診断において、LHRHテストのLH頂値は診断的価値が高く、HCGテストのテストステロン低反応とLHRHテストのLH頂値との組み合わせは診断の精度を上げると考えられる。

摂食促進物質オレキシンのGnRH分泌に対する作用をラットを用いた動物実験に

より検討し、オレキシンはGnRH分泌を抑制し、その作用はオレキシンAがオレキシンBよりも強力であること、作用経路にはオレキシンAでは β -エンドルフィンが関与するが、オレキシンBでは関与が少ないことが示された。オレキシンは性機能を障害する可能性が示唆される。

排卵誘発療法として広く用いられているゴナドトロピン療法は高い臨床成績を示すが、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発生率が30%、多胎妊娠が20%と副作用の発生率が高いことが問題視される。新しく開発されたFSH-GnRHパルス療法は、視床下部性排卵障害およびPCOSの症例のいずれにおいても、従来のゴナドトロピン療法と比較して、排卵率や妊娠率などの効果に差がなく、副作用であるOHSSと多胎妊娠の発生は明らかに抑制され（単一卵胞発育率80%）、治療日数も変わらず、コンプライアンスの低下はないと考えられた。従って、FSH-GnRH療法はゴナドトロピン療法の副作用を軽減する投与方法として有用と考えられる。

CTやMRI検査で偶然発見される下垂体腺腫pituitary incidentaloma(PI)の特徴を、症候性非機能性腺腫(NF)と比較しながら検討した。両者に年齢と性別の分布には差がなく、内分泌機能障害の頻度はPIで75%、NFで81%、両者ともにLH、FSH、ACTH、TSHの分泌低下が認められた。腫瘍組織のゴナドトロピン関連サブユニットの発現率はPIで65.0%とNFで57.6%であった。MIB-1抗体を用いた細胞増殖能も認められた。従って、pituitary incidentalomaは、非機能性腺腫と同様に、潜在的にゴナドトロピン分泌能を有する腫瘍であることが明らかにされた。

非機能性下垂体腺腫における転写因子Ptx1およびNeuroD1の局在について、とくにゴナドトロピン陽性例において検討した。NeuroD1RNAの発現は、ACTH産生腫瘍と非機能性腺腫で認められた。腫瘍の免疫染色による検討でもACTH産生細胞や非機能性腺腫に特異的にNeuroD1蛋白の存在を認めた。Ptx1はゴナドトロピン産生腺腫の機能発現に、NeuroD1はACTH産生腺腫やゴナドトロピン産生腺腫の機能分化に関与する可能性が示唆される。

3) 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症

ADH (AVP) 分泌異常症の中で、欠乏状態である尿崩症と過剰状態である ADH 分泌異常症候群 (SIADH) について、臨床的および基礎的領域で以下のような成果が得られた。

疫学調査によって発見された家族性中枢性尿崩症の9家系について、臨床的特徴に検討を加えるとともに、協力が得られた2家系の遺伝子を解析した。今回発見された遺伝子異常はシグナルペプチドC末端のA(-1)Tは世界で8例目、本邦で2例目であり、ニューロフィジンdel E47は世界で5例目、本邦では2例目で本邦でもこの2か所に集積