

票において蛍光抗体法によるラット下垂体抗体は6例中3例で陽性であったが、今回の検討結果とは必ずしも一致しなかった。抗ヒト下垂体自己抗体陽性を認めたリンパ球性下垂体炎患者5例のうち、プレドニゾロン投与前後に検討し得た2例では、プレドニゾロン投与後に68、49kDの陽性バンドの減弱を認め、長期間の病歴を有する1例では68kDの陽性バンドの減弱を認めた。

【考察】

今回、われわれはヒト下垂体膜分画を抗原とするウエスタンブロッティング法を用いて、自己免疫性視床下部下垂体炎患者血清中の抗ヒト下垂体自己抗体の検出頻度と疾患特異性について検討した。リンパ球性下垂体炎患者13例中5例の血清でヒト下垂体膜抗原に対して反応性を示したが、リンパ球性漏斗神経葉炎患者12例中1例のみ陽性、ACTH単独欠損症患者4例では全例陰性であった。したがってヒト下垂体膜分画を用いた場合には低頻度ながらリンパ球性下垂体炎に疾患特異性の高いことが示唆される。Crockらはヒト下垂体組織を用いてヒト下垂体細胞質抗原に対する抗体がリンパ球性下垂体炎患者血清中に70%の高頻度に存在することを示した²⁾が、他の自己免疫疾患や健常人においても陽性を示すことから疾患特異性は低いと考えられる。さらに蛍光抗体法によるラット下垂体抗体の結果も一致しなかった。このことは、以前にも報告したように¹⁾、抗下垂体自己抗体の種特異性に由来するものと考えられる。

プレドニゾロン投与前後の血清を用いて検討し得た2例でプレドニゾロン投与後に68、49kDの陽性バンドの減弱を認めた。長期間の病歴を有する1例でも68kDの陽性バンドが病初期に比較して減弱した。また、今回の検討で抗ヒト下垂体自己抗体が陽性を示したリンパ球性下垂体炎患者13例中5例はいずれも発症5年以内の血清であった。したがって治療経過や病状経過中に抗ヒト下垂体自己抗体価は変化する可能性が示唆された。

【まとめ】

ヒト下垂体膜分画を抗原とするウエスタンブロッティング法を用いて自己免疫性視床下部下垂体炎患者における血清中抗下垂体抗体について検討した。68、49、43kDのヒト下垂体膜抗原に対する抗体はリンパ球性下垂体炎患者13例中5例に認められたが、リンパ球性漏斗神経葉炎とACTH単独欠損症における陽性率は極めて低率であった。また、プレドニゾロン投与後や発症後長期間経過した症例では、抗体価の減弱を認めた。以上の成績から、ヒト下垂体膜抗原に対する抗体はリンパ球性下垂体炎に疾患特異性が高く、治療経過や病状経過により抗体価が減弱する可能性が示唆された。本法は本疾患における抗下垂体抗体の検出に有用と考えられる。

【文献】

1. 加藤 讓、村上宜男、西木正照. 抗ヒト下垂体抗体の検査法についての基礎的検討. 厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害研究班 平成10年度総括研究事業報告書 151-153, 1999.
2. Crock PA: Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. J Clin Endocrinol Metab

83:609-618, 1998.

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

分担研究者 島津 章 (京都大学医学研究科臨床病態検査学)
研究協力者 中村嘉夫 (同 臨床病態医科学)
臼井 健 (国立京都病院臨床研究部)
中尾一和 (京都大学医学研究科臨床病態医科学)

【背景】

下垂体ホルモン産生細胞の増殖分化に多くの転写因子群の密接な関与が明らかにされてきた。1992年、Tatsumi ら¹⁾により先天性 TSH、GH、PRL 複合欠損症患者の責任遺伝子が POU1F1 (Pit-1) であることが初めて報告された。1996年、Somson ら²⁾により小人症モデル Ames マウスの責任遺伝子として Prophet of Pit 1 (Prop-1) がクローニングされた。Prop-1は Paired-like ホメオドメイン転写因子であり、Pit-1 遺伝子のエンハンサーとして働き、その遺伝子発現を調節をしていると考えられている。Prop-1遺伝子変異がヒトにおいても家族性下垂体ホルモン複合欠損症の原因となることも明らかになってきた^{3,6)}。本研究では、ヒトにおける Prop-1 の機能と病態との関連を明らかにするため、ヒトProp-1 cDNA の単離をおこない、正常成人下垂体および種々の下垂体腺腫におけるProp-1 遺伝子の発現と変異について検討した⁷⁾。

【対象と方法】

1) Prop-1 cDNA の単離と転写活性化領域の解析

マウス Prop-1 のアミノ酸配列を基に設計した degenerate primer を用いて、ヒト下垂体 cDNA を鋳型にして PCR をおこない、得られた PDR 産物を TA クローニングによりプラスミドに組み込み、Prop-1 のホモログと考えられるクローンを得た。この核酸配列を元に、5', 3' RACE 法にて全 coding 領域の構造を決定した。

PCR によりヒト Prop-1 の N 端領域、ホメオ領域、C 端領域を増幅し発現ベクターに組み込み CV-1 細胞に導入することで、GAL4 の DNA 結合領域とのキメラ蛋白を発現するようにした。同時に GAL4 の結合領域をプロモーター上にもつレポーター遺伝子を導入し、*luciferase assay* により転写活性化能を解析した。

2) Prop-1 遺伝子発現の解析と変異の検索

正常下垂体、その他のヒト組織の poly (A) RNA 1 ないし 2 μ g をホルムアルデヒドを含むアガロースゲルで電気泳動をおこない、フィルターに転写した後、Prop-1 cDNA あるいは G3PDH cDNA を ³²P-dCTP にてラベルしたものをプローブとしてハイブリダイゼーションをおこなった。

各種下垂体腺腫の手術時に得られた組織から mRNA を抽出し cDNA を合成してこれを

鋳型として PCR をおこなった。GH 産生腺腫においてジギトニン標識 Prop-1 cDNA プロローベと GH cDNA プロローベを用い In situ ハイブリダイゼーション法により mRNA の細胞局在を検索した。下垂体腺腫の cDNA を鋳型として Prop-1 cDNA を増幅し、その全 coding 領域の塩基配列をオートシクエンサー (ABI) を用いて決定した。

【結果】

得られたヒト Prop-1 cDNA の構造を図1に示した。既報では、142番目のアミノ酸が Ala であるが、今回解析したクローンでは Thr であった。ヒト Prop-1 cDNA の核酸配列はマウスと約78%の相同性を示した。特にホメオ領域では90%以上の高い相同性であった。転写活性化領域は、C 端領域においてのみ認められた。142番目のアミノ酸の置換は、転写活性化能に影響を与えなかった。

ノザンプロットによる解析では、Prop-1 mRNA は下垂体においてのみ発現を認めたが、他の組織では発現していなかった。各種の下垂体腺腫において RT-PCR 法により Prop-1 mRNA の発現を検討した。検索した全例において PROP1 遺伝子の発現を認めた。In situ ハイブリダイゼーション法により GH 産生下垂体腺腫において Prop-1 mRNA と GH mRNA の共存が認められ、下垂体腺腫細胞における PROP1 遺伝子の発現を確認した。増幅した Prop-1 cDNA を用いて直接シークエンス法により塩基配列を決定したところ、表1に示すように、14例中7例においてのべ10箇所種々の変異を認めた。いずれもサイレントでありアミノ酸置換をとまなうような変異はなかった。検索した28アレルのうち7アレルにおいて142番目のアミノ酸は Thr であり21アレルは Ala であった。

【考察】

今回、独自にヒト Prop-1 cDNA の単離に成功した。142番目のアミノ酸置換が認められたが、解析から遺伝子多型と考えられた。マウスにおいては Prop-1 遺伝子の発現は胎生期にはほぼ限局していると報告²⁾されているが、ヒトにおいては正常成人下垂体および種々の下垂体腺腫において発現がみられた⁷⁾。さらに、今回 Pit-1 遺伝子の発現が認められなかった ACTH 産生腺腫や非機能性腺腫においても Prop-1 遺伝子の発現をみとめた。このことから、Prop-1 が Pit-1 の転写因子としてのみならず、他の機能も有している可能性を示唆している。

Prop-1 遺伝子異常にとまなう家族性下垂体ホルモン複合欠損症^{3,6)}では、TSH、GH、PRL 以外にゴナドトロピンの分泌障害、時として ACTH の分泌不全が合併する。このことから Prop-1 が下垂体の発生過程において早期の細胞分化に寄与している可能性も考えられる。ACTH 分泌不全は晩期になり認められる例もあり、Prop-1 遺伝子異常が一次的原因ではなく他の下垂体ホルモン異常による二次性の可能性もある。本邦例での Prop-1 遺伝子異常の解析では、先天性 TSH、GH、PRL、ゴナドトロピン複合欠損症の家族発症例における R53delA (巽ら)、TSH、GH、PRL、ゴナドトロピンに加え ACTH の分泌不全を伴った家族性下垂体ホルモン複合欠損症における R112X (片上ら) が明らかにされている。

下垂体腺腫において Prop-1 が oncogene として機能しているか否かについて検討するた

め、これらの腫瘍における Prop-1 cDNA の塩基配列を直接シーケンス法により解析した。しかし、種々のサイレント変異を認めたのみで、アミノ酸置換をとまなうような変異はなかった。Prop-1 が下垂体腺腫発生に関わっている可能性は低いと考えられた。

【まとめ】

ヒトにおいてProp-1 遺伝子は成人で発現し、下垂体の多様な機能を担っている可能性がある。Prop-1 遺伝子の変異が下垂体腺腫に関わる可能性は低い。

【文献】

1. Tatsumi T, Miyai K, Notomi T, et al: Nat Genet. 1: 56-58, 1992.
2. Somson MW, Wu W, Dansen JS, et al: Nature. 384: 327-333, 1996.
3. Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, et al: Nat Genet. 18: 147-149, 1998.
4. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, et al: J Clin endocrinol Metab. 83: 2601-2604, 1998.
5. Cogan JD, Wu W, Phillips III JA, et al: J Clin Endocrinol Metab. 83: 3346-3349, 1998.
6. 巽 圭太、網野信行、菊池 清、井上 忍：厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調
研究班 平成10年度総括研究事業報告書、157-161, 1999.
7. Nakamura Y, Usui T, Mizuta H, et al: J Clin Endocrinol Metab. 84: 1414-1419, 1999.

図 1. ヒトおよびマウス Prop-1 cDNA の核酸配列の比較。下線部分はホメオ領域をしめす。

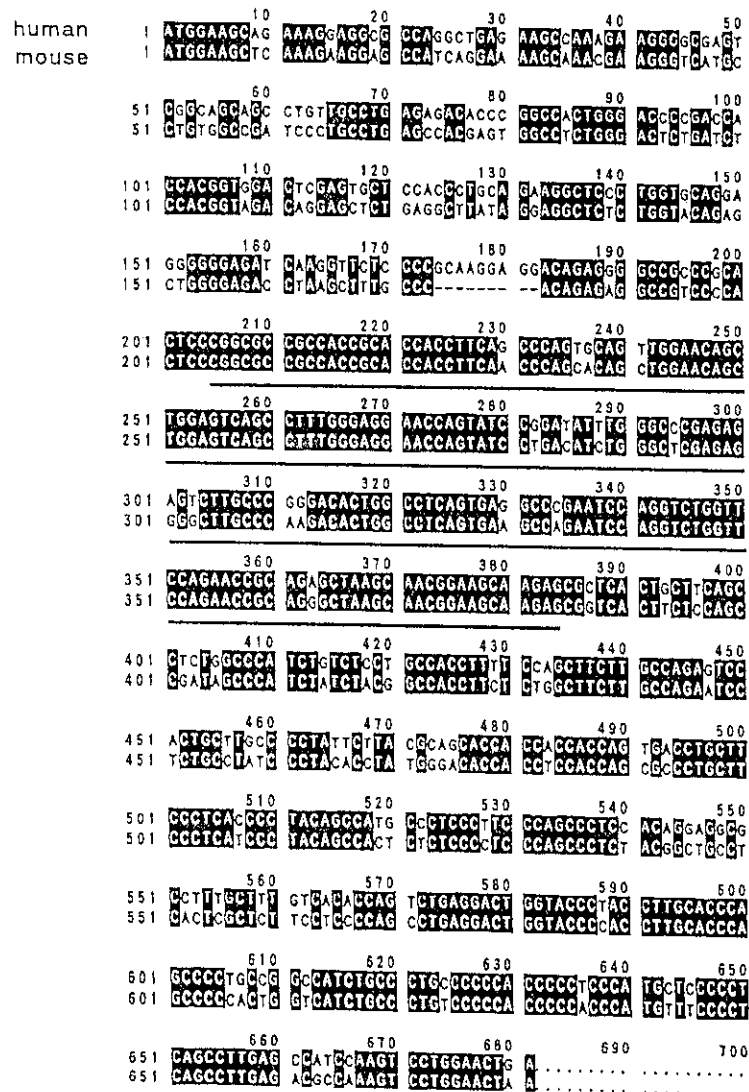


表 1. 下垂体腺腫におけるヒト PROP1 遺伝子の核酸変異

Case No.	Tumor type	Immunohistochemistry	Mutations (wild to mutant)	Codon 142
1	Somatotropinoma	GH	Codon 112 Arg (CGA to AGA)	GCC (Ala)/ACC (Thr)
2	Somatotropinoma	GH	Codon 112 Arg (CGA to AGA)	ACC (Thr)/ACC (Thr)
3	Somatotropinoma	GH	No mutation	ACC (Thr)/ACC (Thr)
4	Somatotropinoma	GH	Codon 112 Arg (CGA to AGA)	ACC (Thr)/ACC (Thr)
5	Somatotropinoma	GH	No mutation	GCC (Ala)/ACC (Thr)
6	Lactotropinoma	PRL	Codon 56 Phe (TTC to TTT) Codon 111 Ala (GCC to GCG) Codon 112 Arg (CGA to AGA)	ACC (Thr)/ACC (Thr)
7	Lactotropinoma	PRL	No mutation	GCC (Ala)/GCC (Ala)
8	Lactotropinoma	PRL	No mutation	GCC (Ala)/ACC (Thr)
9	Thyrotropinoma	TSH, GH, PRL	Codon 112 Arg (CGA to AGA)	ACC (Thr)/ACC (Thr)
10	Thyrotropinoma	TSH	Codon 9 Ala (GCT to GCC)	GCC (Ala)/ACC (Thr)
11	Corticotropinoma	ACTH	Codon 56 Phe (TTC to TTT) Codon 203 Ala (GCC to GCG)	ACC (Thr)/ACC (Thr)
12	Nonfunctionig adenoma	Negative	No mutation	GCC (Ala)/ACC (Thr)
13	Nonfunctionig adenoma	Negative	No mutation	ACC (Thr)/ACC (Thr)
14	Nonfunctionig adenoma	Negative	No mutation	ACC (Thr)/ACC (Thr)

【5】全国疫学調査の解析

「全国疫学調査の解析」座長のまとめ

大磯ユタカ (名古屋大学第一内科)

1996年度から発足した「厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(間脳下垂体班)」では加藤讓班長の指導のもと、視床下部・下垂体系の各種疾患の疫学調査を精力的に進めてきた。第一段階では、自己免疫性視床下部下垂体炎、Kallmann 症候群および家族性中枢性尿崩症の3疾患を対象として「特定疾患に関する疫学研究班(疫学班：大野良之班長)」と共同で全国疫学調査を実施し、新たな症例の掌握に全力をあげて行った結果、これら疾患の病態解析に大きな発展があったことは昨年度および本年度の報告書にその詳細が記載されている。第二段階としては「特定疾患治療研究事業未対象の疫学像を把握するための調査研究班」の全国調査に協力し、プロラクチン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH 分泌異常症の3病態に関する患者数の把握を行った。この調査の詳細は疫学班の今年度の報告書に掲載される予定であるが、年間受療患者数の推計値は例えばプロラクチン分泌過剰症が12,700人、下垂体性ゴナドトロピン産生腫瘍が400人、SIADH が1,800人となるなど、実態調査のデータベースとして貴重なものとなった。第三段階の疫学調査として、成人下垂体機能低下症を対象とした疫学調査を前回までと同様疫学班の協力のもと行うことが決定され、本年度はその準備を行い、次年度に実際の疫学調査を実施する計画となった。下垂体機能低下症として具体的には 1. ゴナドトロピン分泌低下症、2. プロラクチン分泌低下症、3. ACTH 分泌低下症、4. TSH 分泌低下症、5. GH 分泌低下症、6. ADH 分泌低下症の6種類の病態を対象疾患とし、本年度の準備としては特に調査時に提示する各々の疾患の判定基準の作成を主として行った。この判定基準は調査時のアンケート対象医師の参考資料となるだけでなく、間脳下垂体班が作成した各々の疾患の診断基準として活用できるものと考えられる。今後、一次調査、二次調査を順次進めていく予定であるが、調査の具体的進行方法等詳細については当初から疫学班の間脳下垂体班担当として活動されている東京医科歯科大学社会医学研究部門の横山、田中らが以下に報告されているため、それを参照していただきたい。

成人下垂体機能低下症の全国疫学調査実施計画

分担研究者	横山徹爾	(東京医科歯科大学難研疫学)
	田中平三	(同)
	横井 寿	(名古屋大学第一内科)
	大磯ユタカ	(同)
	村上宜男	(島根医科大学第一内科)
	加藤 讓	(同)
	玉腰暁子	(名古屋大学医学部予防医学)
	大野良之	(同)
	川村 孝	(京都大学保健管理センター)
	稲葉 裕	(順天堂大学衛生学)

【背景と目的】

わが国では昭和43年以来、間脳下垂体機能障害に関する疫学調査を実施してきており、近年では平成5年度に間脳下垂体機能障害調査研究班（入江実班長）のもとで、下垂体前葉機能低下症及び前葉ホルモン単独欠損症、末端肥大症及び下垂体性巨人症、甲状腺刺激ホルモン分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、クッシング症候群及び中枢性尿崩症の各疾患について全国疫学調査が行われ²⁾、また、平成10年度には、当班と特定疾患に関する疫学研究班（大野良之班長）との協力体制のもとで、家族性中枢性尿崩症、Kallmann 症候群、自己免疫性視床下部下垂体炎の3疾患について全国疫学調査を実施し、各疾患の年間受療者数の推計と、その臨床疫学的特性の分析を行った³⁾。さらに現在、特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班（大野良之班長）で実施されている全国疫学調査のうち、プロラクチン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症の調査も、診断基準作成等に関して当班と協力体制がとられている⁵⁾。

難病受療患者数と臨床疫学的特性は時代とともに変化して行くことが予想されるので、定期的に全国規模での調査を実施してその疫学的特徴を記述することは、絶対のニーズである。そこで今回さらに、成人下垂体機能低下症について、日本全国における受療患者数の推計と、臨床疫学像の把握・解明を目的として、特定疾患の疫学に関する研究班（稲葉裕班長）と協力して全国疫学調査を2001年に実施することを計画し、その準備を進めている。

【方法】

今回調査対象とする成人下垂体機能低下症は、視床下部下垂体の器質的疾患ならびに原疾患に対する手術や放射線照射の結果、一つ以上の下垂体前葉ホルモンの分泌が恒常的に

障害された疾患をいう。下垂体後葉ホルモンの分泌障害を合併する場合がある。調査対象患者の暦年齢は原則として18歳以上とする。なお、遺伝子異常や家族性のものは含めない。主要な器質的疾患としては、下垂体ならびにトルコ鞍上部腫瘍、分娩時の大量出血による Sheehan 症候群、外傷、炎症、細胞浸潤などがある。その他の成因として自己免疫異常や特発性が疑われるものを含む。但し、これらにおいては、CT や MRI 上の占拠性病変ならびに、壊死、炎症、肉芽形成、腫瘍などの病理組織学的所見の存在によって視床下部下垂体の器質的異常が証明されることが必要である。ゴナドトロピン(LH, FSH) 分泌低下症、プロラクチン(PRL) 分泌低下症、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH) 分泌低下症、甲状腺刺激ホルモン(TSH) 分泌低下症、成長ホルモン(GH) 分泌低下症、ADH 分泌低下症が含まれる。

調査対象科は、内科、脳外科、内分泌科、産婦人科、泌尿器科、老人科とし、全国の医療機関から病床規模別に層化無作為抽出法により選定する。調査は郵送法で第一次調査と第二次調査からなる(図1)。第一次調査は2001年1月に実施予定であり、前記の抽出科に依頼状、各疾患の診断基準、第一次調査票(葉書)を送付し、2000年1年間(2000年1月1日~12月31日)に、成人下垂体機能低下症で受療した全患者数(新患および再来患者数)の報告を依頼する。回答率を上げるため、指定の期限までに返送のない科には、再度報告の依頼を行う。第一次調査で「患者なし」と報告された科には、礼状を逐次送付し、「患者あり」と報告された科には、報告患者数に若干数を加えた枚数の第二次調査票を、第二次調査依頼状、診断基準、返信用切手付封筒と共に送付する。第二次調査票は、成人下垂体機能低下症の臨床疫学像を把握するために、調査内容を当班において十分検討し開発したものをを用いる。第二次調査票が記入返送されてきた科には、礼状を送付する。

これらの基礎資料をもとに、難病の疫学調査研究班サーベイランス分科会の提唱する方法⁶⁾を用いて患者数の推計を行う。また、第二次調査票をもとにして、各疾患の臨床疫学的特性について解析を行う。

【現在までの準備状況】

第一次調査、第二次調査で同封する「成人下垂体機能低下症の診断の手引き」の素案を作成し、その細部について確認を行っている。二次調査票も素案を作成し、細部を検討している。これには、患者の性別、年齢、家族歴等の基本情報、下垂体機能低下症の診断年月と推定発症年月、原疾患の診断と MRI 所見、原疾患に対する治療、ホルモン補償療法開始前の検査所見、ホルモン補償療法の有無、ホルモン製剤以外の服薬歴、最近の主要症候、就職状況、現症、一般検査所見、ホルモン基礎値、体成分組成、合併症と転帰等の調査項目がある。調査対象科の抽出は、調査実施の直前に行う予定である。

【謝辞】

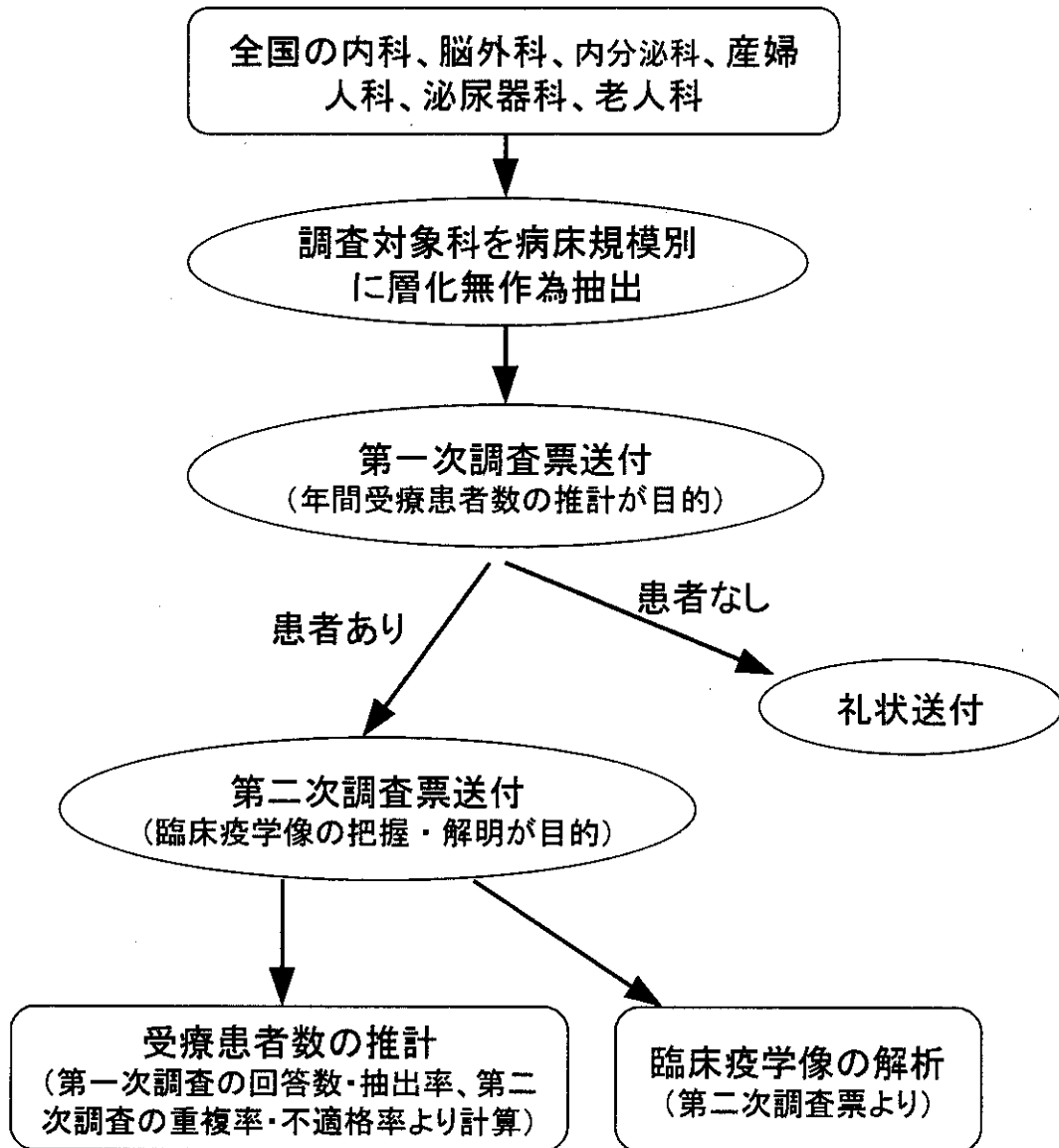
日常診療、教育、研究にご多忙中にもかかわらず、日頃より調査にご協力を賜っております全国の病院の先生方に深謝いたします。

【文献】

1. 入江實班長. 間脳下垂体機能障害疫学調査報告. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成5年度報告書, 237-322, 1994.
2. 横山徹爾、田中平三、稲垣朱実、他：間脳下垂体疾患の病態解析—1993年度全国調査の再解析—. 特定疾患に関する疫学研究班平成9年度研究業績集, 99-101, 1998.
3. 横山徹爾、田中平三、横井 寿、他：間脳下垂体機能障害3疾患の全国疫学調査. 特定疾患に関する疫学研究班平成10年度研究業績集, 167-171, 1999.
4. 横山徹爾、田中平三、横井 寿、他：間脳下垂体機能障害3疾患の全国疫学調査. 間脳下垂体機能障害調査研究班平成10年度研究業績集, 62-64, 1999.
5. 大野良之班長. 厚生省特定疾患治療研究事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班平成10年度研究業績集、1999.
6. 大野良之編. 難病の患者数と臨床疫学像のための全国疫学マニュアル、1994.

図1. 全国疫学調査の流れ

(厚生省特定疾患調査研究事業『特定疾患に関する疫学研究班』の標準的な全国疫学調査の протокол に準拠)



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）

I. 主症候

1. 成長障害があること
通常は、身体のみならず骨格もとれていて、身長は標準身長（注1）の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値（注2）の $-1.5 SD$ 以下であること。
2. 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。
3. 頭蓋内器質性疾患（注3）や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

II. 検査所見

以下の分泌刺激試験（注4）で下記の値が認められること。（注5）

インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間（グルカゴン負荷では180分間）にわたり、30分毎に測定した血清（漿）中成長ホルモン濃度の頂値が 10 ng/ml 以下であること。

III. 参考所見

1. あきらかな周産期障害がある。
2. 24時間あるいは夜間入眠後3～4時間にわたって20分毎に測定した血清（漿）成長ホルモン濃度の平均値が正常値に比べ低値である。または、腎機能が正常の場合で、2～3日間測定した24時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中成長ホルモン濃度が正常値に比べ低値である。
3. 血清（漿）IGF-I値や血清IGFBP-3値が正常値に比べ低値である。
4. 骨年齢（注6）が暦年齢の80%以下である。

[判定基準]

成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1) 主症候がI-1を満たし、かつIIの2種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
- 2) 主症候がI-2あるいは、I-1とI-3を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

- 1) 主症候がI-1またはI-2を満たし、かつIIIの参考所見の4項目のうち3項目以上を満たすもの。
- 2) 主症候がI-1を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつIIIの参考所見のうち2項目を満たすもの。
- 3) 主症候がI-1とI-3を満たし、かつIIIの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- (1) 主症候が I-1 を満たし、かつ II の 2 種以上の分泌刺激試験における頂値がすべて 5ng/ml 以下のもの。
- (2) 主症候が I-2 または、I-1 と I-3 を満たし、かつ II の 1 種類の分泌刺激試験における頂値が 5ng/ml 以下のもの。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

成長ホルモン分泌不全性低身長症の判定基準に適合するもので、うち「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」以外のもの。

注意事項

- (注 1) 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
 - (注 2) 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
 - (注 3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見（下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉）が認められ、それらにより視床下部一下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
 - (注 4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常 2 種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
 - (注 5) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。
 - ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ☆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 - ☆ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物（副腎皮質ホルモンなど）投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
 - ☆ 慢性的精神抑圧状態（愛情遮断症候群など）：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
 - ☆ 肥満：体重コントロール後に検査する。
 - (注 6) Tanner-Whitehouse-2(TW2)に基づいた日本人標準骨年齢を用いるのが望ましい。が、Greulich & Pyle法またはTW2原法でもよい。
- (附 1) 診断名は、93年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附 2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症（type IA, Ib, type IIなど）は、家族歴有り、早期からの著明な低身長（ $-3SD$ 以下）、GRH負荷試験を含むGH分泌刺激試験で、GH値の著明な低反応、血中IGF-I、IGFBP-3値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。
- (附 3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が10ng/mlを越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。

IX. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁 (最初-最後) 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Neurochem 72: 2565-2572 Effects of erythropoietin on neuronal activity.	1999年		K.Koshimura, <u>Y. Murakami</u> , M. Sohmiya, J. Tanaka, <u>Y. Kato</u>
Biomed Res (Tokyo) 20: 141-144 Effects of tetrahydrobiopterin on dopamine release from PC12 cells.	1999年		K. Koshimura, J. Yanaka, <u>Y. Murakami</u> , <u>Y. Kato</u>
J Neuroendocrinol 11: 451-456 Thyrotropin-releasing hormone stimulates nitric oxide release from GH ₃ cells.	1999年		M. Tsumori, <u>Y. Murakami</u> , K. Koshimura, <u>Y. Kato</u>
Endocrine J 46: 779-785, Endogenous nitric oxide inhibits growth hormone secretion through cyclic guanosine monophosphate-dependent mechanisms in GH ₃ cells.	1999年		M. Tsumori, <u>Y. Murakami</u> , K. Koshimura, <u>Y. Kato</u>
Endocrine J 46: 421-428 Analysis of urinary nitric oxide metabolites in healthy subjects.	1999年		S. Kurioka, K. Koshimura, M. Sugitani, <u>Y. Murakami</u> , M. Nishiki, <u>Y. Kato</u>
Biomed Res (Tokyo) 20: 57-59 Antihypertensive effect of insulin in the Zucker diabetic fatty (ZDF) rat, an animal model for non-insulin dependent diabetes mellitus with insulin resistance.	1999年		M. Kawaguchi, K.Koshimura, <u>Y. Murakami</u> , <u>Y. Kato</u>
Eur J Endocrinol 140: 341-349 Antihypertensive effect of insulin via nitric oxide production in the Zucker diabetic fatty rat, an animal model for non-insulin-dependent diabetes mellitus.	1999年		M. Kawaguchi, K. Koshimura, <u>Y. Murakami</u> , M. Tsumori, T. Gonda, <u>Y. Kato</u>

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは 雑誌名、巻号数、頁 (最初-最後) 論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Shimane J Med Sci 17: 9-13 Effects of insulin on nitric oxide production in cultured human endothelial cells.	1999年		M. Kawaguchi, K. Koshimura, <u>Y. Murakami</u> , M. Tsumori, <u>Y. Kato</u>
Clin Nephrol 52: 148-151 Renal expression of insulin-like growth factor-I in acute renal failure: a preliminary report.	1999年		M. Nishiki, <u>Y. Murakami</u> M. Kawaguchi, R. Hashimoto, T. Hatta, H. Otani, K. Kanatsu, H. Kajiwara, <u>R.Y. Osamura</u> , <u>Y. Kato</u>
Tohoku J Exp Med 187: 141-147 Age-related bone loss: relationship between age and regional bone mineral density.	1999年		K. Kamei, K. Aoyagi, T. Matsumoto, Y. Ishida K. Iwata, H. Kumano, <u>Y. Murakami</u> , <u>Y. Kato</u>
J Clin Endocrinol Metab 84: 317-322 Serum concentration of 20K human growth hormone (20K hGH) measured by a specific enzyme-linked immunosorbent assay. of 20K hGH.	1999年		T. Tsushima, <u>Y. Kato</u> , Y. Miyachi, <u>K. Chihara</u> , <u>A. Teramoto</u> , M. Irie, Y. Hashimoto, Study group
間脳下垂体腫瘍 IX: 172-174 生物学的に不活性なACTHの異常分泌を 示しクッシング徴候を欠いた下垂体腺腫 の1例	1999年 12月5日	医学の世界社	山根雄幸、村上宜男、 沖 隆、 <u>加藤 讓</u>
Am J Physiol 277: R427-R433 Lack of vasopressin-independent upregulation of AVP-2 gene expression in homozygous Brattleboro rats.	1999年		T. Saio, S. Ishikawa, <u>T. Saito</u> , et al.
J Clin Endocrinol Metab 84: 2235-2237 Urinary excretion of aquaporin-2 water channel	1999年		T. Saito, S. Ishikawa, T. Ito, H. Oda, <u>T. Saito</u> ,

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁 (最初-最後) 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
differentiates psychogenic polydipsia from central diabetes insipidus.			et al.
Hypertens Res 22: 173-180 Inhibition by transforming growth factor- β 1 of the cellular action of arginine vasopressin in cultured rat glomerular mesangial cells.	1999年		M. Higashiyama, S. Ishikawa, T. Saito, <u>T. Saito</u> , et al.
Am J Physiol 277: H515-H523 Failure of cdc2 promoter activation and G ₂ /M transition by ANG II and AVP in vascular smooth muscle cells.	1999年		N. Fujita, Y. Furukawa, <u>T. Saito</u> , et al.
臨床外科 54: 512-513 SIADH	1999年		<u>斉藤寿一</u>
ホルモンと臨床 42: 12-16 リンパ球性下垂体後葉炎.	1999年	医学の世界社	<u>斉藤寿一</u>
臨床病理47: 402-407 水代謝異常症における水チャネルアクアポリン-2の診断応用.	1999年	日本臨床病理学会	石川三衛、斎藤孝子、 <u>斉藤寿一</u>
Cell Tissue Research 298: 55-61 Expression of Ptx1 in the adult rat pituitary glands and pituitary cell lines: hormone-secreting cells and folliculo-stellate cells.	1999年		R. Kurotani, S. Tahara, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> , PL. Mellon, K. Inoue, S. Yoshimura, <u>R.Y. Osamura</u>
Endocrine Pathology 10: 73-83 Retinoid X receptors (RXRs) mRNA expression in human pituitary adenomas.	1999年		N. Sanno, A. Sugawara, S. Tahara, <u>R.Y. Osamura</u> , <u>A. Teramoto</u>
Cancer letter 144: 85-92 Analysis of the MEN1 gene in sporadic	1999年		K. Fukino, H. Kitamura, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> ,

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは 雑誌名、巻号数、頁 (最初-最後) 論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
pituitary adenomas from Japanese patients.			M. Emi
Pituitary 1: 269-272 PIT-1 positive α -subunit positive non- functioning human pituitary adenomas: A dedifferentiated a GH cell lineage?	1999年		<u>R.Y. Osamura</u> , S. Tahara, K. Komatsubara, Y. Ito, H. Kajiwara, R. Kurotani, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u>
Modern Pathology 12: 627-634 Expression of Rab3, a Ras-related GTP-binding protein, In human nontumorous pituitaries and pituitary adenomas.	1999年		S. Tahara, N. Sanno, <u>A. Teramoto</u> , <u>R.Y. Osamura</u>
Cancer letters 142: 43-47 Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic pituitary tumors.	1999年		C. Wenbin, A. Asai, <u>A. Teramoto</u> , N. Sanno, T. Kirino
Acta Neurochir (Wien) 141: 1009-1010 Subarachnoid haemorrhage and vasospasm due to pituitary apoplexy after pituitary function tests.	1999年		N. Sanno, Y. Ishii, M. Sugiyama, R. Takagi, Y. Node, <u>A. Teramoto</u>
Endocrine Journal 46 (Suppl): S81-84 Silent somatotroph adenoma, detected by catalyzed signal amplification and non- radioisotopic in situ hybridization.	1999年		A. Matsuno, N. Sanno, S. Tahara, <u>A. Teramoto</u> , <u>R.Y. Osamura</u> , H. Wada, M. Murakami, H. Tanaka, T. Nagashima
Neurosurgery 45: 914-918 Ectopic corticotroph adenoma In the cavernous sinus: case report.	1999年		N. Sanno, S. Tahara, Y. Yoshida, H. Onose, I. Wakabayashi, <u>A. Teramoto</u>
ホルモンと臨床 第47巻 臨時増刊号 間脳下垂体腫瘍 IX: 46-48 TSH産生下垂体腺腫15例の長期治療成績	1999年	医学の世界社	山王なほ子、 <u>寺本 明</u>

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名、巻号数、頁 (最初-最後) 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
ホルモンと臨床 第47巻 臨時増刊号 間脳下垂体腫瘍 IX: 80-83 下垂体腺腫に対する magnetization transfer contrast (MTC) 法を用いた初期臨床評価	1999年	医学の世界社	高木 亮、天野康雄、 <u>寺本 明</u> 、山王なほ子、 石原真木子、隈崎達夫
Endocrinology 140: 2018-2026 Heterozygous gsp mutation renders ion channels of human somatotroph adenoma cells unresponsive to growth hormone-releasing hormone.	1999年		J. Yasufuku-Takano, K. Takano, T. Takei, S. Hukumoto, <u>A. Teramoto</u> , K. Takakura, N. Yamashita, T. Fujita
J Neuroendocrinology 11: 337-341 Sensitive and proportional response of vasopressin heteronuclear RNA to changes in plasma osmolality.	1999年		H. Arima, K. Kondo, S. Kakiya, H. Nagasaki, H. Nagasaki, H. Yokoi, Y. Yambe, T. Murase, Y. Iwasaki, <u>Y. Oiso</u>
Life Sci 64: 1447-1453 Administration of oxytocin affects vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 gene expression in the rat.	1999年		Y. Terashima, K. Kondo <u>Y. Oiso</u>
Endocrinology 140: 344-349 Molecular mechanisms of the negative effect of insulin-like growth factor-I on growth hormone gene expression in MtT/S somatotroph cells.	1999年		A.Niiori-Onishi, Y. Iwasaki, N. Mutsuga, <u>Y. Oiso</u> , K. Inoue, H. Saito
Amer J Physiol (in press) Analysis of vasopressin system and water regulation in genetically polydipsic mice.			Y. Yambe, Y. Watanabe- Tomita, S. Kakiya, H. Yokoi, H. Nagasaki, H. Arima, T. Murase, H. Yuasa, K. Kondo, H. Yamashita, <u>Y. Oiso</u>
ホルモンと臨床 47: 1001-1009 最近話題となっている疾患	1999年	医学の世界社	<u>橋本浩三</u>