

4週齢の下垂体細胞が、極めて低い生理的血清レプチン濃度に強く反応したことより、レプチンはゴナドトロフを刺激し、思春期のGnRH分泌の開始に備えていることが示唆される。また、思春期には下垂体は、レプチンに対する反応のピークのその週数のレプチンの血中濃度へのシフトとともに、上昇したレプチン濃度により視床下部のGnRH放出が起こり月経周期が始まると考えられる。

【まとめ】

1. 思春期・性成熟期と同様に、思春期前の幼若な下垂体においてもレプチンはゴナドトロピンの基礎分泌、細胞内産生およびGnRH刺激による分泌を促進し、その促進作用はbell shape型を示した。
2. 6週齢(思春期)、8週齢(性成熟期)では、レプチンは血中濃度に一致する 10^{-10} Mで最も強く下垂体のゴナドトロピン分泌を促進するが、4週齢(思春期前)においては、4週齢のラットの血中レプチン濃度にはほぼ一致する 10^{-11} Mで最も強い促進作用を示した。

思春期前の幼若なラットにおいて、レプチンはその週数の生理的血中濃度で下垂体のゴナドトロピン産生を効率的に促進し、思春期発来に備えている可能性が示唆された。

【文献】

1. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S & McCann SM: Role of leptin in hypothalamic-pituitary function: Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 94: 1023-1028, 1997.
2. Aubert ML, Pierroz DD, Gruaz NM, d'Alleves V, Vuagnat BA, Sizonenko PC *et al.* : Metabolic control of sexual function and growth. Molecular and Cellular Endocrinology 140: 107-113, 1998.
3. Grumbach MM, Styne DM: Puberty ontogeny, neuro-endocrinology, physiology, and disorders. In :William textbook of endocrinology pp1139-1221 Wilson JD, Foster DM, Eds. Philadelphia: Saunders, 1992.
4. Kennedy GC: Body weight and intake as initiating factors for puberty in the rat. Journal of Physiology 166: 408, 1963 .
5. Frisch RE & Revelle R: Height and weight at menarche and hypothesis of critical body weights and adolescent events. Science 169: 397-39, 1970.
6. Ogura K, Irahara M, Kiyokawa M, Tezuka M, Matsuzaki T, Aono T *et al.* Effects of leptin on secretion of LH and FSH from primary cultured female rat pituitary cells. European Journal of Endocrinology 144: 653-658, 2001.
7. Meijs-Roelofs HM, Kramer P, Van Cappellen WA & Van Leeuwen EC. Effects of a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in late-juvenile female rat. Biology of Reproduction 43:

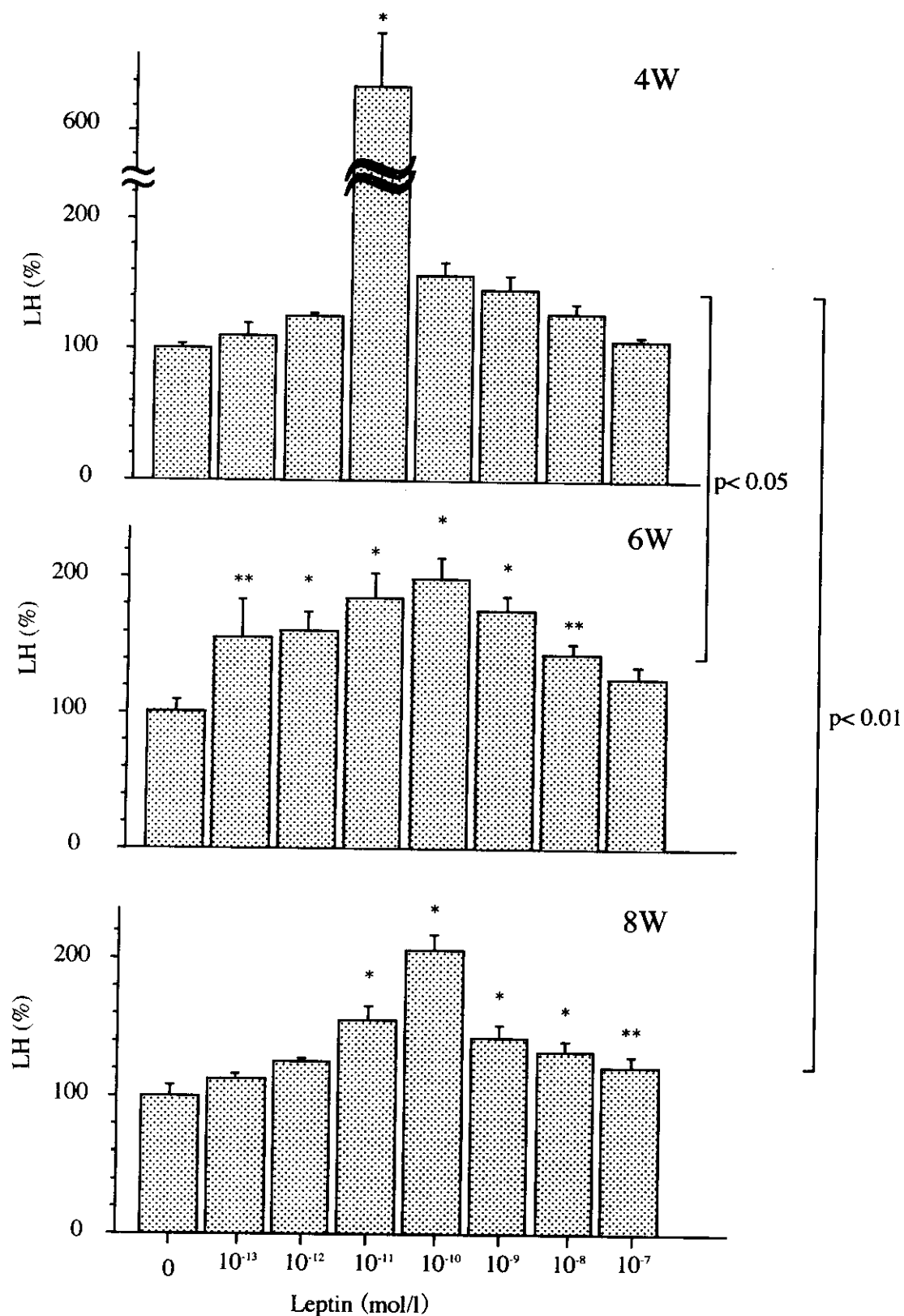


図1. LHの基礎分泌に対するレプチンの影響 * p < 0.01, ** p < 0.05

健常女児の乳房成熟の検討

分担研究者 田中敏章（国立小児病院内分泌代謝研究部）

研究協力者 今井敏子（東洋英和女学院小学部）

【背景】

我が国における女児の思春期は、欧米に比べて早いと報告されているが、初経年齢の比較をすると、約半年の違いである。しかしながら思春期早発症の診断基準は、欧米では8歳未満の二次性徴の発現と定義されているが、我が国では標準偏差が1.5歳と大きいため、7歳未満と1年の差が認められている。思春期早発症の診断に、健常小児の標準的な思春期の評価のデータが必要であるが、我が国における健常女児の思春期の乳房成熟の標準値は、横断的データより作成されており、縦断的データはいままで無かった。また、近年我が国における標準値はない。

今回東京の私立小学校において乳房成熟を縦断的に検討し、標準値を作成し、思春期早発症の診断基準の資料とした。また、思春期発来に影響を及ぼす臨床因子の検討を行った。

【対象および方法】

対象は、1989年から99年に小学校を卒業した女児864名にたいし、4月の健診の時に1名の養護教諭が乳房のTanner段階をチェックした。同時に身長・体重を測定した。解析には、そのうち測定値や生年月日の欠落がある32名を除いた832名のデータを用いた。

Tanner段階をそのまま評価すると、図1に示すように、6歳ですでに Tanner 2 が約10%存在し、累積頻度曲線はシグモイド曲線を描かない。これらの成績から、そのまま思春期が進行しないpremature thelarcheが存在することが明らかになった。premature thelarcheの場合には、Tanner 1に戻ってしまったり、そのままTanner 2で継続する。通常思春期が進行する場合には、Tanner 2の段階は1年以上続かない。そこでTanner 2を思春期が進行する最初の段階(思春期発来)としてとらえるため、Tanner 2が2年続いた場合や、Tanner 2の次の年がTanner 1になった場合は、最初のTanner 2をTanner 1とした。またTanner 1からTanner 3になったときは、中間の年齢をTanner 2の開始年齢としてデータ修正した後に解析を行った。

【結果】

図2に示すごとく、累積頻度曲線はシグモイド曲線を描き、思春期発現の標準値の作成に用いられると考えられた。Tanner 2 の累積%が50%を超えた年齢は9歳10ヶ月だった。Tanner 2 になった年齢の平均は 9.74 ± 1.09 歳、身長の平均は 134.1 ± 6.8 cm、体重の平均は 29.5 ± 4.3 kg、肥満度の平均は $0.5 \pm 10.7\%$ であった。こので一たから思春期開始年齢の標準値（平均 ± 2 SD）は、7歳7ヶ月～11歳11ヶ月と考えられた。

思春期の発来に及ぼす臨床因子の影響を検討するために、Tanner 2 の年齢（思春期開始年齢）と入学時の身長因子との相関を検討した。思春期開始年齢と身長（ $r=-0.266$ 、 $p<0.0001$ ）、身長SDS（ $r=-0.313$ 、 $p<0.0001$ ）、体重（ $r=-0.364$ 、 $p<0.0001$ ）、肥満度（ $r=-0.272$ 、 $p<0.0001$ ）と有意な負の相関が見られ、身長SDS、肥満度が大きいほど、早く思春期に入る傾向が認められた。

図3に、入学時身長SDS別（+1SD以上、+1~-1SD、-1SD以下）に3群に分けたときの思春期発来累積頻度曲線を示した。身長SDSが高い群、平均的な群、低い群の思春期開始年齢の平均はそれぞれ、9.21歳、9.75歳、10.20歳で、高い群は平均群に比べて思春期の開始が有意に早く、低い群は有意に遅かった。

図4に入学時肥満度別（肥満度の±1SDである-5.6%と11%で分けた）に3群に分けたときの思春期発来累積頻度曲線を示した。肥満度が大きい群、平均的な群、小さい群の思春期開始年齢の平均はそれぞれ、8.88歳、9.82歳、10.02歳で、大きい群は他の2群に比べて思春期の開始が有意に早かったが、肥満度が小さい群は平平均的な群と有意差がなかった。

【考察】

今回の縦断的解析で明らかになったことは、一過性の乳房発育であるpremature thelarcheが約10%とかなりの頻度で認められたことで、縦断的観察でなければ明らかにならなかった貴重なデータである。

東京の女子校児童における思春期開始の平均は、今までいわれていた10歳よりやや早い傾向が見られた。しかし標準偏差はいままで1.5歳より小さく、欧米とほぼ等しい1.09歳であったため、思春期早発症の診断基準の-2SDの値は、7歳7ヶ月と、現在の「診断の手引き」より約半年遅かった。これは、今までのデータが横断的なもので一過性の乳房発育もTanner 2に含まれたため、標準偏差が大きくなった結果だと思われる。「診断の基準」の値として用いるのは、あまり細かい値ではなく、7歳6ヶ月をもちいるのが良いと思われる。

思春期の開始に体格が影響を与えていることは、従来から言われていたが、今回の解析でもそのことを裏付けた。肥満度で分けたとき、やせの群の思春期開始が平均的な群と差がなかったが、-1SDが-5.6%と比較的やせの程度が軽かったため、もっとやせが重症な例が多数いれば有意差がみられたものと考えられた。

【結論】

東京の女子校児童における乳房発育は、今までいわれていたよりやや早く、平均が9歳9ヶ月であり、-2SDの値は現在の「診断の手引き」より約半年早く7歳7ヶ月であった。

【文献】

1. Matsuo N: Skeletal and sexual maturation in Japanese children. Clin Pediatr

Endocrinol 2(suppl 1): 1-4, 1993.

2. 田中敏章、諏訪 三、横谷 進、他: 正常小児の思春期成長パターンの解析－思春期の時期が最終身長に与える影響－日本小児科学会雑誌 92: 2419-2424, 1988.
3. 小松和男、岡村敏弘、田中敏章、他: 前思春期低身長児または最終身長低身長者の縦断的成長の解析. 日本小児科学会雑誌 101: 610-161, 1997.

図1. 乳房成熟の累積頻度

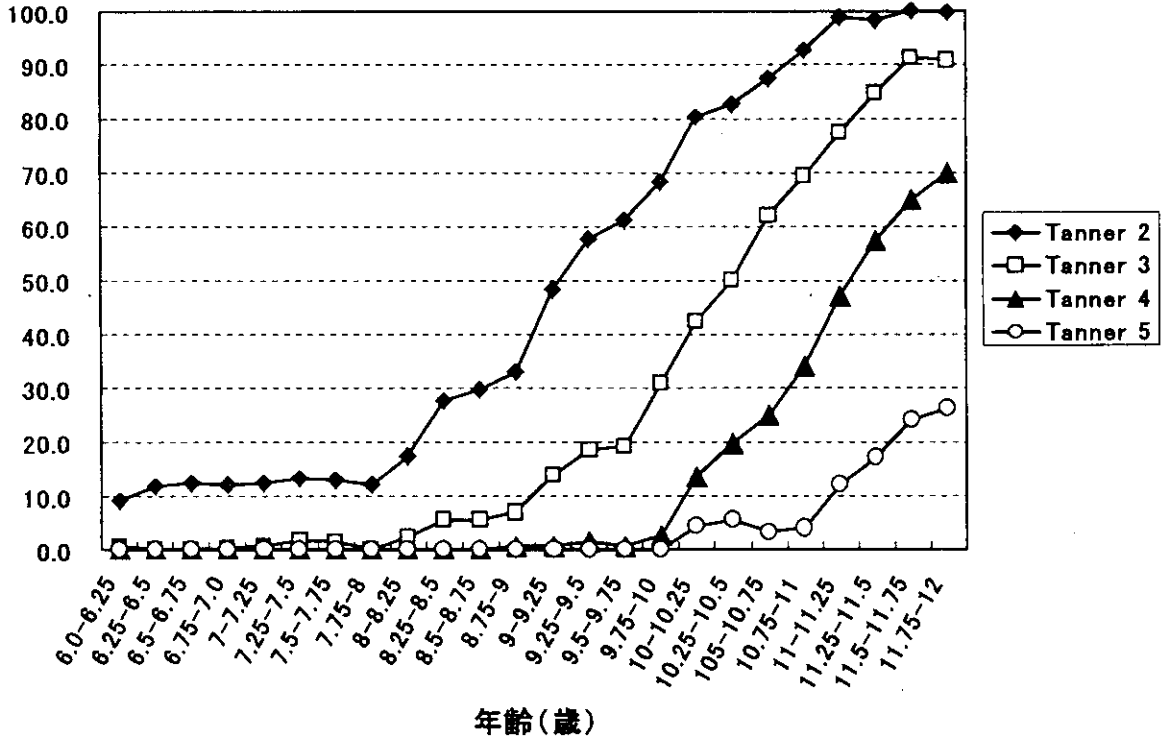


図2. 乳房成熟の累積頻度(修正後)

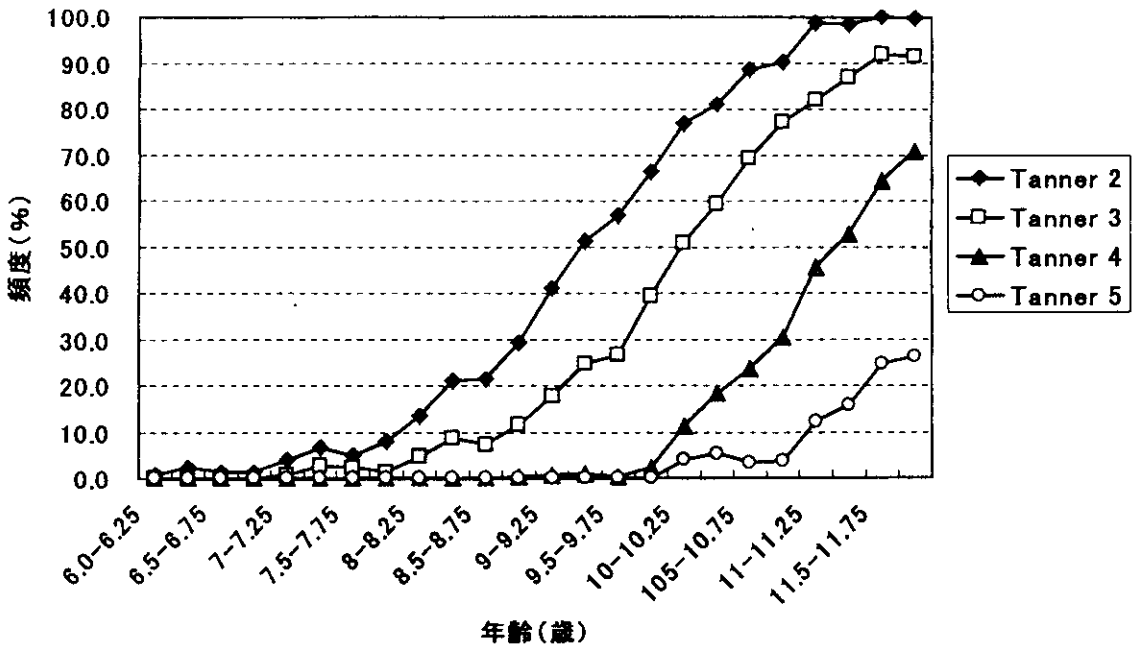


図3. 身長SDS群別思春期発来累積頻度

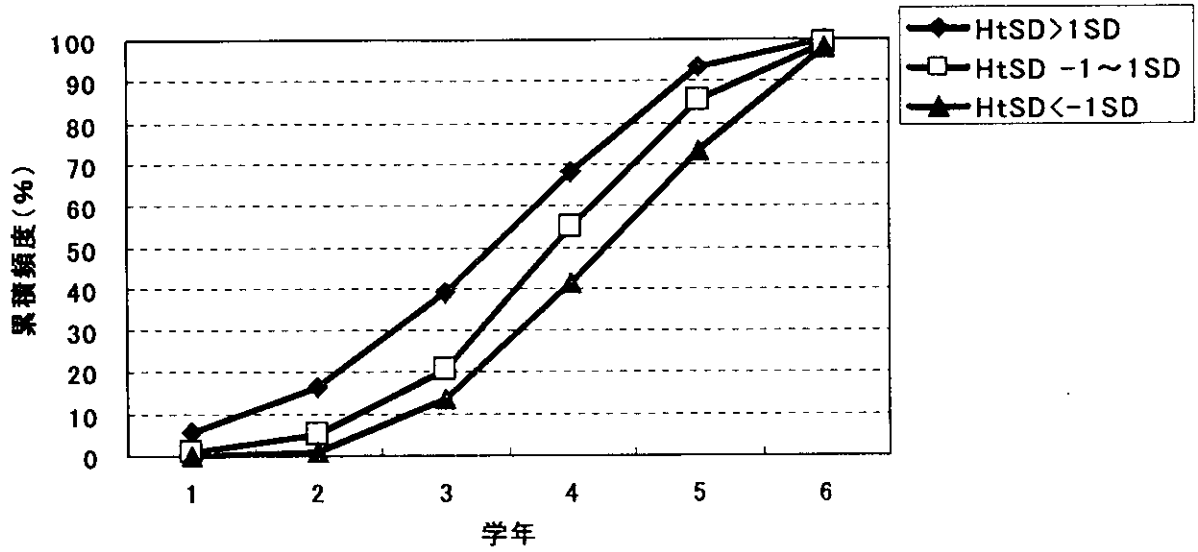
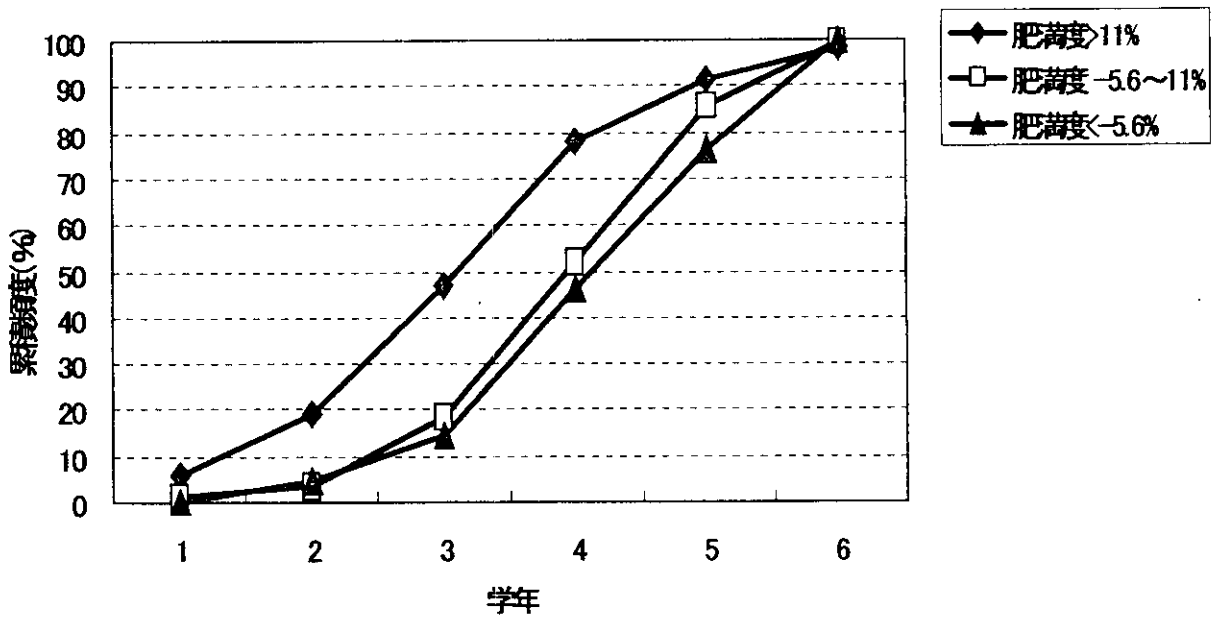


図4. 肥満度別群の思春期発来累積頻度



OHSS既往PCOS症例に対するFSH-GnRHパルス療法の効果

分担研究者	苛原 稔 (徳島大学医学部産科婦人科)
研究協力者	松崎利也 (同)
	桑原 章 (同)
	安井敏之 (同)

【はじめに】

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は排卵障害による月経不順と卵巣の多嚢胞性変化に加え、ゴナドトロピン分泌異常、男性ホルモン過剰産生などの内分泌異常を来す症候群である。PCOS患者は排卵障害のために不妊となることが多く、排卵誘発による治療を必要とする。PCOSに対する排卵誘発の特徴として、簡便なクロミフェン療法による排卵率が50%程度と低いことと、強力なゴナドトロピン療法を行うと複数の卵胞が発育し多発排卵が起こる結果、卵巣過剰刺激症候群(OHSS)と多胎妊娠の副作用の発現頻度が高いことが挙げられる。

OHSSは卵巣腫大、腹痛、多量の胸腹水貯留、血液濃縮、乏尿、血栓症などをきたし、重篤になれば生命にも影響する。一方、多胎妊娠は産科的合併症の増加、早産未熟児の出生による新生児医療への圧迫など、医学的・社会的に大きい問題をはらんでいる。近年の多胎出生の増加は、体外受精胚移植をはじめとする生殖補助医療の普及だけが原因ではなく、一般不妊診療におけるゴナドトロピン療法の普及によるところも大きく、この意味からゴナドトロピン療法による副作用の防止が急務である。

これらの副作用の発生を防止するために、1995年に日本産科婦人科学会はゴナドトロピン療法の施行にあたって可能な限り周期あたりのhMG(FSH)製剤の使用量を減らし投与方法を工夫することを勧告しているが、まだその方法は確立されていない。

我々は、GnRHのパルス療法をゴナドトロピン療法と組み合わせ、新しい排卵誘発法FSH-GnRHパルス療法を独自に開発し、臨床検討を行ってきた。この方法は、従来法のゴナドトロピン療法と同等の高い効果を保ちながら副作用を軽減でき、しかも治療期間が延長しない有用な方法である。今回の検討では、特に問題となるOHSSを起こした既往のあるハイリスクなPCOS症例に対して、FSH-GnRHパルス療法の有用性を検討した。

【対象と方法】

対象はゴナドトロピン療法でOHSSを起こした既往のあるPCOS症例18例である。このうち3例3周期は入院加療を要した重症例であった。OHSSの原因となった先行治療24周期(先行OHSS周期)は、すべてFSH製剤(フェルティノームP注、セローノ・ジャパン、東京)150単位を連日投与するFSH通常法であった。この18例に対して、十分な説明と同意

の下にFSH-GnRHパルス療法を合計58周期(FSH-GnRHパルス周期)行い、卵胞発育数、内分泌検査、臨床成績等について先行OHSS周期と比較、検討した。

FSH-GnRHパルス療法のスケジュールは、消退出血あるいは月経の5日目からフェルティノームP注を150単位連日投与し、超音波検査により卵胞径が11mmを超えた日からGnRH製剤(ヒポクライン注、田辺製薬、大阪)を微量注入ポンプ(SP3-I、ニプロ、大阪)を用いて2時間間隔で20 μ gの条件でパルス状に皮下投与した。卵胞径が18mmを超えた日に、GnRHのパルス状投与を中止してhCG5000単位を投与し排卵を誘起し、黄体期の前半にhCG3000単位を隔日で計3回投与して黄体機能を賦活した。

PCOSの診断基準は、現在国内で広く用いられている日本産科婦人科学会の診断基準を用いた。OHSSについては卵巣最大径70mm以上とした。発育卵胞は3方向平均径が14mm以上のものとした。

【結果】

対象患者の背景を表1に示した。LH分泌は亢進しており、血中男性ホルモンの平均値は正常範囲の上界付近であった。治療成績を表2に示したが、先行OHSS周期では排卵率100%、妊娠率20.8%、FSH-GnRHパルス周期58周期では、排卵率94.8%、妊娠率10.3%と両者の排卵率と妊娠率は統計的には有意差はなく、いずれも良好であった。

卵胞発育、内分泌検査成績を比べると、14mm以上の発育卵胞数は先行OHSS周期では 7.2 ± 4.0 個、FSH-GnRHパルス周期では 2.6 ± 2.0 個(平均 \pm 標準偏差)と有意に($p < 0.05$)少数であり、単一卵胞発育率は先行OHSS周期では0%、FSH-GnRHパルス周期では29.3%であった。排卵前期血中エストラジオール濃度は先行OHSS周期では 2780 ± 1652 、FSH-GnRHパルス周期では 1160 ± 914 pg/mlで、両群間に統計学的に有意差を認めた($p < 0.05$)。

OHSSの発生については、先行OHSS周期は全周期に発生しているが、FSH-GnRHパルス周期では32.7%と有意に低率であった。また、先行OHSS周期で治療のため入院を要した重症例の3例においても、FSH-GnRHパルス周期でのOHSS発生率は33% (2/6)と低率であった。なお、FSH-GnRHパルス周期で発生したOHSSでは入院を要する重症例はなかった。

多胎妊娠については先行OHSS周期においては5例中3例(60%)で双胎が発生したが、FSH-GnRHパルス療法では5例の妊娠のすべてが単胎妊娠であった。

図1に非治療期と治療中のLHのパルス状分泌を示した。非治療期にはが、FSH-GnRHパルス療法中はLHのパルス状分泌は外因性のGnRHのパルスに対応し正常に分泌されていた。

【考察】

これまでに我々はFSH-GnRHパルス療法が有効性と安全性の両面において、治療法として優れていることを明らかにしてきた。そこで今回は特に副作用の出やすいハイリスクなPCOSに対して確かに有効であるか否かを検討した。すなわち、ゴナドトロピン療法の通

常法とFSH-GnRHパルス療法の治療法間の比較を行ったものではなく、ハイリスクな症例に対しFSH-GnRHパルス療法でOHSSを起こさずに治療が行えるのかを検討したものであり、その結果として、本療法によってハイリスクな症例の約7割でOHSSを防止でき、重症OHSSの発生は完全に抑えられた。また多胎妊娠も発生しておらず、FSH-GnRHパルス療法によりハイリスクなPCOSでも重篤な副作用を抑えられることが判明した。

FSH-GnRHパルス療法では、FSHの投与で卵胞の発育を速やかに軌道に乗せ、その後のGnRHパルス療法により卵巣から下垂体への卵胞発育に応じた適切なフィードバックに応じた適切な卵巣刺激が行われる。GnRHパルス療法はこの卵巣刺激の微調整を行うわけである。PCOSにおいて、LHの分泌が亢進し下垂体機能が失調しているように考えられるが、それは無排卵の結果、卵巣からの慢性的非周期的フィードバックに対して間脳-下垂体が反応した結果であり、本療法で卵胞発育を順調に起こせば図1に示したように血中LHはほとんど正常に分泌される。GnRHパルス療法単独ではPCOSに対する排卵率はわずか40-50%であるが、FSH-GnRHパルス療法の排卵率が高いのは、最初にFSHにより卵胞発育を順調にするために生理的なフィードバックがかかり中枢からのゴナドトロピン分泌が正常化するからであろう。

FSH-GnRH療法は現時点では健康保険の適応がないが、難治例への薬物療法として医学的に有用な方法であると思われる。

【結論】

OHSSを起こすハイリスクなPCOS患者の治療法として、FSH-GnRHパルス療法が診療上有用であることを示した。今後、本療法の保健適応が認められ実地臨床で行えるようになることを期待している。

【文献】

1. 松崎利也、苛原 稔、青野敏博: PCOS. 臨婦産 54: 416-424, 2000.
2. Matsuzaki T, Azuma K, Irahara M, Yasui T, Aono T: Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. Fertil Steril. 62: 1143-1149, 1994.
3. Kuwahara A, Matsuzaki T, Kaji H, Irahara M, Aono T: Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. Fertil Steril 64: 267-272, 1995.
4. 青野敏弘、苛原 稔: 多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発法の検討. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、平成10年度研究報告書、加藤 讓編、pp.112-113、厚生省、東京、1999.
5. 青野敏博、苛原 稔、松崎利也、山田正代、牛越賢治郎、福持光男、安井敏之: FSH-GnRHパルス療法による排卵障害の治療成績. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害

- GnRHパルス療法による排卵障害の治療成績. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、平成11年度研究報告書、加藤 讓編、pp.87-90、厚生省、東京、2000.
6. 青野敏博、苛原 稔、松崎利也、山田正代、牛越賢治郎、福持光男、安井敏之: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. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、平成12年度研究報告書、加藤 讓編、pp.62-65、厚生省、東京、2001.
7. 松崎利也: PCO症候群の視床下部・下垂体機能. PCO症候群の診断と治療、青野敏博編、pp.17-27, 永井書店、大阪、1996.

表1 対象患者の背景

症例数	18
身長 (cm)	157±3.9
体重 (kg)	52.5±7.9
BMI (kg/m ²)	21.3±2.9
LH (IU/L)	11.6 ± 3.2
FSH (IU/L)	7.7 ± 1.4
LH/FSH	1.6 ± 0.6
LH pulse (/4h)	5.0 ± 1.0
テストステロン(ng/ml)	0.39 ± 0.22
エストロン (pg/ml)	114 ± 98.7
アンドロステンジオン (ng/ml)	1.62 ± 1
DHEA (ng/ml)	4.61 ± 2
DEHA-S (ng/ml)	1511 ± 456
SHBG (nmol/l)	59 ± 28

(平均値±標準偏差)

表2 先行OHSS周期とFSH-GnRHパルス周期における臨床成績の比較

	先行OHSS周期	FSH-GnRHパルス周期
治療周期数	24	58
発育卵胞数* (個)	7.2±4.0	2.6±2.0
周期別排卵率 (%)	100	94.8
周期別妊娠率 (%)	20.8	10.3
多胎率 (%)	60.0	0
OHSS発生率* (%)	100	32.7
排卵前期血中エストラジオール* (pg/ml)	2780±1652	1160±914

*p<0.05 (平均値±標準偏差)

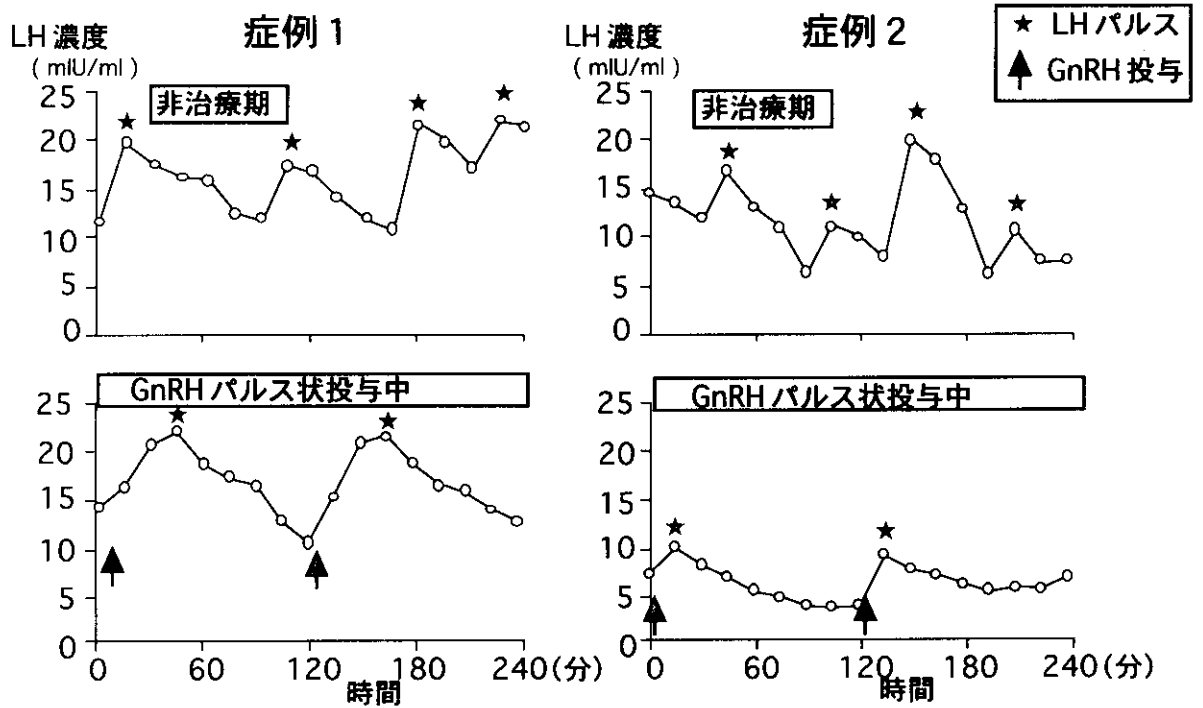


図1 血中LH濃度の推移

非機能性下垂体腺腫の機能分化と転写因子の解析

分担研究者 長村義之（東海大学医学部総合診療学系病理診断）
研究協力者 石井雄道（日本医科大学脳神経外科）
山王直子（日本医科大学脳神経外科）
寺本 明（日本医科大学脳神経外科）

【背景】

下垂体腺腫は内分泌学的に機能性と非機能性に大別されるが、非機能性腺腫でも免疫組織化学的検討を加えると、その陽性所見よりいくつかの異なるタイプに分かれると考えられる。これまでの研究により、機能性下垂体腺腫については転写因子などによる機能発現機構が明らかになってきている^{1,2,3)}。今回我々は、免疫組織化学的手法を用いて、非機能性腺腫における細胞学的な機能発現と転写因子、共役因子について検討を加えた。

【対象と方法】

当施設にて行われた下垂体腺腫手術例572例のうち、内分泌学的に非機能性であった197例を対象とした。手術時摘出組織を直ちに10%ホルマリン固定しパラフィン切片を作成した。下垂体前葉ホルモン(GH, PRL, ACTH, FSHb, LHb, TSHb)、 α subunit(aSU)に対する抗体を用いた酵素抗体間接法による免疫染色を行った。また各種転写因子(Pit-1, NeuroD1, SF-1, DAX-1, GATA-2)に対する抗体を用いたABC法による免疫染色にてそれぞれの発現を検討した。

【結果】

今回検討した197例のうち62.4%が、何らかの下垂体前葉ホルモンもしくはaSUの発現が見られた。そのうちFSHb、aSUが多くそれぞれ42.6%、43.2%であった。全く発現の見られなかったnull cell adenomaは37.6%であった。また2種類以上の発現が見られたものが全体の62.1%見られ、特にFSHbとaSUが共に発現しているものが多く16.4%であった。なかには細胞系譜に沿わずGH、PRLとFSHb、LHbが全て発現しているものも見られた。これらの検討結果をもとに細胞系譜に沿って分類し、さらに転写因子について検討したところ、Pit-1、SF-1、DAX-1、NeuroD1による検討では、各lineageとも、これまで報告されている機能性腺腫における発現と同様の結果が得られた。しかしGATA-2による検討では、機能性腺腫における発現と異なり、各lineageとも高率に発現が見られた。

【考察】

内分泌学的に機能発現を示さないいわゆる臨床的非機能性下垂体腺腫であっても、免疫

組織化学的なホルモン活性や、分泌顆粒などホルモン産生細胞としての電子顕微鏡レベルでの細胞構造を有することが報告されている^{4,5)}。本研究でも同様に免疫組織化学的検討の結果より silent somatotroph adenoma、silent mammothroph adenoma、silent corticotroph adenoma、silent gonadotroph adenoma などとともに silent type III adenoma、null cell adenoma、oncocytoma の存在が考えられ、電子顕微鏡などによるさらなる検討の必要性が示唆される。非機能性腺腫における転写因子の検討に関する報告は少なく、我々の検討では Pit-1、NeuroD1、SF-1、DAX-1 の発現に関しては、これまで報告されている機能性腺腫のもの^{6,7,8)}と同様の結果が得られたが、GATA-2 に関しては機能性腺腫のもの⁹⁾とは異なり、全ての lineage に高い発現が見られた。非機能性腺腫の多くがその起源を gonadotroph cell とするという報告^{10,11)}が散見されるが、GATA-2 の発現様式はこれらを支持するものと考えられる。しかし、今回検討した非機能性腺腫のなかには細胞系譜に沿わず多種のホルモンとその転写因子とを発現しているものも見られ、さらに上流の Ptx-1、Rpx、Prop-1、Lim3 などの転写因子の検討も必要であると考えられた。

【参考文献】

1. Dasen JS, Rosenfeld MG : Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annu Rev Neurosci* 24:327-355, 2001.
2. Tremblay JJ, Lanctot C, Drouin J : The pan-pituitary activator of transcription, Ptx-1, acts in synergy with SF-1 and Pit-1 and is an upstream regulator of the Lim-Homeodomain gene Lim3/Lhx3. *Mol Endocrinol* 12: 428-441, 1998.
3. Asa SL, Ezzat S : The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenoma. *Endocrine Rev* 19:798-827, 1998.
4. Asa SL, Kovacs K : Clinically non-functioning human pituitary adenomas. *Can J Neurol Sci* 19:228-235, 1992.
5. Snyder PJ, Bashey HM, Phillips JL, Gennarelli TA : Comparison of hormonal secretory behavior of gonadotroph cell adenomas in vivo and in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 61:1061-1065, 1985.
6. Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Osamura RY : Expression of human Pit-1 product in the human pituitary and pituitary adenomas. *Arch Pathol Lab Med* 120: 73-77, 1996.
7. Oyama K, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY : Expression of Neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mod Pathol* 14: 892-899, 2001.
8. Aylwin SJB, Welch JP, Davey CL, Geddes JF, Wood DF, Besser GM, Grossman AB, Monson JP, Burrin JM : The relationship between SF-1 and DAX-1 expression and in vitro gonadotropin secretion in human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 2476-2483, 2001.
9. Umeoka K, Sanno N, Osamura RY, Teramoto A : Expression of GATA-2 in human pituitary

adenomas. *Mod Pathol* 2002; in press

10. Asa SL, Gerrie BM, Singer W, Horvath E, Kovacs K, Smyth HS : Gonadotropin secretion in vitro by human pituitary null cell adenomas and oncocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 1011-1019, 1986;
11. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, Lamberts SW : Gonadotropin release by clinically nonfunctioning and gonadotroph pituitary adenomas in vivo and in vitro: relation to sex and effects of thyrotropin-releasing hormone, gonadotropin-releasing hormone, and bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1128-1135, 1989.

4. 複合下垂体ホルモン欠損症

「複合下垂体ホルモン欠損症」座長のまとめ

高知医科大学第二内科 橋本浩三

本年度は従来の先天的な下垂体ホルモン複合欠損症の遺伝子異常 (PIT1、PROP1)に加えて、下垂体に特異的に発現する2つの新規遺伝子の異常につき検討が加えられた。また、PIT1、PROP1、LHX3、HESX1の遺伝子異常症に対し、新規の診断の手引きが提案された。また、自己免疫性視床下部下垂体炎に関しては、昨年に引き続き、抗下垂体抗体の意義、ステロイド治療法につき報告がなされ、また従来の診断と治療の手引きの改訂案が提案された。

異らはずまず昨年の本会議で報告された下垂体に特異的に発現する2つの新規遺伝子、PGSF1(pituitary gland specific factor 1)とPGSF2の遺伝子変異の有無につき、2家系のAVPを含む先天性の下垂体ホルモン複合欠損症で解析した。PGSF1は昨年pi-bと呼ばれたもので、2つのsplice variantはPGSF1a、PGSF1bと名付けられた。PGSF2は前回pi-cと呼ばれた遺伝子で、下垂体ホルモン複合欠損症の遺伝子座にあたるX染色体p25に位置している。PGSF1遺伝子及びPGSF2遺伝子のそれぞれ5つの蛋白コード領域には、変異が認められなかった。また、家系1ではPGSF2遺伝子内に兄弟間に異なる多型があり、X染色体のこの遺伝子領域は伴性劣性遺伝の病因ではないと考えられた。

また、大阪のTSH、GH、PRL複合欠損例において、PROP1遺伝子の第156アミノ酸のセリンのコードにチミンが一塩基挿入されている新規のフレームシフト劣性変異が認められた。青森出身のTSH、GH、PRL複合欠損症を呈した本邦10例目のPIT1遺伝子異常症では、一塩基置換によるS179Rの劣性変異が認められた。また、PIT1遺伝子のP24L変異の機能解析により、第29番目のコードンのプロリンが転写共役因子CBPとの結合、およびcAMPのシグナル伝達による遺伝子発現増強に必須であることが明らかにされた。また、今回の班会議の疫学調査から新たに発見された家族性中枢性尿崩症4家系で、AVP遺伝子のシグナルペプチドかニューロフィジンをコードする部分に変異が認められた。

次にやはり異らは、自己免疫性視床下部下垂体炎17例（リンパ球性下垂体前葉炎8例、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎9例）及びACTH単独欠損症10例、TSH単独欠損症4例、Sheehan症候群3例を対象として、下垂体に特異的に発現する新規遺伝子産物、PGSF1a、PGSF2、及びhGHに対する抗体価をラジオリガンド法を用いて検討した。カットオフ値は健常人37例の平均+3SDが用いられた。

抗hGH抗体はリンパ球性下垂体前葉炎2例、生検で確定診断したリンパ球性漏斗後葉炎1例とACTH単独欠損症1例で認められた。抗PGSF1a抗体は生検で確定診断したリンパ球性漏斗後葉炎、ACTH単独欠損症とSheehan症候群で1例ずつ認められた。抗PGSF2抗体はリンパ球性下垂体前葉炎2例でのみ認められた。これらの結果より、抗PGSF2抗体は陽性率

が低いながらも疾患特異性が高く、自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断に役立つ可能性が示唆された。また、抗hGH抗体価と抗PGSF1a抗体価あるいは抗PGSF2抗体価との間に相関が認められた。しかしラジオリガンド法による抗体の陽性者と下垂体細胞に対する免疫染色やイムノプロットとでの抗体の陽性者とは一致せず、ラジオリガンド法による抗体価は、免疫染色やイムノプロットと独立した診断価値をもつと考えられた。

加藤らは、下垂体機能低下症や下垂体MRI異常を呈する4症例の病態について、既法のヒト下垂体膜抗原を用いたイムノプロット法による抗ヒト下垂体抗体(APA)測定法を用いて解析した。リンパ球性下垂体炎13名中5名に、イムノプロット法により68、49、43kDaの陽性バンドが認められ、いずれも発症初期の血清で陽性であった。漏斗下垂体後葉炎では12例中1例のみ陽性であった。

今回検討した4例中1例目は56歳男性で、原発性胆汁性肝硬変を合併した下垂体機能低下症であり、LH、FSH、GH、ACTHの分泌低下が認められた。免疫検査では抗ミトコンドリア抗体が陽性であった。下垂体MRI像では、T1強調像で下垂体の腫大と不均一な high intensityを認め、ガドリニウムでは均一に造影された。APAは陽性であった。第2例目は、76歳女性でTBII、TSAb陰性のバセドウ病と診断された症例で、MRI像は、下垂体茎の肥厚が認められた。この例でもAPAは陽性であった。第3例目は60歳男性で、中枢性尿崩症で発症し、その後に下垂体前葉ホルモンの分泌低下、PRLの高値を認めた。腫瘍性病変と考えられ腫瘍が摘出されたが、病理組織像は頭蓋咽頭腫であり、間質にはリンパ球が浸潤していた。隣接する下垂体前葉にはリンパ球の広範な浸潤が認められた。この例ではAPAは陰性であった。第4例目は、68歳男性で中枢性尿崩症を呈し、下垂体前葉ホルモンの分泌は正常であった。抗核抗体、抗SS-A抗体、抗Scl-70抗体、P-ANCA、抗GBM抗体が陽性であった。下垂体MRIでは、T1強調像で下垂体後葉の高信号の消失、下垂体茎と後葉の腫大が明らかで、ガドリニウムで下垂体は均一に造影された。APAは陰性であった。

以上、症例1と症例2ではAPAが陽性で、自己免疫機序の関与が示唆された。症例3はAPA陰性で、リンパ球浸潤は二次性の非特異的リンパ球浸潤と考えられた。症例4でもAPAが陰性であり、下垂体前葉機能障害が認められなかったことと一致する所見と思われた。以上より、APAが下垂体機能低下症や下垂体MRI異常を呈する疾患の病態の解析に有用であることが示唆された。

橋本らは、リンパ球性下垂体前葉炎及びリンパ球性漏斗下垂体後葉炎各1例で、グルココルチコイドを使用し、その抗腫瘍効果などにつき報告した。1例目は多飲多尿で発症し、頭痛が出現し、東京女子医科大学にて下垂体生検を含む検査にてリンパ球性下垂体前葉炎に合併した中枢性尿崩症と診断された例である。当初ゴナドトロピン以外の前葉ホルモンの異常は著明ではなく、DDAVPのみが処方された。しかし、その後全身倦怠感が出現し、尿量が減少し、浮腫が出現したため高知医大で検査が行われた。下垂体負荷試験により、ACTH、PRL、GHの反応から下垂体茎の障害が、TSH、LH、FSHの反応からは下垂体障害も示唆された。cortisol、DHEA-S、FT3、FT4も低値であった。下垂体MRIで、トルコ鞍

～鞍上部に腫瘤が認められた。ガドリニウムではやや不均一にエンハンスされた。cortisol 20mgとthyradin S 50 μ gで治療を開始し、補充2ヶ月で腫瘤は縮小傾向を認め、4ヶ月後にはほぼ正常まで縮小した。また、下垂体・副腎系、下垂体・甲状腺系の機能も改善傾向を示した。症例2は、27歳男性で、19歳時眼窩筋炎、23歳時に中枢性尿崩症、中枢性性腺機能低下症と診断されている。27歳時に頬部紅斑、発熱、頭痛ありSLEを疑われ紹介された。白血球が減少し、抗核抗体、抗DNA抗体、抗Sm抗体が陽性、補体は低下しており、SLEと診断された。内分泌的にはACTH系、TSH系、PRL、GHの反応性からは下垂体茎の障害、FSH、LHは無反応で下垂体性障害を示唆する結果であった。血中cortisol、DHEA-S、性ステロイド、尿中17-OHCS、17-KSはいずれも低値であった。また、Westernblot法による抗下垂体抗体の検索では、ヒト下垂体サイトゾールの20kDa、29kDa抗原に一致して陽性バンドが認められた。以上よりリンパ球性漏斗下垂体後葉炎とSLEの診断のもとに、Prednisolone 30mgにより治療が開始された。治療開始後1ヶ月には下垂体茎の肥厚は著明に改善を示した。以上よりグルココルチコイドの補充量や薬理量で抗腫瘤効果が示されたが、文献的には薬理量使用がより良好な抗腫瘤効果が報告されていることも示された。

最後に千原らは、複合下垂体機能低下症の診断と治療の手引きにつき報告した。先天的に幾つかの下垂体前葉ホルモンがセットで欠乏している、狭義の複合下垂体機能低下症である、PIT1(POU1F1)、PROP1、LHX3、HESX1の遺伝子異常症に関し、それぞれ新規の診断の手引きが提案された。それぞれに特徴的な主症候や検査所見の組み合わせにより、確実例と疑い例を診断するものである。また、後天的に複合下垂体機能低下症をきたすリンパ球性下垂体前葉炎およびリンパ球性下垂体漏斗後葉炎に関する従来からの診断と治療の手引きの妥当性が検討され、改訂案が提案された。

先天性下垂体ホルモン欠損症の遺伝子解析

分担研究者	巽 圭太 (大阪大学 大学院医学系研究科生体情報医学)
研究協力者	田中 進 (同)
	網野信行 (同)
	大磯ユタカ (名古屋大学 大学院医学研究科分子細胞内科学)
	千原和夫 (神戸大学 大学院医学系研究科応用分子医学)

【背景】

先天性下垂体ホルモン単独欠損症の病因遺伝子としてはホルモンとホルモン受容体の遺伝子が、複合欠損症の病因遺伝子としては転写因子(1)、ホルモン受容体、プロホルモン変換酵素、接着因子などが明らかにされている。これらは、機能が既知、あるいはアミノ酸配列より推定できる遺伝子を病因候補遺伝子としてアプローチしたか、大きな家族例のある疾患の連鎖解析からポジショナルクローニングでアプローチしたものであった。先天性下垂体ホルモン複合欠損症の病因遺伝子の解明をさらに進めていく一つの方法として下垂体に特異的に発現する遺伝子を明らかにし、その中より病因候補遺伝子を選び、解析する方法がある。

本研究では、我々がこれまでにBodyMap法により明らかにした下垂体に特異的に発現する2つの新規遺伝子、PGSF1(pituitary gland specific factor 1)、PGSF2(2, 3)を病因候補遺伝子としてAVPを含む先天性の下垂体ホルモン複合欠損症2家系で解析した。

この他、PIT1遺伝子とPROP1遺伝子に1種類ずつの新たな遺伝子変異と、AVP遺伝子の遺伝子変異を4家系で解析した。

【対象】

1. 下垂体ホルモン複合欠損症

家系1：群馬大学医学部小児科より血液検体の提供を受けた症例で、新生児低血糖で発症し、低身長、多尿などをきたした6種の前葉ホルモンに加えAVPも部分欠損する先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の男子3同胞例のうちの2例(4)。

家系2：東京慈恵会医科大学小児科より血液検体の提供を受けた症例で、新生児のチアノーゼ、低血糖で発症して低身長をきたした6種の前葉ホルモンに加えAVPも部分欠損する先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の男子2同胞例。

これら2家系については新規遺伝子を解析した。

この他、野瀬クリニック（大阪）と東京慈恵会医科大学内分泌内科より血液検体の提供を受けたTSH・GH・PRL複合欠損症の2症例は、PIT1遺伝子、PROP1遺伝子を解析した。

2. 家族性中枢性尿崩症