

誘導は ACTH 刺激後 30 分から 2 時間で観察される即時型の応答であった。

SIK の副腎皮質における役割を解明する目的で、SIK 高発現 Y-1 細胞を樹立し、ACTH 投与の有無とステロイドホルモン生合成酵素等の mRNA の発現量を検査した。その結果 SIK の高発現は CYP11A や StAR の mRNA の発現量を減少させた。特に StAR に関しては、SIK を高発現させた細胞では ACTH 処理後 2 時間の時点で StAR の誘導には影響しないが、12 時間後の遅延型誘導を阻害した。このことから SIK は ACTH によって即時に誘導され、その後の遅延型の応答を阻害する事が示唆された。

SIK の細胞内動態を解析する目的で SIK の C-末端に GFP (蛍光タンパク質) を融合させたタンパク質を発現するプラスミドを構築し、Y-1 細胞に導入し SIK の細胞内局在を検討した。ACTH 未処理の Y-1 細胞では SIK のシグナルは核と細胞質の両方に観察された。一方 ACTH で処理すると全ての蛍光シグナルが急速に細胞質に移っていることが観察された。このことから SIK は ACTH 刺激によって核から細胞質へ移行することが示唆された。

D. 考察および結論

高塩食で飼育したラットの副腎皮質に特

異的に誘導される遺伝子 (SIK) は ACTH/cAMP により早期に誘導され、その後に起こる ACTH/cAMP 反応経路 (特に遅延型応答) を阻害する。また、その阻害には SIK タンパク質の ACTH/cAMP 依存的核外移行現象が密接に相関する。これまで ACTH/cAMP による遅延型の応答は誘導に必要な新たなタンパク質因子の生合成に時間がかかるということと説明されて来たが、SIK による ACTH の遅延型誘導の阻害現象が観察されたことから、ACTH/cAMP の遅延型応答には誘導阻害因子等の存在とそれら因子からの誘導抑制解除も重要であることが示唆された。

E. 研究発表

1. 論文発表

Z. Wang, H. Takemori, S.K. Halder, Y. Nonaka, M. Okamoto
Cloning of a novel kinase (SIK) of the SNF1/AMPK family from high salt diet-treated rat adrenal. FEBS Lett (1999) vol. 453, 135-9

2. 学会発表

X. Lin, Z. Wang, H. Takemori, Y. Katoh, M. Okamoto
Induction of salt inducible kinase (SIK) by ACTH in adrenal cortex. Molecular Steroidogenesis (2000) pp279-280

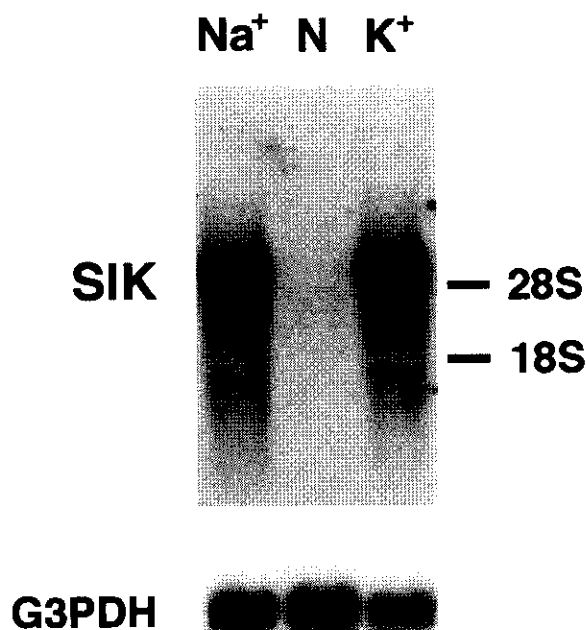


図1, 高塩食処理したラット副腎のSIK mRNAの誘導

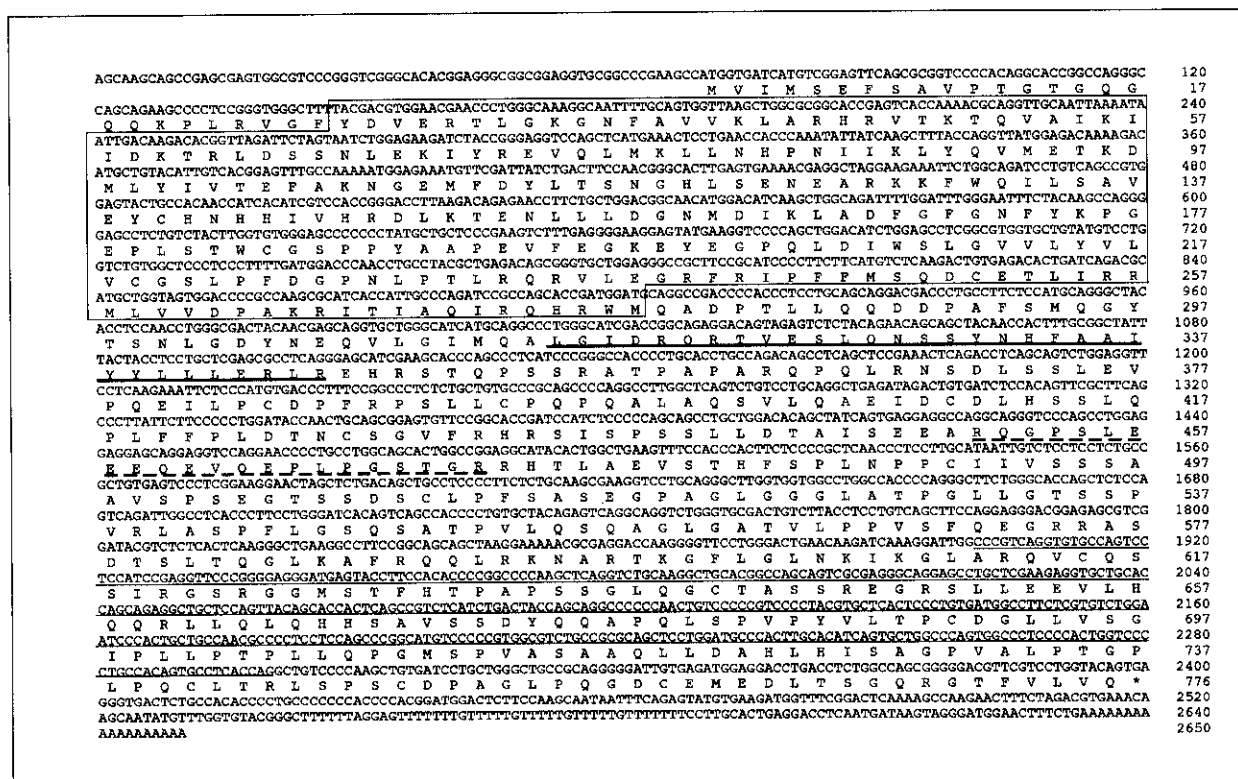


図2, SIK cDNAおよび予想されるタンパク構造。キナーゼドメイン（枠内）がN-末端に存在する。

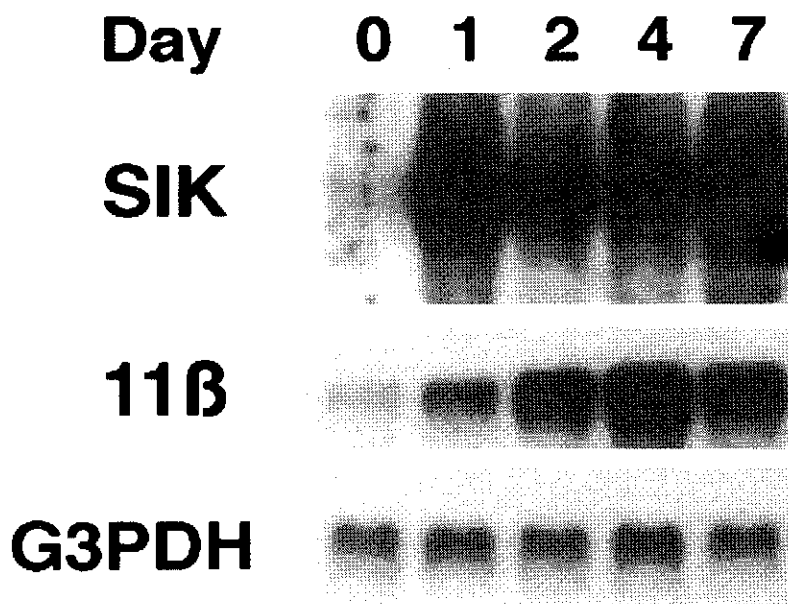


図3-1, ACTH処理したラット副腎のSIK mRNAの誘導

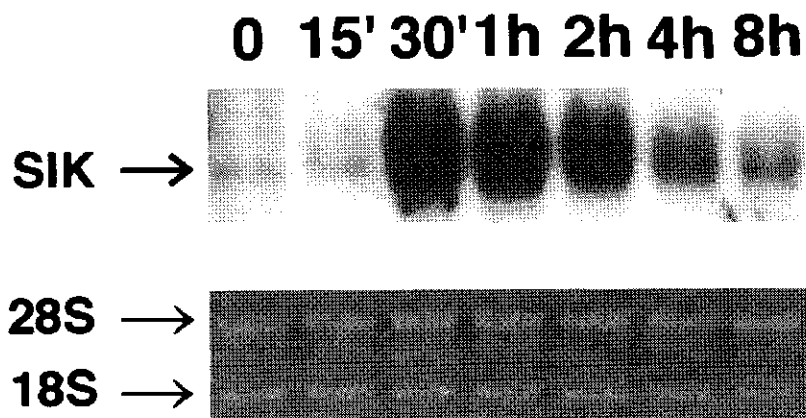


図3-2, ACTH処理したY-1細胞のSIK mRNAの誘導

副腎偶発腫瘍全国調査の概要

東邦大学医学部第一内科 宮地幸隆
薬師寺史厚
上芝 元

副腎に発生した腫瘍は十分に早期であれば臨床症状のない副腎偶発腫瘍として発見されるが、その時点で非機能性腫瘍か、自律的ホルモン産生腫瘍か悪性腫瘍か、あるいはその後各々に進展していくことが考えられる。自律的ホルモン産生腫瘍としては原発性アルドステロン症、Cushing症候群、preclinical Cushing症候群、褐色細胞腫などがあり、アルドステロン、コルチゾール、カテコールアミンの自律性のある過剰分泌が証明された時点で処置する必要がある。また副腎の悪性腫瘍は頻度は低いが極めて悪性なので診断が付き次第手術する。一方非機能性の副腎腫瘍の場合は生涯にわたり加療する必要がないことが多い。現時点では副腎偶発腫瘍においてその診断法、治療法など明確な診療指針は定まっておらず、ときに過度の診療がなされることがある。これらの問題を解決するためには、自律的ホルモン産生獲得機構や癌化の機序について基礎的な研究を続けるとともに、発見された副腎偶発腫瘍の機能的、画像的な変化をlongitudinalに長期的に疫学調査を行う必要がある。

今回全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の計1014病院に、平成11年12月に初回の調査票（別表）を送付し、数年にわたる持続的な調査を開始した。平成12年1月31日現在367医療機関（36.2%）より2032例の副腎偶発腫瘍の報告があった。詳細については後日報告する。また一般人口における副腎偶発腫瘍の頻度を算出することも大変重要と思われるので、人間ドックから発見される副腎偶発腫瘍の頻度を調査した。平成11年の1年間に人間ドックでの腹部超音波検査で発見される副腎偶発腫瘍は26344例中6例で、約4500人に1人であった（東京、新赤坂クリニック 松木隆央先生）。

今後疫学調査の集計を行い、さらに長期的に疫学調査を続け副腎偶発腫瘍の予後を検討し、的確な診療指針の確立を目標にする。疫学調査にあたりご協力いただいた先生方に深く感謝致します。

副腎偶発腫調査個人票

<p>患者番号 事務用使用No () 貴院院名 (科) () () (科)</p> <p>所在地 _____ 都道府県 _____ 郡市区 _____ 町村 _____</p> <p>TEL () () - () - ()</p> <p>貴院カルテ番号 _____</p> <p>主治医氏名 _____ 先生 _____</p> <p>記載年月日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日</p>	<p>患者氏名イニシャル (姓) _____ (名) _____ 性 1 男 2 女 年齢 (診断時) _____ 歳</p> <p>患者現住所 _____</p> <p>初診日 _____ 都道府県 _____ 西暦 年 月 日</p> <p>推定発病年月 _____ 西暦 年 月 _____</p> <p>受診状況 (過去1年) (主に入院 2主に通院 3入院と通院)</p> <p>家族歴 近親婚 (1あり 2なし 3不明) 家族内発生 (1あり 2なし 3不明)</p>
<p>A 診断 (○をつけてください)</p> <p>1) 副腎皮質腫瘍 1 腫瘍 1 ホルモン産生なし 2 アルドステロン 3 コルチゾール 4 アンドロゲン 5 エストロゲン産生 6 その他 () びまん性過形成 結節性過形成 線様過形成 癌</p> <p>2) その他の副腎腫瘍 骨髄腫 神経鞘腫 過剰腫 奇形腫 黄色腫 アミロイドーシス 嚢腫 血腫 肉芽腫 その他 ()</p>	<p>3) 副腎髄質腫瘍 褐色細胞腫 神経節神経腫 神経節芽腫 その他 ()</p> <p>4) 悪性腫瘍転移 乳癌 肺癌 リンパ腫 白血病 その他 ()</p> <p>5) 嚢腫瘍 腎臓 脾臓 膵臓 リンパ節 血管 その他 ()</p> <p>6) その他 ()</p>
<p>B 発見の契機</p> <p>1) 無症状 (ドック検査など) 2) 高血圧の精査 3) 糖尿病の精査 4) 腹部症状の精査 5) 腰痛の精査 6) 尿路系症状の精査 7) その他 ()</p>	<p>C 診断方法 1)超音波 2)CT 3)MRI 4)その他 ()</p> <p>診断日 _____ 西暦 年 月 日</p> <p>D 症状 1) なし 2) あり ()</p>
<p>E 検査所見 (診断時)</p> <p>一般検査 血圧 (1正常 2高値 3低値 4未実施) () / () mmHg</p> <p>1) 白血球 (1正常 2高値 3低値 4未実施) () / μl</p> <p>2) 好酸球 (1正常 2高値 3低値 4未実施) () %</p> <p>3) 血清カリウム (1正常 2高値 3低値 4未実施) () mEq/l</p> <p>4) 尿糖 (1あり 2なし 3未実施)</p> <p>内分泌検査 1) 血中コルチゾール (1正常 2高値 3低値 4未実施) () μg/dl</p> <p>2) コルチゾール日内変動 (1正常 2消失 3未実施)</p> <p>3) 尿中17-OHCS (1正常 2高値 3低値 4未実施) () mg/日</p> <p>4) 尿中17-KS (1正常 2高値 3低値 4未実施) () mg/日</p> <p>5) 血中ACTH (1正常 2高値 3低値 4未実施) () pg/ml</p> <p>デキサメサゾン抑制試験 6) Overnight (1mg) コルチゾール (1抑制あり 2抑制なし 3未実施) () () μg/dl</p> <p>7) 2mg 負荷前 17OHCS () () mg/日 1日目 () () mg/日 2日目 () () mg/日</p> <p>17OHCS (1抑制あり 2抑制なし 3未実施)</p> <p>8) 8mg 負荷前 17OHCS () () mg/日 1日目 () () mg/日 2日目 () () mg/日</p> <p>17OHCS (1抑制あり 2抑制なし 3未実施)</p> <p>9) その他の方法 ()</p> <p>10) CRH試験 1) CRH100 μg iv 2) その他の方法 () 負荷前 負荷後 負荷前 ACTH () () pg/ml 15分 () () pg/ml 30分 () () pg/ml 60分 () () pg/ml 90分 () () pg/ml 120分 () () pg/ml</p> <p>ACTH (1正常 2過剰反応 3無反応 4未実施)</p> <p>負荷前 コルチゾール () () μg/dl 15分 () () μg/dl 30分 () () μg/dl 60分 () () μg/dl 90分 () () μg/dl 120分 () () μg/dl</p> <p>コルチゾール (1正常 2過剰反応 3無反応 4未実施)</p>	<p>11) DHEA (1正常 2高値 3低値 4未実施) () ng/ml</p> <p>12) DHEA-S (1正常 2高値 3低値 4未実施) () ng/ml</p> <p>13) アルドステロン (1正常 2高値 3低値 4未実施) () pg/ml</p> <p>14) レニン活性 (1正常 2高値 3低値 4未実施) () ng/ml/h</p> <p>15) 血中アドレナリン (1正常 2高値 3低値 4未実施) () ng/ml</p> <p>16) 尿中アドレナリン (1正常 2高値 3低値 4未実施) () μg/日</p> <p>17) 血中ノルアドレナリン (1正常 2高値 3低値 4未実施) () ng/ml</p> <p>18) 尿中ノルアドレナリン (1正常 2高値 3低値 4未実施) () μg/日</p> <p>F 形態学的検査 1) 副腎超音波 (1正常 2異常 3未実施) 2) 副腎CT (1正常 2異常 3未実施) 3) 副腎MRI (1正常 2異常 3未実施) 4) 副腎シンチグラム 131Iアドステロール (1正常 2異常 3未実施) 131IIMBG (1正常 2異常 3未実施) その他 () (1正常 2異常 3未実施) 5) 副腎血管造影 () (1正常 2異常 3未実施) 副腎静脈サンプリング結果など ()</p>
<p>G 病理所見 副腎 右 (1正常 2線腫 3癌 4結節性過形成 5その他 6未実施) 大きさ() μm () \times () \times () μm</p> <p>副腎 左 (1正常 2線腫 3癌 4結節性過形成 5その他 6未実施) 大きさ() μm () \times () \times () μm</p> <p>その他病理所見 ()</p>	<p>H 治療 1) 経過観察 2) 副腎摘除術 1両側全摘 2片摘 3その他 () 手術日 西暦 年 月 日 (1治療2経快3無効4再発)</p> <p>3) その他 ()</p>
<p>I 経過</p> <p>1) 副腎腫瘍の大きさ (単位mm) (超音波、CT、MRI) () \times () \times () 1年目 () \times () \times () 2年目 () \times () \times () 3年目 () \times () \times () () 年目 () \times () \times () mm</p> <p>2) 画像の変化 腫瘍の辺縁(整、不整) (整、不) (整、不) (整、不) (整、不) (整、不) 腫瘍の内部(均一、不均一) (均、不) (均、不) (均、不) (均、不) (均、不) 腫瘍の信号(高、等、低) (高、等、低) (高、等、低) (高、等、低) (高、等、低) (高、等、低) 増強時の信号増強(有、無) (有、無) (有、無) (有、無) (有、無) (有、無) その他 () () () () () ()</p> <p>3) ホルモン産生能 コルチゾール (μg/dl) () () () () () ACTH (pg/ml) () () () () () アルドステロン (pg/ml) () () () () () レニン活性 (ng/ml/h) () () () () () DHEA (ng/ml) () () () () () DHEA-S (ng/ml) () () () () () 血中アドレナリン (ng/ml) () () () () () 尿中アドレナリン (μg/日) () () () () () 血中ノルアドレナリン (ng/ml) () () () () () 尿中ノルアドレナリン (μg/日) () () () () () その他 () () () () ()</p> <p>() に血中ホルモン値を記入してください</p>	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
p300 mediates functional synergism between AF-1 and AF-2 of estrogen receptor α and β by interacting directly with the N-terminal A/B domains. J. Biol. Chem.	2000(in press)		Kobayashi, Y., Kitamoto, T., Masuhiro, Y., Watanabe, M., Kase, T., Metzger, D., Yanagisawa, J., <u>Kato, S.</u>
2Characterization of transactivational property and coactivator mediation of rat mineralocorticoid receptor AF-1. Mol. Endocrinol.	2000(in press).		Fuse, H., Kitagawa, H., <u>Kato, S.</u>
Involvement of nuclear receptor coactivator SRC-1 in estrogen-dependent cell growth of MCF-7 cells. Biochem. Biophys. Res. Commun.	2000 (in press)		Tai, H., Kubota, N., <u>Kato, S.</u>
Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology	2000 (in press)		Kinuta, K., Tanaka, H., Moriwake, T., Aya, K., <u>Kato, S.</u> , Seino, Y.
FGF10 is essential for the limb and lung formation. Nature Genetics, 21, 138-141	1999		Sekine, K., Ohuchi, H., Fujiwara, M., Yamasaki, M., Yoshizawa, T., Sato, T., Yagishita, N., Matsui, D., Koga, Y., Itoh, N., <u>Kato, S.</u>
Selective interaction of vitamin D receptor with transcriptional coactivators by a vitamin D analog. Mol. Cell. Biol., 19, 1049-1055	1999		Takeyama, K., Masuhiro, Y., Fuse, H., Endoh, H., Murayama, A., Kitanaka, S., Suzawa, M., Yanagisawa, J., <u>Kato, S.</u>
Purification and identification of p68 RNA helicase acting as a transcriptional coactivator specific for the activation function 1 of human estrogen receptor a. Mol. Cell. Biol., 19, 5363-5372	1999		Endoh, H., Maruyama, K., Masuhiro, Y., Kobayashi, Y., Goto, M., Tai, H., Yanagisawa, J., Metzger, D., Hashimoto, S., <u>Kato, S.</u>
Convergence of TGF β and vitamin D signaling pathways on SMAD proteins acting as common transcriptional co-activators. Science, 283, 1317-1321	1999		Yanagisawa, J., Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Suzawa, M., Toriyabe, T., Kashiwagi, K., Watanabe, M., Kawabata, M., Miyazono, K., <u>Kato, S.</u>
Positive and negative modulation of vitamin D receptor function by transforming growth factor- β signaling through Smad proteins. J. Biol. Chem., 274, 12971-12974	1999		Yanagi, Y., Suzawa, M., Kawabata, M., Miyazono, K., Yanagisawa, J., <u>Kato, S.</u>
FGF-FGFR signaling in vertebrate organogenesis. Cell. Mol. Biol., 45, 631-638	1999		<u>Kato, S.</u> , Sekine, K.
No enzyme activity of 25-hydroxyvitamin D ₃ 1 α -hydroxylase gene product in pseudovitamin D-deficiency rickets including that with mild clinical manifestation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 84, 4111-4117	1999		Kitanaka, S., Murayama, A., Sakaki, T., Inoue, K., Seino, Y., Fukumoto, S., Shima, M., Yukizane, S., Takayanagi, M., Niimi, H., Takeyama, K., <u>Kato, S.</u>

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D ₃ 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 α , 25(OH) ₂ D ₃ in intact animals. <i>Endocrinology</i> , 140, 2224-2231	1999		Murayama, A., Takeyama, K., Kitanaka, S., Kodera, Y., Kawaguchi, Y., Hosoya, T., <u>Kato, S.</u> :
Extracellular matrix-associated bone morphogenetic proteins are essential for differentiation of murine osteoblastic cells in vitro. <i>Endocrinology</i> , 140, 2125-2133	1999		Suzawa, M., Takeuchi, Y., Fukumoto, S., <u>Kato, S.</u> , Ueno, Naoto, Miyazono, K., Matsumoto, T., Fujita, T.
Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: Studies using VDR knockout mice. <i>Endocrinology</i> , 140, 1005-1008	1999		Takeda, S., Yoshizawa, T., Nagai, Y., Yamato, H., Fukumoto, S., Sekine, K., <u>Kato, S.</u> , Matsumoto, T., Fujita, T.
Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D ₃ 1 α -hydroxylase coexpression with adrenodoxin and NADPH-adrenodoxin reductase in <i>Escherichia coli</i> . <i>Eur. J. Biochem.</i> , 265, 950-956	1999		Sawada, N., Sakaki, T., Kitanaka, S., Takeyama, K., <u>Kato, S.</u> , Inouye, K.
Enzymatic properties of mouse 25-hydroxyvitamin D ₃ 1 α -hydroxylase expressed in <i>Escherichia coli</i> . <i>Eur. J. Biochem.</i> , 259, 731-738	1999		Sakaki, T., Sawada, N., Takeyama, K., <u>Kato, S.</u> , Inouye, K.
In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. <i>J. Steroid Biochem. Mol. Biol.</i> , 69, 247-251	1999		<u>Kato, S.</u> , Takeyama, K., Kitanaka, S., Maruyama, A., Sekine, K., Yoshizawa, T.:
Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D ₃ 1 α -hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. <i>Mol. Cell. Endocrinol.</i> , 156, 7-12	1999		<u>Kato, S.</u>
A trans-acting enhancer modulates estrogen-mediated transcription of reporter genes in osteoblasts. <i>J. Bone Miner. Res.</i> , 14, 248-255	1999		Sasaki-Iwaoka, H., Maruyama, K., Endoh, H., Komori, T., <u>Kato, S.</u> , Kawashima, H.
Increased 9,13-di-cis-retinoic acid in rat hepatic fibrosis: implication for a potential link between retinoid loss and TGF- β mediated fibrogenesis in vivo. <i>J. Hepatol.</i> , 30, 1073-1080	1999		Okuno, M., Sato, T., Kitamoto, T., Imai, S., Kawada, N., Suzuki, Y., Yoshimura, H., Moriwaki, H., Onuki, K., Masushige, S., Muto, Y., Friedman, S. L., <u>Kato, S.</u> , Kojima, S.
Evidence for a potential role for HDL as an important source of cholesterol in human adrenocortical tumors via the CLA-1 pathway. <i>Endocr J.</i> ;46(1):27-34	1999		Imachi H, Murao K, Sayo Y, Hosokawa H, Sato M, Niimi M, Kobayashi S, Miyauchi A, Ishida T, Takahara J.
CD36 LIMPII analogous-1, a human homolog of the rodent scavenger receptor B1, provides the cholesterol ester for steroidogenesis in adrenocortical cells. <i>Metabolism.</i> ;48(5):627-30	1999		Imachi H, Murao K, Sato M, Hosokawa H, Ishida T, Takahara J.

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Direct association with thioredoxin allows redox regulation of the glucocorticoid receptor function. J. Biol. Chem., ;274(5): 3182-3188	1999		Yuichi Makino, Noritada Yoshikawa, Kensaku Okamoto, Kiichi Hirota, Junji Yodoi, Isao Makino, Hirotooshi Tanaka
Redox regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. J. Biol. Chem., 274(15):10363-10371.			Kensaku Okamoto, Hirotooshi Tanaka, Hidesato Ogawa, Yuichi Makino, Kazuhiko Umesono, Isao Makino.
Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. Kidney International, ;56:65-73	1999		Kunimasa Yan, Akihiko Kudo, Hiroshi hirano, Takashi Watanabe, Tetsuya Tasaka, Saeko Kataoka, Noriko Nakajima, Yukino Nishibori, Toru Shibata, Takao Kohsaka, Eiji Higashihara, Hirotooshi Tanaka, Hidehiro Watanabe, Toshihiko Nagasawa, Shouichi Awa.
The molecular mechanism for inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by Tripterygium wilfordii Hook F extract in human synovial cells. Inflammation Res. ;48:575-581	1999		Kotaro Maekawa, Noritada Yoshikawa, Jinhang Du, Shinichi Nishida, Hidero Kitasato, Kensaku Okamoto, Hirotooshi Tanaka, Yutaka Mizushima, Shinichi Kawai
Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1 α . Mol Cell Biol ;20(1):402-415	2000		Carrero P, Okamoto K, Coumailleau P, O'Brien S, Tanaka H, Poellinger L
Fra-2 positive autoregulatory loop triggered by MAP kinase and Fra-2 phosphorylation sites by MAP kinase. Cell Growth and Differentiation, 10: 333-342	1999		Murakami, M., Ui, M. and Iba, H.
Dose-dependent transduction of vesicular stomatitis virus G protein-pseudotyped retrovirus vector into human solid tumor cell lines and murine fibroblasts. Virology, 260: 109-115	1999		Arai, T., Takada, M., Ui, M. and Iba, H.
Retrovirus vectors designed for efficient transduction of cytotoxic or cytostatic genes. Gene Therapy, 6: 1670-1678	1999		Ui, M., Takada, M., Arai, T., Matsumoto, K., Yamada, K., Nakahata, T., Nishiwaki, T., Furukawa, Y., Tokino, T. Nakamura, Y. and Iba, H.
Gene transfer into chicken embryos by retrovirus vectors, Develop. Growth. Differ.,	in press		Iba, H.
Functional role of nuclear orphan receptor COUP-TF and corepressors in human adrenocortical adenomas. Molecular Steroidogenesis (edited by M.Okamoto, Y.Ishimura, H.Nawata) p.345-8	1999		H.Shibata, T.Ando, I.Kurihara, T.Suzuki, J.Lund, K.Morohashi, H.Sasano, K.Hayashi, M.Hayashi, M.Murai, I.Saito, T.Saruta.
Plasma aldosterone concentrations are not related to the degree of angiotensin converting enzyme inhibition in essential hypertensive patients. Hypertens. Res. 23:25-31	2000		A.Sato, Y.Suzuki, H.Shibata, T.Saruta.

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Sexual differences in relationships between birth weight or current body weight and blood pressure or cholesterol in young Japanese students. <i>Hyperntes. Res.</i> 22:169-172	1999		H.Kawabe, H.Shibata, H.Hirose, M.Tsujioaka, I.Saito, T.Saruta.
COUP-TFI, Ad4BP/SF-1および転写共役因子による CYP17遺伝子転写調節 ホルモンと臨床(増刊号)47:83-89	1999		柴田洋孝, 安藤 孝, 栗原 勲, 鈴木利彦, 林 晃一, 林松彦, 諸橋憲一郎, 齊藤郁夫, 猿田享男
デキサメサゾン投与ラットにおけるcoactivatorの組織特異的発現調節 ホルモンと臨床(増刊号)47:90-95	1999		栗原 勲, 柴田洋孝, 鈴木利彦, 安藤 孝, 林 晃一, 林松彦, 齊藤郁夫, 猿田享男
非機能性副腎皮質腺腫 ホルモンと臨床 14:161-170	1999		柴田洋孝, 猿田享男
病態にみる内分泌疾患の治療 アルドステロン症 医学と薬学 41:561-567	1999		柴田洋孝, 猿田享男
ステロイド使用中の副腎皮質機能評価法 日本医事新報 3922:107-108	1999		柴田洋孝, 齊藤郁夫
内分泌性高血圧-診断と治療 クッシング症候群 血圧 7:1-7	2000		柴田洋孝, 猿田享男
内分泌腫瘍と遺伝子異常-副腎 内分泌・糖尿病科 9:225-232	1999		柴田洋孝, 安藤 孝, 栗原 勲, 鈴木利彦, 猿田享男
IV-5 副腎疾患内科研修医マニュアル(編集 慶應義塾大学医学部内科学教室) p.631-647	1999		柴田洋孝
副腎皮質癌の診断:尿中ステロイドの分析を中心に 日本内分泌外科雑誌 16:171-176	1999		菊地栄次, 矢内原仁, 大東貴志, 中島 淳, 橘 政昭, 柴田洋孝, 猿田享男, 本間桂子, 村井 勝
Dehydroepiandrosterone suppresses the elevated hepatic glucose-6-phosphatase and fructose-1,6-bisphosphate activities in C57bl/Ksj-db/db mice comparison with troglitazone. <i>Diabetes</i> 48 1579-1585	1999		Kazutaka Aoki, Tatsuya Saito, Shinobu Satoh, Koji Mukasa, Mizuki Kaneshiro, Satsuki Kawasaki, Atsushi Okamura and Hisahiko Sekihara

論 文 名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. Lancet 353:40	1999		Lim PO et al
17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 expression in the human fetus The Journal of Clinical Endocrine Society 85:410-416	2000		Takeyama j, Suzuki T, Hirasawa G, Muramatsu Y, Nagura H, linuma K, Nakamura J, Kimura K, Yoshihama M, Harada N, Andersson S, Sasano H
LOH analyses of premalignant and malignant lesions of human breast: frequent LOH in 8p, 16q, and 17q in atypical ductal hyperplasia. Oncology Report 6:1277-80	1999		Amari M, Suzuki A, Moriya T, Yoshinaga K, Amano G, Sasano H, Ohuchi N, Satomi S, Horii A
Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. Fertility and Sterility 72:720-6	1999		Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, Sugiyama S, Uda T, Takaya R, Yajima A, Sasano H
Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD-2) in the developing human adrenal gland and human adrenal cortical carcinoma and adenoma. Molecular and Cellular Endocrinology 20:71-7	1999		Coulter CL, Smith RE, Stowasser M, Sasano H, Krozowski ZS, Gordon RD.
Induction of mineralocorticoid receptor by sodium butyrate in small intestinal (IEC6) and colonic (T84) epithelial cell lines. Digestive Disease and Science 44:1571-8	1999		Fukushima K, Sasaki I, Sato S, Sasano H, Krozowski Z, Matsuno S.
Topoisomerase II α expression in esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Research 19:1873-80	1999		Ohashi Y, Sasano H, Yamaki H, Shizawa S, Kikuchi A, Shineha R, Akaiishi T, Satomi S, Nagura H.
Cell cycle inhibitory protein p27 in esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Research 19:1843-8	1999		Ohashi Y, Sasano H, Yamaki H, Shizawa S, Shineha R, Akaiishi T, Satomi S, Nagura H.
Yolk sac tumor of the stomach with an adenocarcinomatous component: A case report with immunohistochemical analysis. Pathology International 18:49:557-562	1999		Suzuki T, Kimura N, Shizawa S, Yabuki N, Yamaki T, Sasano H, Nagura H.
Aromatase and sex steroid receptors in human vena cava. Endocrine Journal ;46:233-42	1999		Sasano H, Murakami H, Shizawa S, Satomi S, Nagura H, Harada N.
Lipoprotein lipase promoting agent, NO-1886, modulates adrenal functions: species difference in effects of NO-1886 on steroidogenesis. Steroids 64:453-9	1999		Shimono K, Tsutsumi K, Yaguchi H, Omura M, Sasano H, Nishikawa T.

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
A patient with preclinical Cushing's syndrome and excessive DHEA-S secretion having unilateral adrenal carcinoma and contralateral adenoma. <i>Endocrine Journal</i> 46:59-66	1999		Midorikawa S, Hashimoto S, Kuriki M, Katoh K, Watanabe T, Sasano H, Nishikawa T.
Urocortin in human placenta and maternal plasma. <i>Peptides</i> 20:205-9	1999		Watanabe F, Oki Y, Ozawa M, Masuzawa M, Iwabuchi M, Yoshimi T, Nishiguchi T, Iino K, Sasano H.
The type I and type II 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. <i>Journal of Steroid Biochemistry and Molecular and Biology</i> 69:391-401	1999		Krozowski Z, Li KX, Koyama K, Smith RE, Obeyesekere VR, Stein-Oakley A, Sasano H, Coulter C, Cole T, Sheppard KE.
Adrenomedullin in monocytes and macrophages: possible involvement of macrophage-derived adrenomedullin in atherogenesis. <i>Clinical Science</i> 97:247-251	1999		Nakayama M, Takahashi K, Murakami O, Murakami H, Sasano H, Shirato K, Shibahara S.
Coexpression of mineralocorticoid receptors and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 in human gastric mucosa. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 84:2568-73	1999		Kato K, Sasano H, Ohara S, Sekine H, Mochizuki S, Mune T, Yasuda K, Nagura H, Shimosegawa T, Toyota T, Krozowski Z.
Localized expression of aromatase in human vascular tissues. <i>Circulation Research</i> 11:84:1285-91	1999		Iharada N, Sasano H, Murakami H, Ohkuma T, Nagura H, Takagi Y.
Urocortin expression in the human central nervous system. <i>Clinical Endocrinology (Oxf)</i> 50:107-14	1999		Imo K, Sasano H, Oki Y, Andoh N, Shin RW, Kitamoto T, Takahashi K, Suzuki H, Tezuka F, Yoshimi T, Nagura H.
Oestrogen receptor α and β mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. <i>Mol Hum Reprod</i> 5:559-564	1999		Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T, Murakami T, Sasano H, Yajima A.
Apoptosis of human endometrium mediated by perforin and granzyme B of NK cells and cytotoxic T lymphocytes. <i>Tohoku Journal Experimental Medicine</i> 187:149-55	1999		Konno R, Igarashi T, Okamoto S, Sato S, Moriya T, Sasano H, Yajima A.
Virilizing adrenocortical adenoma: in vitro steroidogenesis, immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes, and gene expression of corticotropin receptor. <i>Surgery</i> 125:396-402	1999		Imai T, Tobinaga J, Morita-Matsuyama T, Kikumori T, Sasano H, Seo H, Funahashi H.
Virilizing ovarian dermoid cyst with peripheral steroid cells. A case study with immunohistochemical study of steroidogenesis. <i>International Journal of Gynecological Pathology</i> 18:174-7	1999		Boman F, Vantghem MC, Querleu D, Sasano H.

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor in human fetal development. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 84:1453-8	1999		Hirasawa G, Sasano H, Suzuki T, Takeyama J, Muramatsu Y, Fukushima K, Hiwatashi N, Toyota T, Nagura H, Krozowski ZS
Structural and functional abnormalities in the spleen of an ml/tz-F1 gene-disrupted mouse. Blood ;93:1586-94	1999		Morohashi K, Tsuboi-Asai H, Matsushita S, Suda M, Nakashima M, Sasano H, Hataba Y, Li CL, Fukata J, Irie J, Watanabe T, Nagura H, Li E.
Messenger ribonucleic acid in situ hybridization analysis of estrogen receptors α and β in human breast carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 84:781-5	1999		Sasano H, Suzuki T, Matsuzaki Y, Fukaya T, Endoh M, Nagura H, Kimura M.
環境ホルモンと疾患 仙台医師会報 ;420:3-6	1999		笹野公伸
EndocrinologyからIntracrinologyへ 最新医学 : 54:65-69	1999		笹野公伸、鈴木貴
液性内分泌学(Endocrinology)から細胞組織内分泌学(Intracrinology)へ 病理と臨床 :17:239	1999		笹野公伸、鈴木貴
内分泌細胞の鑑別染色法 グリメリウス法(銀親和性反応)月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて :185-186	1999		笹野公伸、金子智香、井上絃子
内分泌細胞の鑑別染色法 ゴモリのアルデヒド・フクシン染色(井上の変法)月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて :189-190	1999		笹野公伸、金子智香、井上絃子
内分泌細胞の鑑別染色法 五重染色法(井上の変法)月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて :193-194	1999		笹野公伸、金子智香、井上絃子
内分泌細胞の鑑別染色法 酵素抗体法 月刊 Medical Technology 別冊 新染色法のすべて : 195-196	1999		笹野公伸、鈴木貴、伊達文子
病理組織診断 からだの科学(増刊) がん検診	1999		笹野公伸

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
in situ hybridization 法の簡易法及び自動化 組織培養工学 ;25:41-48	1999		笹野公伸、鈴木貴
子宮体部類内膜癌と分化度 腫瘍鑑別診断アトラス子宮体部 ;71-82	1999		笹野公伸、並木恒夫
婦人科病理における細胞周期蛋白検索 病理と臨床 ;17: 817-822	1999		笹野公伸、伊藤潔
ステロイド合成に関与する転写制御因子:Ad4BPとCOUP-TF 病理と臨床 ;17:851-855	1999		鈴木貴、武山淳二、笹野公伸
糖質コルチコイドとアポトーシス 内分泌・糖尿病科 ;9:19-25	1999		笹野公伸、木村憲治、下瀬川徹
免疫組織化学:方法論-市販染色キットを用いた場合の注意点を中心として- 組織細胞化学 ;22-28	1999		笹野公伸、伊達文子
ヒト乳癌におけるエストロゲン受容体 α 、 β mRNA の発現と局在 ホルモンと臨床 (増刊) ;47:116-117	1999		笹野公伸、鈴木貴、深谷孝夫、松崎幸子、木村道夫
ヒト肺組織における11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2および corticosteroid receptor の局在 ホルモンと臨床 (増刊) ;47:186-187	1999		鈴木貴、鈴木聡、坪地宏嘉、平澤元、武山淳二、村松康成、小池加保児、立野紘雄、Zygmunt S Krozowski、笹野公伸
婦人科領域に発生する神経内分泌腫瘍 病理と臨床 ;17:1279-1282	1999		笹野公伸、鈴木貴、坂元和宏、森谷卓也
Serum Concentration of 20K Human Growth Hormone(20K hGH) Measured by a Specific Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. J Clin Endocrinol Metab 84(1): 317-322	1999		TOSHIO TSUSHIMA YUZURU KATOHI, YUKITAKA MIYACHI, KAZUO CHIHARA, AKIRA TERAMOTO, MINORU IRIE, YUSHIHIIDE HASHIMOTO, STUDY GROUP OF 20K hGH
ホルモン補充療法による高齢者のQOL向上の可能性. 内科 83: 364-366.	1999		宮地幸隆、清水雄介、上芝元

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
肥満高血圧症における副腎アンドロゲン, インスリンに対するアムロジピンの効果. 血圧 6: 167-169	1999		上芝元、坪井久美子、宮地幸隆
Cushing病. year note 1999 Informed Consent Access Manual p139-145,	1999		土田恭代、宮地幸隆
OSTEO-Anabolic Effects of Human Growth Hormone With 22k-and 20k Daltons on Human Osteoblast-Like Cells. Endocrine Journal 46:125-132,	1999		DA-SHEN WANG, KANJI SATO, HIROSHI DEMURA, YOSHIIHARU KATO, NAOKO MARUO, AND YUKITAKA MIYACHI
クッシング症候群. 新内科治療ガイド p1189-1193	1999	文光堂	宮地幸隆
ラグビー部合宿トレーニング時のMood State(POMS)と尿中ホルモンの関係. トレーニング科学 10:165-172	1999		佐藤真治、真田樹義、朽木勤、作山公一、宮地幸隆、江橋博
17-KS, 17-KS 2分画, 17-KS 3分画, 17-KS 7分画, ステロイド10分画, 17-KGS, 17-KGS 2分画, 検査項辞苑 第2版 大塚製薬 p469-475	1999		一城貴政、宮地幸隆
DHEA in children's growth and development. Health Promotion and Aging : The role of dehydroepiandrosterone(DHEA). Ed. Ronald R.watson, p.99-103,	1999	Harwood acadenic publishers, Amsterdam	Hajime Ueshiba, Yukitaka Miyachi
男性性腺機能低下症 medicina 36:1679-1681,	1999		宮地幸隆
性分化異常症 内科学 p1475-1486	1999	朝倉書店	宮地幸隆
Cushing病 CLINICAL NEUROSCIENCE 18:58-60,	2000		山本奈津子、宮地幸隆
高齢男性へのホルモン補充療法 日本醫事新報 (No.3946)p108-109	1999		宮地幸隆

論文名 (書名又は誌名(巻号数))	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
男性性腺機能異常症 内科学 pi215-1218	1999	文光堂	宮地幸隆
内分泌攪乱物質と内分泌疾患 BIO Clinica 15:108-113	2000		宮地幸隆、山本奈津子、一城貴政、馬目聖子
内分泌攪乱科学物質(いわゆる環境ホルモン)、日本内科学会雑誌、89(2),155-161	2000		宮地幸隆、一城貴政、山本奈津子
Structural and Functional Abnormalities in the Spleen of mFtz-F1 Gene Disrupted Mouse. Blood 93, 1586-1594.	1999		Morohashi, K., Tsuboi-Asai, H., Matsushita, S., Suda, M., Nakashima, M., Sasano, H., Hataba, Y., Li, C-L., Fukuta, J., Irie, J., Watanabe, T., Nagura, H., & Li, E.
Dax-1 as One of the Target Genes of Ad4BP/SF-1. Mol. Endocrinol., 13, 1267-1284.	1999		Kawabe, K., Shikayama, T., Tsuboi, H., Oka, S., Oba, K., Yanase, T., Nawata, H., & Morohashi, K.
The Role of Human MBF1 as a Transcriptional Coactivator. J. Biol. Chem. 274, 34196-34202.	1999		Kabe, Y., Goto, M., Shima, D., Imai, T., Wada, T., Morohashi, K., Shirakawa, M., Hirose, H., & Handa, H.
Sex Reversal Caused by Mus musculus domesticus Y Chromosomes Linked to Variant Expression of the Testis-Determining Gene Sry. Dev. Biol. 216, 182-194.	1999		Nagamine, C.M., Morohashi, K., Carlisle, C., & Chang, D.K.
Gonadal and Extragonadal Functions of Ad4BP/SF-1 -Developmental Aspects-. Trends in Endocrinol. Metab. 10, 169-173.	1999		Morohashi, K.
Cloning of a novel kinase (SIK) of the SNF1/AMPK family from high salt diet-treated rat adrenal. FEBS Lett vol. 453, 135-9	1999		Z. Wang, H. Takemori, S.K. Halder, Y. Nonaka, M. Okamoto

IV . 研 究 班 構 成 員 名 簿

研 究 班 構 成 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	宮地 幸隆	東邦大学医学部第一内科	教 授
分担研究者	藤枝 憲二	北海道大学医学部小児科	講 師
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所	教 授
	田中 廣壽	東京大学医科学研究所ウイルス疾患診療部	助 教授
	猿田 享男	慶應義塾大学医学部内科	教 授
	岡本 光弘	大阪大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学講座	教 授
	名和田 新	九州大学大学院医学系研究科病態制御内科学・第三内科	教 授
	諸橋 憲一郎	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所	教 授
研究協力者	笹野 公伸	東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理学講座 病理診断学分野	教 授
	藤田 敏郎	東京大学大学院医学系研究科内科	教 授
	伊庭 英夫	東京大学医科学研究所	教 授
	関原 久彦	横浜市立大学医学部第三内科	教 授
	宮森 勇	福井医科大学第三内科	教 授
	大関 武彦	浜松医科大学小児科	教 授
	安田 圭吾	岐阜大学医学部第三内科	教 授
	伊藤 裕	京都大学大学院医学研究科臨床病態医科学・第二内科	助 手
	奥山 明彦	大阪大学大学院医学系研究科 臓器制御外科学講座（泌尿器科学）	教 授
	高原 二郎	香川医科大学第一内科	教 授
	西川 哲男	横浜労災病院内科	部 長
	経理事務担当者	上芝 元	東邦大学医学部第一内科

編 集 後 記

本報告書は厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する研究班」における平成11年度の研究成果をまとめたものである。平成11年度から主任研究者も公募となり、研究事業に対する評価も厳しいものであったが、班員皆様の御協力にてよい成果を挙げる事ができた。ここに深く感謝すると共に皆様の今後の発展を念じます。

平成12年4月

副腎ホルモン産生異常に関する研究班
事務局 上芝 元

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)
副腎ホルモン産生異常に関する研究班
平成11年度研究報告書
平成12年4月10日 発行

発行 厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)
副腎ホルモン産生異常に関する研究班
〒143-0015 東京都大田区大森西 6-11-1
東邦大学医学部第一内科
電話 03-3762-4151