

厚生労働科学研究費補助金

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

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 千原和夫

平成 15 年 3 月

目 次

I. 序文	5
II. 班員名簿	6
III. 総括研究報告書	11
神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 主任研究者	千原和夫
IV. 分担研究報告書	
1. Pit-1 異常症における新規の分子メカニズムの解明	23
神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科	千原和夫
2. 成人下垂体機能低下症の生命予後に関する研究	27
島根医科大学第一内科	加藤 讓
3. 先端巨大症の診断に関する考察：成長ホルモンの持続的分泌過剰を 伴わずにインスリン様成長因子-1 が高値を示した下顎前突症の 1 例	32
国立京都病院臨床研究部	島津 章
4. 高血糖による下垂体・副腎系機能亢進の分子メカニズム	38
高知医科大学第二内科	橋本浩三
5. 下垂体腺腫における PrRP 受容体発現	45
群馬大学医学部第一内科	森 昌朋
6. 摂食促進物質オレキシンとグレリンの生殖機能に対する作用	50
徳島大学医学部発生発達医学講座女性医学分野	苛原 稔
7. SIADH 治療に向けた基礎的検討（第 2 報） ---CPM（橋中心髄鞘崩壊）の有効な予防法の開発---	54
名古屋大学大学院代謝病態内科学	大磯ユタカ

8. いわゆる'low GH acromegaly'に関する臨床病理学的検討・・・・・・・・ 57
日本医科大学脳神経外科 寺本 明
9. 自己免疫性視床下部下垂体炎におけるホルモンプロセッシング酵素に対する自己抗体の検討・・・・・・・・ 62
大阪大学大学院医学系研究科生体情報医学 巽 圭太
10. Pre-又は subclinical な Cushing 病と先端巨大症について・・・・・・・・ 68
弘前大学医学部第三内科 須田俊宏
11. 先端巨大症における腫瘍性疾患に関する検討・・・・・・・・ 72
東京女子医科大学第二内科 肥塚直美
12. Silent corticotroph adenoma に関する内分泌学的検討・・・・・・・・ 77
東京医科歯科大学大学院・体内分子制御学 平田結喜緒
13. 性腺抑制療法による最終身長改善の機序・・・・・・・・ 83
国立成育医療センター内分泌代謝科 田中敏章
14. “非機能性”下垂体腺腫におけるホルモン産生と転写因子の解析・・・・・・・・88
東海大学医学部総合診療学系病理診断学部門 長村義之
15. 間脳下垂体機能障害の予後調査法に関する検討・・・・・・・・ 91
国立保健医療科学院技術評価部 横山徹爾
16. 成人発症した下垂体性性腺機能低下症と考えられた1症例・・・・・・・・ 96
北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座・第二内科 清水 力
17. オクトレオタイドスキャンにて確定診断のついた気管支カルチノイドによる異所性 ACTH 症候群の1例・・・・・・・・ 101
東北大学医学部附属病院 総合診療部／腎・高血圧・内分泌科 菅原 明
18. プレクリニカルクッシング病・・・・・・・・ 104
九州大学大学院医学研究院病態制御内科 柳瀬敏彦

19. 高齢者の低Na血症に占める鉱質コルチコイド反応性低Na血症(MRHE)の重要性	108
自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一	石川三衛
20. ACTH産生下垂体腫瘍細胞株AtT20のグルココルチコイド抵抗性と11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD)との関連について	111
名古屋大学医学部附属病院検査部	岩崎泰正
21. 胃に由来するグレリンのGH分泌における意義	116
神戸大学医学部保健学科	置村康彦
V. 間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き (2002年)	
1. 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断と治療の手引き	126
2. TSH産生下垂体腫瘍の診断の手引き	130
3. 下垂体前葉機能低下症の診断と治療の手引き	131
4. Cushing病の診断と治療の手引き	145
VI. 会議記録	
平成14年度研究班会議プログラム	151
座長のまとめ	156
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表	171

I. 序文

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」は、昭和 48 年度に厚生省特定疾患対策研究事業の一環として鎮目和夫東京女子医大名誉教授を初代班長とする間脳下垂体機能障害調査研究班で開始されました。その後、この班研究は熊原雄一班長、清水直容班長、入江実班長と引き継がれ、各種間脳下垂体疾患の診断と治療、疫学、病因や病態の解析について多くの有用で価値ある成績を報告してきました。平成 8 年に厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班が、内分泌・代謝系疾患研究班の分科会として加藤譲班長を中心に改組されましたが、新しい体系の下に組織された研究班では研究対象疾患が、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三つに限定されました。その後、平成 11 年に「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」になりましたが、研究対象疾患は以前と同様に三つのままで加藤譲主任研究者（班長）の下に 3 年間の研究が継続されました。しかし、後半の 3 年間には、研究対象の 3 つのホルモンの分泌異常は単独に存在するのみでなく、他のホルモン分泌異常症が合併する可能性に配慮する必要があるので複合下垂体ホルモン分泌異常症も研究対象疾患に加えられました。加藤譲班の最終年度（平成 13 年度）には、間脳下垂体機能障害に関する診断と治療に関する最新のガイドラインが作成され、また特定疾患疫学調査研究班と共同で行われた成人下垂体機能低下症に関する調査結果から、きめ細かで且つ総合的なホルモン補充療法の必要性が明らかにされました。

平成 14 年度から小職が主任研究者となり「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」を推進していくことになりましたが、本年度からは研究対象疾患や研究者数の限定が無くなっていますので GH, ACTH, TSH 関係の疾患を含めて広い範囲で間脳下垂体疾患を対象に研究をしていく所存です。今年度は、早速、平成 13 年度の間脳下垂体機能障害に関する診断と治療に関するガイドラインに盛り込めなかった「先端巨大症・下垂体性巨人症」、「TSH 産生下垂体腫瘍」、「下垂体前葉機能低下症」、「Cushing 病」について診断と治療に関するガイドラインを作成しました。今後も間脳下垂体機能障害に関する診断と治療に関するガイドラインについては、必要に応じてその都度見直していきたいと考えています。また、今年度から研究者数を増やし、北海道から九州まで患者さんを把握できるように致しました。間脳下垂体疾患患者では特に長期予後に関する疫学調査研究が重要であることより疫学調査研究班と共同しながらより精密な調査研究を行いたいと思います。

新しくスタートしてまだ間がない初年度の研究事業報告ではありますが、短期間で研究成果を出して頂き、また精力的に診断と治療に関するガイドラインを作成して頂いた分担研究者の方々に厚く御礼を申し上げます。また、色々ご指導頂いた厚生省保健医療局疾病対策課の方々にも深謝致します。

平成 15 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 千原 和夫

II. 班員名簿

【主任研究者】

千原 和夫 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 教授
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科 Tel:078-382-5880
650-0017 神戸中央区楠町7-5-2 Fax:078-382-5898

【分担研究者】

加藤 譲 島根医科大学医学部内科学第一 教授
693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1 Tel:0853-20-2183
Fax:0853-23-8650

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:075-645-8401
Fax:075-645-2781

橋本浩三 高知医科大学医学部第二内科 教授
783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 Tel:088-880-2343
Fax:088-880-2344

森 昌朋 群馬大学医学部第一内科 教授
371-8511 群馬県前橋市昭和町3丁目39-15 Tel:0272-20-7111
Fax:0272-20-8136

苛原 稔 徳島大学医学部医学科発生発達医学講座 教授
女性医学分野 Tel:088-633-7176
770-8503 徳島市蔵本町3-18-15 Fax:088-631-2630

大磯ユタカ 名古屋大学大学院代謝病態内科学 教授
466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 Tel:052-744-2142
Fax:052-744-2157

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

巽 圭太 大阪大学大学院医学系研究科生体情報医学 講師
565-0871 吹田市山田丘2-2-D2 Tel:06-6879-3237
Fax:06-6879-3239

須田俊宏 弘前大学医学部内科学第三講座 教授
036-8562 青森県弘前市在府町5 Tel:0172-39-5062
Fax:0172-39-5063

肥塚直美	東京女子医科大学第二内科 162-8666 東京都新宿区河田町8-1	教授 Tel:03-3353-8111 Fax:03-3356-3347
平田結喜緒	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 体内分子制御学 113-8519 東京都文京区湯島1-5-45	教授 Tel:03-5803-5966 Fax:03-5803-0261
田中敏章	国立成育医療センター内分泌代謝科 157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1	医長 Tel:03-3416-0181 Fax:03-5494-7136
長村義之	東海大学医学部病態診断系病理学 259-1193 神奈川県伊勢原市望星台	教授 Tel:0463-93-1121 Fax:0463-91-1370
横山徹爾	国立保健医療科学院技術評価部 351-0197 埼玉県和光市南2-3-6	主任研究官 Tel:048-458-6111 Fax:048-469-3875
清水 力	北海道大学医学部第二内科 060-8638 札幌市北区北15条西7丁目	助手 Tel:011-706-5915 Fax:011-706-7710
菅原 明	東北大学医学部附属病院総合診療部 980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1	講師 Tel:022-717-7507 Fax:022-717-7508
柳瀬敏彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科 812-8582 福岡市東区馬出3-1-1	助教授 Tel:092-642-5276 Fax:092-642-5297
石川三衛	自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一 330-8503 埼玉県さいたま市天沼町1丁目847	教授 Tel:048-647-2111 Fax:048-648-5188
岩崎泰正	名古屋大学医学部附属病院検査部 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65	講師 Tel:052-744-2617 Fax:052-744-2617
置村康彦	神戸大学医学部保健学科医療基礎学 654-0142 神戸市須磨区友が丘7-10-2	助教授 Tel:078-796-4540 Fax:078-796-4540

Ⅲ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総括研究報告書

間脳下垂体機能障害に関する調査研究

主任研究者 千原和夫 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科学教室教授

研究要旨：様々な間脳下垂体機能障害による視床下部ホルモン・下垂体ホルモンの分泌異常症の病因、病態を把握し、有用な診断治療法を確立することを目的として、本年度は、次の点に焦点をあて研究が行なわれた。

1) GH、ACTH、TSH 産生下垂体腫瘍の新診断基準の確立、2) ADH 分泌異常症とおよび類似する病態の診断基準、3) 成人下垂体機能低下症の診断、予後解析、4) 先端巨大症に伴う悪性腫瘍の効率的なスクリーニング法の確立、5) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断法、6) 橋中心髄鞘崩壊の治療法、7) 薬剤抵抗性プロラクチン産生下垂体腺腫の治療、8) 成人下垂体機能低下症に対するGH補償を含めた総合的治療、9) 低身長患児に対する治療体系の確立。

また、種々の間脳下垂体疾患の成因、病態を解明することは極めて重要であり、成因、病態の解明は、疾患診断、治療に結びつく。下垂体腫瘍のホルモン、転写因子発現や腫瘍形成の機構、下垂体腫瘍の生物学的特性、グレリン、オレキシン等新規ホルモンの下垂体ホルモン分泌における意義に関する研究も行なわれた。

さらに、間脳下垂体機能障害患者の全国データベースを構築し、長期疫学調査の基盤づくりを開始することを本研究班で計画討論した。このデータベースは、将来的に、間脳下垂体機能障害に対する現行の診断治療が、長期的にみて真に有用であるか明らかにする貴重な資料になると考えている。

分担研究者		寺本 明	日本医科大学脳神経外科 主任教授
加藤 讓	島根医科大学第一内科教授		
島津 章	国立京都病院臨床研究部長	巽 圭太	大阪大学大学院医学系研究科 生体情報医学講師
橋本浩三	高知医科大学第二内科教授		
森 昌朋	群馬大学医学部第一内科教授	須田俊宏	弘前大学医学部第三内科教授
苛原 稔	徳島大学医学部発生発達 医学講座女性医学分野教授	肥塚直美	東京女子医科大学第二内科 教授
大磯ユタカ	名古屋大学大学院 代謝病態内科学教授	平田結喜緒	東京医科歯科大学大学院・ 体内分子制御学教授

田中敏章 国立成育医療センター
内分泌代謝科医長

長村義之 東海大学医学部総合診療学系
病理診断学部門教授

横山徹爾 国立保健医療科学院
技術評価部主任研究官

清水 力 北海道大学大学院医学研究科
分子病態制御学講座・
第二内科助手,

菅原 明 東北大学医学部附属病院講師
総合診療部/腎・高血圧/
内分泌科

柳瀬敏彦 九州大学大学院医学研究院
病態制御内科助教授,

石川三衛 自治医科大学附属大宮医療
センター総合医学第一教授

岩崎泰正 名古屋大学医学部附属病院
検査部講師

置村康彦 神戸大学医学部保健学科
助教授

A 研究目的

本研究の目的は、様々な間脳下垂体機能障害による視床下部ホルモン・下垂体ホルモンの分泌異常症の病因、病態を把握し、有用な診断治療法を確立することである。

間脳下垂体機能障害の診断・治療は進歩してきたものの、未だ十分とはいえない。例えば、次の点が課題として残されている。1) GH、ACTH 産生異常症に対する新診断基準の確立、2) ADH 分泌異常症とおよび類似する病態の診断基準、3) 成人下垂体機能低下症の予後解析、4) 先端巨大症に伴う悪性腫瘍の効率的なスクリーニング法の確立、5) 自己免疫性

視床下部下垂体炎の診断法、6) 橋中心髄鞘崩壊の治療法、7) 薬剤抵抗性プロラクチン産生下垂体腺腫の治療、8) 成人下垂体機能低下症に対する GH 補償を含めた総合的治療、9) 低身長患児に対する治療体系の確立などである。これらの点に焦点をあわせることによって、間脳下垂体機能障害患者の予後、QOL は大きく改善するものと考えられる。本年度は、これらに焦点をあわせた研究がなされた。

また、種々の間脳下垂体疾患の成因、病態を解明することは極めて重要であり、成因、病態の解明は、疾患診断、治療に結びつく。下垂体腫瘍のホルモン、転写因子発現や腫瘍形成の機構、下垂体腫瘍の生物学的特性、グレリン、オレキシン等新規ホルモンの下垂体ホルモン分泌における意義などが、いつそう明らかとなることが期待される。

さらに、間脳下垂体機能障害患者の全国データベースを構築し、長期疫学調査の基盤づくりを開始することを本研究では計画している。このデータベースは、将来的に、間脳下垂体機能障害に対する現行の診断治療が長期的にみて真に有用であるか明らかにする貴重な資料になると考えている。

B 研究方法 [(a)から (t) の記号は方法、結果、考察における(a)から (t) の記号にそれぞれ対応する]

研究方法は、大きく2つに分けられる。その1つは、1) 多くの臨床例の解析から、疾患の特性を抽出しようとするものであり、間脳下垂体疾患の新たな診断の手引き作成の基礎となるものである。も

う1つは、2) 疾患の成因、病態を明確にしようとするものであり、臨床例の解析以外に、生化学的、免疫学的、分子生物学的手法を使用した *in vivo*, *in vitro* 実験もふくまれる。

1) 臨床例の解析

(a) 加藤は、平成13年に行なわれた下垂体機能低下症全国疫学調査成績を基に解析を行ない、成人下垂体機能低下症のうち予後不良群の特徴を検討した。

一方、平成13年度の疫学調査では調査されなかった間脳下垂体疾患のうち、先端巨大症、低身長症、自己免疫性視床下部下垂体炎、低ナトリウム血症に関して、蓄積された症例を解析、それぞれの疾患の特性が抽出され、種々の問題点、診断、治療法が検討された。

(b) 島津は、先端巨大症のうち、診断に難渋した症例に関し臨床所見および検査所見、臨床経過について解析した。

(c) 寺本は、1995年6月より8年間に経験した Acromegaly、GH 産生腺腫手術症例127例中、活動性の先端巨大症で GH 基礎値が比較的 low 値を示すもの (low GH acromegaly) の臨床的病理的特徴を検討した。

(d) 肥塚は、先端巨大症を診療していく上で、腫瘍ことに悪性腫瘍に対する検索をいかに行っていくべきか考察することを目的として、活動性先端巨大症150症例(男/女:59/91)を対象に腫瘍性疾患の合併の有無を病歴より調査した。

(e) 田中は、低身長思春期発来児の最終身長を改善させるため行なわれている性腺抑制療法の治療中の効果判定のため、リュープロレリンによる治療を受けてい

る低身長思春期発来男児22名、女児7名、中枢性思春期早発症女児3名を対象に、治療開始時からの骨年齢相当身長 SD スコアの増加度 (Δ HSDSBA) を最終身長改善の指標とし、治療開始後3年目まで調べた。

(f) 巽は、自己免疫性視床下部下垂体炎 (LH) と他の下垂体疾患を非侵襲的に鑑別するため、LH14例、ACTH 単独欠損症10例、TSH 単独欠損症4例、Sheehan 症候群3例、非機能性下垂体腺腫 (NF) 11例を対象に、ホルモンプロセシング酵素と関連蛋白 (PC1/3、PC2、CPE、7B2) に対する自己抗体価を、それぞれの cDNA を用いたラジオリガンド法で測定、それらの抗体測定値の診断的価値を検討した。

(g) 石川は、高齢者 (65歳以上) の低 Na 血症患者において、血圧、血清 Na、K 値、尿中 Na 排泄、血漿レニン活性、血漿アルドステロン、血漿バソプレッシン (AVP)、尿中アクアポリン-2 排泄などを測定し、鉍質コルチコイド反応性低 Na 血症 (MRHE) と SIADH との相違を検討した。

プレクリニカルクッシング症候群のうち、下垂体性のもは下垂体偶発腺腫の発見頻度が低いこともあり、病態の存在についても未だ明確ではない。(h) 柳瀬は、内分泌学的に下垂体 ACTH の自律性分泌を認めたが、臨床的にはクッシング徴候を欠く症例を経験、報告した。(i) 平田は、下垂体腫瘍のうち Silent corticotroph adenoma の頻度ならびにその内分泌学的特徴を検討し、プレクリニカルクッシング病との関連性を検討した。視野障害を主訴に来院した非機能性下垂体腺腫患者27例(男性15、女性12、いずれも

macroadenoma)を対象とし、その患者から得られた腫瘍組織に ACTH 免疫染色を行った。また、術前・後の内分泌学検査成績を検討した。

詳細に症例を検討することは、間脳下垂体疾患の病態解明、新たな診断、治療法の開発に極めて有用である。(j) 須田は、典型的な Cushing 病や先端巨大症の診断基準には当てはまらないが、部分的な身体所見と検査異常が証明され、それらの pre-又は subclinical な状態と思われる症例を報告した。(k) 菅原は、¹¹¹In オクトレオタイドスキャンが診断上有効であった異所性 ACTH 症候群の一例を報告した。(l) 清水は、成人後に発症したゴナドトロピン単独欠損症で、その病因の主座が下垂体にあると考えられた症例を報告した。

(u) 間脳下垂体機能障害は、経過が長期に渡るものが多いため、経過を単に生命予後のみで把握するだけでなく、症状や QOL、社会的自立等を指標とした健康余命についても評価することが望まれる。そこで、横山は、わが国で過去に実施された他の難病の予後調査の方法と問題点を検討し、新たな間脳下垂体機能障害の予後調査法について考察した。

2) 疾患の成因、病態の解析

橋中心髄鞘崩壊 (CPM) は SIADH に代表される低 Na 血症の急速補正により中枢神経系に脱髄性病変を生じる重篤な合併症であるが、その発症予防に有効な治療薬剤は未だ知られていない。(m) 大磯は、血液脳関門の透過性亢進を防止する作用が報告されている各種薬剤が、CPM 発症予

防に有効か否かを検討した。

クッシング病の原因となる下垂体 ACTH 産生腫瘍ではグルココルチコイド (GC) 抵抗性が認められるが、その分子機序の詳細は明らかでない。近年この腫瘍において、代表的な GC 代謝酵素である 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) type 2 が異所性に発現していることが報告された。(n) 岩崎は、この腫瘍のモデルである AtT20 細胞株を用いて、この酵素と GC 抵抗性の関連について検討を行った。(o) 橋本は、高グルコースが下垂体 POMC 遺伝子プロモーターの転写活性に与える影響に関して検討した。

ヒト下垂体腺腫は機能性腺腫と、臨床的に症状を表さず血中ホルモン値の上昇も見られない非機能性腺腫に大別されることはよく知られている。(p) 長村は、59 例の非機能性腺腫群を対象に、免疫組織学、RT-PCR 法を用い、非機能性腺腫の機能分化、転写因子の発現について検討を行った。

Prolactin-releasing peptide (PrRP) は、下垂体の orphan 受容体 (hGR3) のリガンドとしてクローニングされたペプチドで、下垂体のプロラクチンを特異的に分泌することが報告されている。(q) 森は、各種下垂体腺腫における PrRP 受容体 (PrRPR) mRNA 発現を検討し、さらに、その発現機構について解析した。

下垂体特異的転写因子 Pit-1 は GH、PRL、TSH β 遺伝子の発現を促進するため、その遺伝子異常ではこれらの複合下垂体ホルモン欠損を来す。(r) 千原は、DNA 結合および二量体形成に重要な POU ドメインが正常であるにもかかわらず、GH、PRL 遺

伝子発現促進能の低下を示した変異 Pit-1 (P24) の機能を詳細に検討した。

摂食促進物質オレキシン (ORX) とグレリン (GHR) は視床下部において GnRH 分泌を抑制し、LH 分泌を抑制する。(s) 苛原は、両側卵巣摘出後の成熟雌ラットの第 3 脳室内に ORX、GHR を投与し、摂食量、性周期に与える影響を検討した。

下垂体から成長ホルモン (GH) は脈動的に分泌される。末梢血中グレリンの脈動的 GH 分泌に果たす役割を明らかにするため、(t) 置村は、無麻酔無拘束ラットにおいて、血漿 GH、グレリン値の関連を調べた。さらに、ヒトにおいても、グレリンが迷走神経を介して GH 分泌を促進するか確認するため、胃切除、迷走神経切断術後患者におけるグレリンの GH 分泌反応を調べた。

以上の研究のうち、臨床検査・試験の実施においては、必要性、伴う危険性や結果について患者ならびにその家族に十分に説明した上で同意を得た。動物実験においても、構成員が所属する機関の規定を遵守し動物愛護の面で十分に配慮した。以上のことから、いずれの研究も倫理面の問題はないと判断した。

C 研究結果

(a) 成人下垂体機能低下症患者のうち多種類のホルモン分泌低下を有する腫瘍性疾患、特に頭咽頭腫を原疾患とするものでは生命予後が不良であることが明らかとなった。

(b) 下顎前突症と手掌の発汗過多、足底部軟部組織厚の増加、および肥満があり、

スクリーニング検査で IGF-1 の高値を示したにもかかわらず、空腹時血中 GH 基礎値は変動したが、ブドウ糖により完全に抑制され、TRH や GnRH、CRH に対して奇異性上昇はなく、尿中 GH 排泄量は測定感度以下で GH の持続的過剰分泌はみられない症例があり、GH に対する IGF-1 の過敏性もしくは過剰反応が疑われた。この症例では、4 年間の経過で肥満は変わらないが、血中 IGF-1 は正常化した。以上の結果から、先端巨大症の診断には、臨床症候、GH 過剰分泌と IGF-1 高値の証明および下垂体腺腫の画像所見が必須であると考えられた。

(c) low GH acromegaly (basal GH 5ng/ml 未満) の頻度は 8.7% であり、一般の acromegaly と比較し、年齢が高い傾向が見られた。腺腫は小さく、また enclosed type が大部分を占め、手術のみで完全緩解が得られることが多いことが明らかとなった。

(d) 活動性先端巨大症 150 症例 (男/女: 59/91) のうち、大腸癌 9 例、甲状腺癌 5 例、乳癌 4 例、胃癌 2 例、胃平滑筋肉腫 1 例の悪性腫瘍を認め、一般人口と比較した際の本症における大腸癌、甲状腺癌の罹患率 (SIR) は高率であった。さらに、良性腫瘍の合併頻度は、腺腫様甲状腺腫 57%、大腸ポリープ 40%、胃ポリープ 23%、胆嚢ポリープ 14% であった。

(e) 男女児とも治療開始後 1、2 年目の Δ HSDSBA は、1、2 年目の Δ 骨年齢 / Δ 暦年齢と有意な負の相関を示した。男児のみ 3 年目でも同様の相関を示した。しかし、LH 値、FSH 値、治療開始時の骨年齢、薬剤投与量と、 Δ HSDSBA との間には相関が認め

られなかった。

(f) PC2 と CPE に対する自己抗体は検査した全症例において陰性であった。PC1/3 に対する自己抗体は自己免疫性視床下部下垂体炎 (LH2) 例と非機能性下垂体腺腫 (NF) 5 例で、7B2 に対する自己抗体はリンパ球性 LH2 例、Sheehan 症候群 1 例と NF6 例で陽性であった。PC1/3 と 7B2 に対しては NF において LH に比べ高頻度に出現した。

(g) SIADH に対比して鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症にみられた特徴は、低血圧、血清 K の高値、血漿レニン活性の抑制、軽い脱水所見と循環血液量の減少であった。鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症 12 例にフルドロコルチゾン療法を行うと、1 ヶ月後血清 Na 値は 124 から 134 mmol/l へ増加、血漿 AVP は 2.4 から 1.3 pg/ml へ、尿中アクアポリン-2 は 692 から 214 fmol/mg Cr. に低下した。

(h) 内分泌学的に下垂体 ACTH の自律性分泌を認めたが、臨床的にはクッシング徴候を欠く症例は 3 症例とも女性で、血中 ACTH, cortisol の基礎値は正常であったが、ACTH-cortisol 系の分泌調節異常の所見を示した。3 症例とも尿中 free cortisol 値が正常上限からやや高値の傾向を示した。うち 2 症例は dexamethasone 抑制試験における異常反応性を契機に下垂体腺腫の存在が検索されたが、ほか 1 例は acromegaly の精査過程で発見され、最終的に GH/PRL/ACTH 同時産生腫瘍と診断された。CRF 負荷試験に対する ACTH の反応性は正常からやや亢進の程度を示した。

(i) macroadenoma である非機能性下垂体腺

腫 27 例中 6 例(男性 1、女性 5)で下垂体腫瘍の ACTH 免疫染色は陽性であった。病理診断は 6 例全て嫌色素性腫瘍で Kovacs の分類では II 型と考えられた。いずれの症例も Cushing 徴候は欠如した。6 例とも術前の ACTH(44±30pg/ml)とコルチゾール(12.4±6.5 μg/dl)の基礎値は正常であった。CRH 刺激試験で ACTH とコルチゾールの頂値はそれぞれ 192.5±116.5pg/ml と 20.6±2.6 μg/dl であった。このうち 4 例で過剰反応(5~13 倍)を示し、術後の CRH 刺激試験で 2 例の過剰反応が消失した。

(j) 血中 ACTH は正常範囲内でもグルココルチコイド抵抗性が認められる症例、GH 値は正常範囲内でも血中 IGF-I 高値で GH の奇異反応などがみられた例など、典型的な Cushing 病や末端肥大症の診断基準には当てはまらないが、部分的な身体所見と検査異常が証明された症例を経験した。

(k) 異所性 ACTH 症候群と考えられた症例で、胸部 CT 上、中縦隔に腫瘍を疑わせる小結節が認められるも確診がつかなかったが、¹¹¹In オクトレオタイドスキャンを施行したところ同部に一致した取り込み(+)のため 2001 年 5 月に胸腔鏡下腫瘍摘出術を施行した。病理上摘出組織は非定型カルチノイドと考えられ、免疫染色上も ACTH 陽性であった。術後は ACTH・コルチゾールともに低値となり症状改善が認められた。

(l) 清水の症例はつぎのとおりである。25 歳、男性。14 歳時に二次性徴の発来を認め、24 歳頃より勃起不全を自覚したため受診。両親がバセドウ病。両親女性化乳房ならびに両精巣の萎縮(8ml)

を認めるものの、類宦官体型ならびに嗅覚異常は認めなかった。画像上、間脳・下垂体部に異常なく、LH、FSH、テストステロンは感度以下、LHRH 連続負荷試験でも LH ならびに FSH は一貫して無反応であった。HCG 試験ではテストステロンは頂値低値ながら反応があり、他の下垂体機能は異常を認めなかった。

(m) SIADH のモデル動物において、血清 Na の急速補正により脱髄性病変が惹起され重篤な神経症状を呈したが、aminoguanidine, cimetidine, indomethacin, dexamethasone の各薬剤投与により、神経症状と生存率の著明な改善が認められた。さらに dexamethasone が急速補正後の脳血管関門の透過性亢進を防止した成績が得られた。

(n) RT-PCR 法にて AtT20 細胞株に 11 β -HSD type 2 が発現していることが確認された。また carbenoxolone によりこれらの酵素を阻害すると、グルココルチコイドがより低濃度で POMC 遺伝子の転写活性を抑制すること、すなわちグルココルチコイド抵抗性が減弱されることが観察された。以上より、ACTH 産生下垂体腺腫での 11 β -HSD の発現はグルココルチコイド抵抗性と関連している可能性が示唆された。

(o) 橋本によれば、培養液中のグルコース濃度を 3mM から 24mM に上昇させると POMC 遺伝子プロモーター活性は 6 時間で約 2 倍以上に上昇した。この効果は L-グルコースでは認められず、グルコースの代謝を介した作用であると考えられた。また、グルコース濃度を上昇させると NF κ B 反応エレメントを有するレポーター遺伝子も約 2 倍以上に上昇し、NF κ B 阻害剤や

ラジカル消去剤によりこの変化は消失した。

(p) 59 例の非機能性腺腫群を対象に、免疫組織学、RT-PCR 法を用い、非機能性腺腫の機能分化、転写因子の発現について検討を行ったところ、 α -subunit(SU) FSH β SU Lh β SU などのゴナドトロピン系のホルモンの発現が高率であり細胞レベルでの機能分化が示唆された。また、転写因子については Ptx-1、Pit-1、Prop-1、DAX-1、GATA-2、Neuro-D1、T-pit など多種の転写因子の発現が高率で確認された。なかでも Lhx3、GATA2、DAX1 などゴナドトロピンへの分化に関与する転写因子の組み合わせの頻度が高かった。

(q) 森は、Prolactin-releasing peptide(PrRP) 遺伝子をクローニングし、プロモーター領域を解析したところ、-651~-641 領域がプロモクリプチン応答責任領域であり、CREB が間接的にその作用に必要なことを認めた。さらに、この責任領域には、プロモクリプチンにより制御されている約 60 kDa の未知の核蛋白質が結合することが判明した。

(r) 変異 Pit-1(P24)は Wild Pit-1 とは異なり、コアクチベーター-CBP をリクルートできないこと、さらに、Pit-1 と CBP の interaction には、CBP の CH1 ドメインと CH3 ドメイン、Pit-1 のトランスアクチベーションドメインと POU ドメインの双方が重要であることが明らかとなった。さらに、P24Lは Wild Pit-1 とは異なり、cAMP による Pit-1 を介した遺伝子発現増強反応を示さず、また、CBP の機能を阻害する Adenovirus Ela を用いた実験成績ともあわせ、CBP が cAMP による Pit-1 を介した

遺伝子発現増強に重要であることが明らかとなった。

(s) 第3脳室内への急性投与実験では、オレキシン (ORX) 群、グレリン (GHR) 群の摂食量は有意に多く、平均 LH 値、LH パルス状分泌の頻度は有意に低下した。慢性投与実験では、GHR 群で有意な摂食量増加と体重増加を認め、ORX 群でも同様の傾向が見られた。一方、膣スミアの周期性は保たれていた。摂食制限で観察される慢性的な性機能抑制は、GHR または ORX の単独作用では起こらず、複数の因子の総合的作用で発現するものと考えられた。

(t) 無麻酔無拘束ラットの右心房に留置したカニューレから採血し、血漿 GH、グレリン値を測定したところ、血漿 GH 高値 (100 ng/ml 以上) の時点と、低値 (10 ng/ml 以下) の時点における血漿グレリン値には、N 端グレリン測定系でも C 端グレリン測定系でも差が認められなかった。さらに、グレリン作用を抑制する GH secretagogue (GHS) 拮抗薬 [D-Lys-3]-GHRP-6 を投与しても、GH の脈動的分泌は保たれていた。胃切除、迷走神経切断術後患者におけるグレリンの GH 分泌反応を調べたが、グレリンの GH 分泌反応に、胃切除、迷走神経切断術後患者と健常者で差異は見出せなかった。

(u) 間脳下垂体機能障害は、経過が長期に渡るものが多いため、経過を単に生命予後のみで把握するだけでなく、症状や QOL、社会的自立等を指標とした健康余命についても評価することが望まれる。そこで、わが国で過去に実施された他の難病の予後調査の方法と問題点を検討され、間脳下垂体機能障害の予後調査の実

施方法についての案が提示された。

D 考察

(a) 成人下垂体機能低下症患者のうち生命予後不良群(多種類のホルモン分泌低下を有する腫瘍性疾患、特に頭咽頭腫を原疾患とするもの)があることが示唆された。今後、予後不良群に対して適切な対応が必要と考えられる。

(b) 診断に難渋した症例の存在から、先端巨大症の診断には、臨床症候、GH 過剰分泌と IGF-1 高値の証明および下垂体腺腫の画像所見が必須である。

(c) low GH acromegaly の腺腫は小さく、また enclosed type が大部分を占め、手術のみで完全緩解が得られることが多いが、中には長期にわたり病気が発見されず比較的臨床経過が長い症例も含まれている可能性が示唆され、早期診断および適切な治療が必要と思われた。

(d) 先端巨大症において大腸、甲状腺の腫瘍性疾患の合併が少なからず認められ、先端巨大症と診断された際には下部消化管精査、甲状腺エコーによるスクリーニング検査を施行することが必要と考えられた。

(e) 低身長思春期発来児の最終身長改善には、治療開始時から高用量の LHRH アナログで性腺機能を十分に抑制し、骨成熟を止めることが重要と推察された。しかし、LH 値、FSH 値から性腺機能を予測することは困難であると考えられた。

(f) PC1/3 と 7B2 に対する自己抗体は二次的に出現しやすいと考えられ、非機能性下垂体腺腫と自己免疫性視床下部下垂体炎の鑑別の一助になりうることを示唆さ

れた。

(g) 鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症は、加齢による腎の Na 保持能の減退に加え、レニン・アルドステロン系の作動低下が主な要因で、AVP の分泌亢進は二次的反応であり、相反する治療を要する SIADH との鑑別は高齢者の生命予後上きわめて重要である。

(h) 高血圧は伴うもののクッシング徴候を欠く症例のうち 1 例は 0.5 mg dexamethasone (DEX) 抑制試験がきっかけとなり発見され、下垂体腺腫摘出後、0.5 mg DEX 抑制試験の正常化と高血圧の改善を認めた。本症例は下垂体精査の機会がなければ臨床的には単純性肥満並びに本態性高血圧の範疇に入る症例であり、プレクリニカルクッシング病の病態の早期発見は臨床的にも重要と考えられた。

(i) 非機能性下垂体嫌色素性腺腫における silent corticotroph adenoma の頻度は比較的多い(6/27 例)といえる。内分泌学的特徴として ACTH の基礎分泌は正常であったが、CRH に対する反応性は亢進している例が多かった(4/6 例)。しかし、いずれも Cushing 徴候はなく preclinical Cushing 病との関連性については今後フォローアップが必要と考える。

(j) 典型的な Cushing 病や末端肥大症の診断基準には当てはまらないが、部分的な身体所見と検査異常が証明され、それらの pre-又は subclinical な状態と思われる数例を経験し、Pre-又は subclinical な Cushing 病と先端巨大症という新しい疾患概念を提起した。これに関し、さらに今後、全国的に症例を集め、診断基準、長期経過や予後などについて検討してい

くことが必要と思われる。

(k) 局在診断の困難な異所性 ACTH 症候群に対しては、¹¹¹In オクトレオタイドスキャンは診断上非常に有効であると考えられた。

(l) 特発性下垂体性ゴナドトロピン単独欠損症の報告は稀であるが、その病因の主座が下垂体にあると考えられる症例が存在する。

(m) 大磯の成績は、aminoguanidine, cimetidine, indomethacin, dexamethasone が CPM 発症予防に有効であることが示唆するものであり、今後、実際の臨床への応用が期待される。

(n) 岩崎の成績は、11 β -HSD の阻害剤がクッシング病の内科的治療薬として有用である可能性を示唆するものであり、in vivo の系においても同様の成績が得られるのか興味深い。

(o) グルコース濃度の上昇は NF κ B などのフリーラジカル反応性の転写因子を介し POMC 遺伝子の発現を促進することが示唆された。

(p) 非機能性下垂体腺腫であっても、FHS β SU (44%)、LH β SU (18%)、 α -SU (44%) の発現率が高く、一部はゴナドトロピン SU の細胞系譜への機能分化が示唆された。転写因子の検討では、複数の転写因子が高頻度で発現されており、非機能性腺腫の機能分化には、機能性腺腫で提唱されているような細胞系譜のみでは説明のつかない異なるメカニズムの存在を示唆させた。

(q) プロモクリプチンにより、Prolactin-releasing peptide 受容体 (PrRPR) 遺伝子発現が抑制されること、さらにその作用

機構が明らかとなった。今後、PrRPR 遺伝子のプロモクリプチン応答責任領域に結合する約 60 kDa の未知の核蛋白質の同定が期待される。

(r) 臨床例でみつかった Pit-1 変異の解析から、Pit-1 によって発現が制御される遺伝子の cAMP による転写促進機構に CBP が重要であることが明らかとなった。

この機構は、一部の Pit-1 変異による複合下垂体ホルモン欠損症の一因と考えられる。今後、さらに詳細な機構解明が待たれる。

(s) 摂食制限で観察される慢性的な性機能抑制は、グレリンまたはオレキシンの単独作用では起こらず、複数の因子の総合的作用で発現するものと考えられた。

(t) 胃で産生され循環血液を介して下垂体に到達するグレリンが GH の脈動的分泌に関与している可能性は小さい。一方、胃で産生されたグレリンが迷走神経を介して GH 分泌を促進する可能性が指摘されているが、ヒトにおいて、そのような機構が存在するという根拠は得られなかった。

(u) 間脳下垂体機能障害の新たな予後調査法が検討されたが、これにより得られた予後調査結果は、臨床医療および公衆衛生行政にとって重要な基礎資料となると考えられる。

E 結論

様々な間脳下垂体機能障害による視床下部ホルモン・下垂体ホルモンの分泌異常症の病因、病態を把握し、有用な診断治療法を確立することを目的として、蓄積された臨床例の解析から疾患の特性を抽出しようとする研究、および疾患の成因、病態を明確にしようとする *in vivo*, *in*

vitro 実験をも含む研究が平成 14 年度におこなわれ、数多くの成果が得られた。この成果は、間脳下垂体疾患の新たな診断法、治療法開発の基盤になると考えられる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

英文原著 104 編

H 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

IV. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

Pit-1 異常症における新規の分子メカニズムの解明

主任研究者 千原和夫 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科
研究協力者 岸本正彦 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座
内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科
置村康彦 神戸大学医学部保健学科

研究要旨：下垂体特異的転写因子 Pit-1 は GH、PRL、TSH β 遺伝子の発現を促進するため、その遺伝子異常ではこれらの複合下垂体ホルモン欠損を来す。今回私どもは、DNA 結合および二量体形成に重要な POU ドメインが正常であるにもかかわらず、GH、PRL 遺伝子発現促進能の低下を示した変異 Pit-1 (P24) の機能を詳細に検討した。その結果、P24L は Wild Pit-1 とは異なり、コアクチベーター-CBP をリクルートできないこと、さらに、Pit-1 と CBP の interaction には、CBP の CH1 ドメインと CH3 ドメイン、Pit-1 のトランスアクチベーションドメインと POU ドメインの双方が重要であることが明らかとなった。さらに、P24L は Wild Pit-1 とは異なり、cAMP による Pit-1 を介した遺伝子発現増強反応を示さず、また、CBP の機能を阻害する Adenovirus Ela を用いた実験成績ともあわせ、CBP が cAMP による Pit-1 を介した遺伝子発現増強に重要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

下垂体特異的転写因子 Pit-1 はソマトトロフ、ラクトロフ、サイロトロフの発生、分化に重要であると同時に、成長ホルモン (GH)、プロラクチン (PRL) および甲状腺刺激ホルモン (TSH) β 遺伝子の Pit-1 binding DNA 配列に結合し、その発現を促進する。従って、Pit-1 遺伝子の異常は、GH、PRL および TSH の複合欠損症を発症させうる。

Pit-1 の C 端側には POU 特異的ドメイン及び POU ホメオドメインが存在し、N 端側

には転写活性化ドメインが存在する。これまで POU ドメインに変異をもつ変異型 Pit-1 の機能解析はいくつか行われ、この領域の変異により Pit-1 の DNA 結合能、および二量体形成能が障害されることが報告されている。

一方、現在までに、ヒト複合下垂体ホルモン欠損症 [Combined Pituitary Hormone Deficiency (CPHD)] の症例で同定された、転写活性化ドメインにおける変異は 2 種類ある。そのひとつは、14 番目のプロリンがロイシンに変わったもの