

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12年度総括研究事業報告書

主任研究者 加藤 讓

平成12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12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	17
2. 研究方法	17
3. 研究結果と考察	18
4. 結論	22
VI. 研究成果の概要	23
VII. 分担研究報告	
【1】 「抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症」座長のまとめ	29
自治医科大学内分泌代謝科	齊藤寿一
1. バソプレッシン (AVP) 依存性水利尿不全における AVP escape とアクアポリン-2 (AQP-2)	31
自治医科大学内分泌代謝科	石川三衛、齋藤孝子、 齊藤寿一
2. Clofibrate とADH 分泌	34
東北大学腎高血圧内分泌科	太田昌宏、伊藤貞嘉
古川市立病院	木村時久、太田耕造
3. デスマプレッシン錠剤による中枢性尿崩症治療に向けて	36

	名古屋大学第一内科	大磯ユタカ、吉田昌則、 石崎誠二、梶村益久、 村瀬孝司	
4.	SIADH モデルを用いた慢性低ナトリウム血症の病態解析と合併症の治療…… 名古屋大学第一内科	村瀬孝司、石崎誠二、 梶村益久、大磯ユタカ	41
【2】	「ゴナドトロピン分泌異常症」座長のまとめ ……………		47
	徳島大学医学部産科婦人科	青野敏博	
5.	無精子症を呈する先天性副腎過形成 …………… 国立京都病院内分泌代謝疾患センター 臨床研究部	島津 章、臼井 健、 田上哲也、葛谷英嗣	49
6.	成人発症の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症…………… 国立京都病院内分泌代謝疾患センター 臨床研究部	島津 章、臼井 健、 田上哲也、葛谷英嗣	54
7.	思春期早発症女児の性腺抑制療法後の性腺機能回復の評価 …………… 国立小児病院内分泌代謝科・内分泌代謝研究部	田中敏章、勝又規行、 堀川玲子	57
8.	ゴナドトロピン療法の副作用軽減を目的とした投与方法の工夫 …………… 徳島大学産科婦人科	青野敏博、苛原 稔、 桑原 章、山田正代、 牛越賢治郎、斎藤誠一郎、 松崎利也、井川 洋、 安井敏之、	62
【3】	「プロラクチン分泌異常症」座長のまとめ ……………		69
	日本医科大学脳神経外科	寺本 明	
9.	PRL 遺伝子発現増幅因子 mPOU の生理的病理的意義…………… 神戸大学保健学科 神戸大学第三内科	千原和夫、置村康彦、 黒木香恵、麓万里子、 岸本正彦、井口元三	71

1 0.	TRH 刺激による MAP キナーゼ活性化とプロラクチン、成長ホルモンの遺伝子発現の変化について	75
	島根医科大学産科婦人科 熊本大学第一薬理	宮崎康二、金崎春彦、 山本秀幸、福永浩司、 宮本英七
1 1.	ヒト下垂体腺腫における一酸化窒素合成に関する検討	80
	島根医科大学第一内科	加藤 讓、村上宜男、 越村邦夫
【4】	「下垂体ホルモン複合欠損症」座長のまとめ	87
	高知医科大学第二内科	橋本浩三
1 2.	Pit-1 の24番目のアミノ酸 Proline は CBP との interaction およびPit-1によって制御される遺伝子の cyclic AMP による発現増強に必須である	90
	神戸大学第三内科 神戸大学保健学科 兵庫県立看護大学	岸本正彦、井口元三、 麓万里子、飯田啓二、 千原和夫 置村康彦 加治秀介
1 3.	下垂体特異的遺伝子の構造解析	94
	大阪大学生態情報医学	巽 圭太、田中 進、 大久保公策、網野信行
1 4.	下垂体腺腫における GATA-2 の分子病理学的検討	99
	東海大学病態診断系病理学部門 日本医科大学脳神経外科	長村義之、黒谷玲子 梅岡克哉、大山健一、 田原重志、山王なほ子、 寺本 明
1 5.	尿崩症の発症 1 2 年後に下垂体機能低下症をきたし、下垂体前葉のリンパ球侵潤を認めた頭蓋咽頭腫の一例	102
	島根医科大学第一内科	村上宜男、栗岡聡一、 加藤 讓

1 6.	下垂体機能低下症患者血清ガンマグロブリンの ACTH, GH および prolactin 分泌に及ぼす影響	107
	高知医科大学第二内科	高尾俊弘、浅羽宏一、 七宮和歌子、橋本浩三
【5】	「全国疫学調査の解析」座長のまとめ	115
	名古屋大学第一内科	大磯ユタカ
1 7.	Pituitary incidentaloma の自然史 —自験例及び全国一次調査より—	116
	日本医科大学脳神経外科	寺本 明、山王直子、 田原重志、大山健一
1 8.	成人下垂体機能低下症の全国疫学調査	120
	東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学	横山徹爾、田中平三
	名古屋大学大学院研究科予防医学	玉腰暁子
	京都大学保健管理センター	川村 孝
	順天堂大学医学部衛生学	稲葉 裕
	島根医科大学第一内科学	村上宜男、加藤 讓
VIII.	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。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した。

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、前回に引き続いて当研究班の研究対象疾患は、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、複合的なホルモン分泌異常症を含めての4つを研究対象疾患とすることにした。分担研究者の数が従来の約三分の一に制限されたことから、全国的な実態調査を計画する上で困難な点が少なくない。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、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した。これらの疫学調査に際しては、多くの主治医や患者関係者の方々のご協力が得られた。分担研究者の方々の多大の努力によって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。2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各位に深く御礼申し上げますとともに、今後一層のご鞭撻を心からお願いする次第である。

平成13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: 0285-58-7355
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 国立京都病院臨床研究部 部長
〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町
1-1
TEL: 075-641-9161
FAX: 075-645-2781

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。

- 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12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。

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、ADH依存性に尿中に排泄されるアクアポリン2測定 of 診断的意義について検討する。ADH分泌過剰症と慢性低ナトリウム血症と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

下垂体機能を調節する新しい転写因子を含めて分子生物学的な精査に基づいて新分類を作成する。難治性の症例に対する新しい治療方法を検討する。成人下垂体前葉機能障害の概念の確立とQOL、骨代謝、脂肪代謝異常などの解析を進めて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

自己免疫性視床下部下垂体障害の病因に関与する血中ヒト下垂体抗体の特異的な測定法を開発し、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。複合的な視床下部下垂体障害に関与する遺伝子発現異常について検討する。

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12年 1月 7日 平成12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12年 7月13日 平成12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12年12月27日 平成12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13年 1月12日 平成12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13年 1月17日 厚生科学省より交付金入金
- 平成13年 4月10日 厚生科学省へ平成12年度報告書類一式提出予定

5、研究期間

平成12年 4月 1日 ～ 平成13年 3月31日

IV. 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12年度班会議

プログラム

- 日時：平成13年 1月 12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 15分（うち口演10分、質疑5分）です。
* プロジェクターは1台用意しております。
* 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】 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症 (10:05~11:05) 座長 齊藤寿一
1. バソプレッシン (AVP) 依存性水利尿不全における AVP escape とアクアポリン-2 (AQP-2)
自治医科大学内分泌代謝科 石川三衛、齋藤孝子、
齊藤寿一
 2. Clofibrate とADH 分泌
東北大学腎高血圧内分泌科 太田昌宏、伊藤貞嘉
古川市立病院 木村時久、太田耕造
 3. デスマプレッシン錠剤による中枢性尿崩症治療に向けて
名古屋大学第一内科 大磯ユタカ、吉田昌則、
石崎誠二、梶村益久、
村瀬孝司
 4. SIADH モデルを用いた慢性低ナトリウム血症の病態解析と合併症の治療
名古屋大学第一内科 村瀬孝司、石崎誠二、
梶村益久、大磯ユタカ
- 【4】 ギナドトロピン分泌異常症 (11:05~12:05) 座長 青野敏博
5. 無精子症、低ギナドトロピン血症を呈した先天性副腎過形成 (21-水酸化酵素欠損症) の1例
国立京都病院内分泌代謝疾患センター 臼井 健、島津 章、
臨床研究部 田上哲也、葛谷英嗣
 6. 成人発症の特発性低ギナドトロピン性性腺機能低下症について
国立京都病院内分泌代謝疾患センター 島津 章、臼井 健、
臨床研究部 田上哲也、葛谷英嗣
 7. 思春期早発症女児の性腺抑制療法後の性腺機能回復の評価
国立小児病院内分泌代謝科・内分泌代謝研究部 堀川玲子、勝又規行、
田中敏章

1 3. 下垂体特異的遺伝子の構造解析

大阪大学生態情報医学

巽 圭太、田中 進、
大久保公策、網野信行

1 4. 下垂体腺腫における GATA-2 の分子病理学的検討

東海大学病態診断系病理学部門

日本医科大学脳神経外科

長村義之、黒谷玲子
梅岡克哉、大山健一、
田原重志、山王なほ子、
寺本 明

1 5. 尿崩症の発症 1 2 年後に下垂体機能低下症をきたし、下垂体前葉のリンパ球浸潤を認めた頭蓋咽頭腫の一例

島根医科大学第一内科

村上宜男、栗岡聡一、
加藤 讓

1 6. 下垂体機能低下症患者血清ガンマグロブリンの ACTH, GH および prolactin 分泌に及ぼす影響

高知医科大学第二内科

高尾俊弘、浅羽宏一、
七宮和歌子、橋本浩三

【 8 】 全国疫学調査の解析 (15 : 20~15 : 50)

座長 大磯ユタカ

1 7. Pituitary incidentaloma の自然史 —自験例及び全国一次調査より—

日本医科大学脳神経外科

寺本 明、山王直子、
田原重志、大山健一

1 8. 成人下垂体機能低下症の全国疫学調査

東京医科歯科大学難治疾患研究所疫学

名古屋大学大学院研究科予防医学

京都大学保健管理センター

順天堂大学医学部衛生学

島根医科大学第一内科学

横山徹爾、田中平三
玉腰暁子
川村 孝
稲葉 裕
村上宜男、加藤 讓

【 9 】 閉会の辞 (15 : 50~15 : 55)

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の各々のホルモンに特異的な問題とこれらに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) 下垂体偶発腫瘍に関する1次疫学調査の解析。
- 5) 次期の成人下垂体機能低下症に関する疫学調査の準備。

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）

齊藤寿一・尿崩症の病態と新しい診断法の確立

寺本 明・難治性下垂体腺腫の病態と下垂体偶発腫瘍の疫学調査解析

青野敏博・ゴナドトロピン分泌異常症の病態と治療

大磯ユタカ・家族性中枢性尿崩症の分子生物学的解析

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

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遺伝子の発現は下垂体特異的転写因子Pit-1により促進される。ヒト下垂体ライブラリーからクローニングしたPOU蛋白の一つであるmPOUはPRL遺伝子のPit-1結合DNAエレメントに結合し、Pit-1及びc-AMP存在下にPRL遺伝子発現を増強させることを明らかにした。ヒトPRL産生腺腫の免疫染色ではmPOUの局在は細胞質にみられた。GH産生腺腫や非機能性腺腫でもmPOUの局在は同様に認められた。しかし、種々の細胞にoligoDNAを挿入し、N末端にflag蛋白をつけたmPOUを発現させた結果、mPOUの細胞内局在は細胞質と、核にみられる場合がいずれも存在することが明らかにした。

ラット下垂体前葉に認められ、ホルモン分泌に関与する脳型一酸化窒素合成酵素(bNOS)が、ヒト下垂体腺腫に認められるか否かについて検討した。免疫染色の結果、GH産生腺腫の一部にbNOS陽性を認めた。PRL産生腺腫では、bNOSは陰性、iNOSが陽性であった。腺腫細胞の培養液中のNO²⁻濃度を測定すると、非機能性腺腫やGH産生腺腫の一部では脱分極刺激によって培養液中NO²⁻は増加したが、PRL産生腺腫では影響を認めなかった。従って、ヒト下垂体腺腫細胞の多くはNOを遊離すること、GH産生ならびに非機能性腺腫の一部はbNOSを発現し、PRL産生腺腫ではiNOSの発現がみられることが明らかにされた。

ラット下垂体腫瘍由来のGH3細胞をモデル細胞として、TRHによるMAP (mitogen activated protein) キナーゼ活性化反応と、その役割について検討した。TRHはMAPキナーゼ活性化を介してPRL遺伝子発現を促進すること、TRH刺激によるGHmRNAの減少はMAPキナーゼのGHプロモーターへの直接的な作用でないことが示唆された。

2) ゴナドトロピン分泌異常症

男性性腺機能障害と低ゴナドトロピン血症を呈する症例の報告、思春期早発症の女兒におけるGnRHアゴニストによる性腺抑制療法後の性成熟状態の長期評価、排卵誘発法であるゴナドトロピン療法の副作用を軽減する投与法に関する研究が行われた。

無精子症と低ゴナドトロピン血症を呈する先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症)の1例、特発性男性不妊症および性機能障害を呈する成人発症の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の2例を報告した。前者ではCYP21遺伝子検索により、172番目のアミノ酸がアスパラギンからイソロイシンに変異するミスセンス変異を認め、先天性副腎過形成と診断された。ゴナドトロピン低値を示す無精子症の中に、

先天性副腎過形成による症例があることが明らかになった。成人発症型の特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症2例において、GnRH律動投与により男性性腺機能が回復したことから、成人発症型特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の治療が可能であることが示された。

GnRHアゴニストによる性腺抑制療法を行った思春期早発症の女児において、治療終了後における性成熟状態を長期にわたり検討した結果、11カ月から9年10カ月にわたり性腺抑制療法を施行した13症例では、治療終了後1~2年以内に月経が再来し、排卵は9例で認められた。性腺抑制療法後には比較的短期間で排卵性月経が出現すること、早朝尿による尿中ゴナドトロピンと性ステロイドホルモン値の測定が排卵性月経の検討に有用であることが示された。

無排卵症に対する排卵誘発法として有効性が高いゴナドトロピン療法は、多胎妊娠の増加や、卵巢過剰刺激症候群（OHSS）の発生頻度が高い副作用がある。これらの副作用を軽減する投与方法として、FSH低用量持続療法とFSH-GnRH律動療法を検討した。FSH低用量持続療法は、多胎妊娠やOHSSの発症を減少できるが、治療日数が長くコンプライアンスが低く、ハイリスク例では副作用予防効果が十分でなかった。一方、FSH-GnRH律動療法は副作用の頻度が低く、OHSSのハイリスク患者や長期間連日の通院が困難な症例に対しても有用であることが示された。

3) 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症

ADH分泌異常症候群(SIADH)については尿中アクアポリン2を指標とした病態解析と、治療過程における中枢神経系障害の発症機序について検討された。ADH分泌低下症である尿崩症の研究では経口的に投与できる尿崩症治療薬クロフィブレードの作用機序とデスマプレシン(DDAVP)錠剤の有用性について検討された。

SIADHについてADH依存性水チャネル、アクアポリン2(AQP2)を指標として臨床的および基礎的検討を行なった。健常人と低ナトリウム血症と水利尿不全のある患者について血漿ADH濃度、尿浸透圧および尿中AQP2排泄量を測定すると基礎値では血漿AVP濃度は両群で差を認めなかったが、尿中AQP2では患者群で健常者の3倍に達する高値を認めた。また急性水負荷試験では、負荷後も患者群では血漿ADH、尿浸透圧および尿中AQP2の何れも健常者群に比して高値に止まった。腎におけるADHの作用を臨床的に評価するには従来から尿浸透圧が使われて来たが、今回の検討成績では尿中AQP2が有用な生化学的指標となりうることを示された。ラットでDDAVPの持続皮下注入と液体食の投与で低ナトリウム血症を来した動物とDDAVP投与のみで液体食を投与しない血清ナトリウム正常ラットとを比較すると、低ナトリウム血症ラットでは負荷経過中に尿浸透圧はいったん上昇したが、その後は次第に

低下しAVPエスケープ状態となっていることが示された。この状態では低ナトリウム血症ラットでは腎のAQP2mRNA発現はDDAVP単独投与ラットに比較して低下していた。AVPのV2受容体は両群に差を認めず、AVPエスケープはAQP2の生合成抑制に由来していることが示唆された。

SIADHの低Na血症を高張食塩水投与により急速に矯正すると非可逆的中枢神経障害、橋中心髄鞘溶解を生じる。DDAVP皮下投与と液体食の投与によって作成した低Na血症モデルラットにおいて、一酸化窒素(NO)の産生を抑制するiNOS阻害薬を投与すると、急速な血清Na補正によっても脱髄性変化を伴う神経障害の発生が抑制された。血清Naの急速な是正による橋中心髄鞘溶解はNO産生によって助長され、iNOS阻害剤が発症阻止に有効であることが示唆される。

ADHの分泌低下によって生じる尿崩症は多尿や慢性の高Na血症を伴う。従来から尿崩症の治療に使われたクロフィブレードの抗利尿効果の発現機序について検討した。脳外科手術後の慢性高Na血症患者において、クロフィブレードの投与は高張食塩水負荷におけるAVP分泌域値を低下して正常化し、同時に高Na血症を改善させた。ラットで測定した尿中AVP排泄量はクロフィブレードの経口投与によって増加した。従って、尿崩症治療におけるクロフィブレードの抗利尿作用発現機序はAVP分泌域値の低下によるAVP分泌増加であることが明らかにされた。

外国ではDDAVPの経口製剤が汎用されているが、わが国での使用はDDAVPの点鼻またはスプレーに限定されている。正常人に水負荷後にDDAVP錠(100 μ g)を経口投与すると投与2時間後から4時間以上にわたって抗利尿効果が認められた。一方、DDAVP点鼻で治療している中枢性尿崩症患者29名にDDAVP錠使用の希望をアンケート調査したところ93%が使用を希望した。今後わが国でDDAVP錠剤の導入を検討すべきである。

4) 下垂体ホルモン複合欠損症

先天性下垂体ホルモン複合欠損症の原因や自己免疫性下垂体炎の抗原となりうる未知の下垂体特異的遺伝子の解析、機序不明であった変異Pit-1の解析、下垂体細胞の分化に関与するGATA-2の発現に関する検討、リンパ球性下垂体炎に於ける自己抗体の検討などが行われた。

Body Map法により下垂体に特異的に発現する未知の下垂体遺伝子と考えられる11種類について解析した。下垂体に特異的に発現するPi-b、Pi-cと、非特異的なPi-g、Pi-aが認められた。Pi-bは0.7kbであり、92と129アミノ酸の蛋白をコードし、40アミノ酸が細菌のプロテアーゼと40%一致したことより、自己免疫性下垂体炎の抗原とである可能性が示唆される。Pi-cは1.8kbに243アミノ酸の蛋白がコードされ、免疫グ