

200400522B

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老年病に対する成長ホルモン補充療法の  
有効性に関する研究

平成 14 年度～16 年度 **総合** 研究報告書

主任研究者 千原和夫

平成 17 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究 . . . . . 5  
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 千原和夫

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 17

# I . 総括研究報告書

## 老年病に対する成長ホルモン補充療法の有効性に関する研究

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

成長ホルモン（GH）は下垂体から分泌され、成長や代謝調節だけでなく、老化の進展に深く関与するホルモンである。その分泌量は思春期から若青年期に最大となり、以後年齢が進むにつれ減少する。一方、脳腫瘍等の器質的疾患によって早期に GH 分泌能が低下した患者では、筋力低下、骨粗鬆症に加えて高脂血症、動脈硬化の早期発症、その進展に伴う血管合併症の増加など、生理的な加齢に伴って出現する変化に酷似した諸症状や所見が年齢不相応に早期に出現すること、さらに、これらは補充量の GH の投与によって改善することが最近明らかとなってきた。これらの成績は、老年病の成因に GH 分泌不全が関与する可能性、および老年病に対する GH 治療の可能性を示唆するものである。

これらの点を明らかにするため、本研究では、1) 視床下部下垂体に何ら器質的疾患のない健常高齢者、および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌予備能、2) GH 分泌が低下した健常高齢者の臨床的特徴、3) 器質的疾患によらない成人 GH 分泌不全者に対する GH の補充療法の効果、4) GH 分泌不全の動脈硬化に及ぼす影響、5) GH の血管平滑筋に対する作用、6) 成人 GH 欠損症に合併する代謝異常症の発症要因、および、7) 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値と GH 分泌予備能の関連性に関する研究を行なった。

この結果、日本人における、成人 GH 分泌不全の発症頻度、動脈硬化に及ぼす影響が明らかとなった。さらに、非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果が明らかとなった。また、血管平滑筋における GH の新規作用が見いだされ、成人 GH 分泌不全症で指摘されていた代謝異常症発症と GH 以外の補充ホルモンの関連性、および、血中グレリンは加齢に伴う GH 分泌予備能の低下には関与しない可能性も示唆された。これら

の成績は、成人 GH 分泌不全症の病態理解や診断、治療をする上で有用である。

#### 分担研究者氏名

加治秀介 兵庫県立大学教授  
苅田典生 神戸大学大学院医学系  
研究科助教授  
置村康彦 神戸大学医学部助教授  
高橋 裕 神戸大学医学部附属  
病院講師  
飯田啓二 神戸大学大学院医学系  
研究科助手  
高橋健太郎 神戸大学医学部附属  
病院助手

きた。

以上の成績は、老年病の成因に GH 分泌不全が関与する可能性、および老年病に対する GH 治療の可能性を示唆するものである。これらの点を明確にすることを目的に、本研究では、1) 視床下部下垂体に何ら器質的疾患のない健常高齢者、および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌予備能、2) GH 分泌が低下した健常高齢者の臨床的特徴、3) 器質的疾患によらない成人 GH 分泌不全者に対する GH の補充療法の効果、4) GH 分泌不全の動脈硬化に及ぼす影響、5) GH の血管平滑筋に対する作用、6) 成人 GH 欠損症に合併する代謝異常症の発症要因、および、7) 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値と GH 分泌予備能の関連性に関する研究を行なった。

#### A 研究目的

成長ホルモン (GH) は下垂体から分泌され、成長や代謝調節だけでなく、老化の進展に深く関与するホルモンである。その分泌量は思春期から若青年期に最大となり、以後年齢が進むにつれ減少する。一方、脳腫瘍等の器質的疾患によって早期に GH 分泌能が低下した患者では、筋力低下、骨粗鬆症に加えて高脂血症、動脈硬化の早期発症、その進展に伴う血管合併症の増加など、生理的な加齢に伴って出現する変化に酷似した諸症状や所見が年齢不相応に早期に出現すること (成人 GH 欠損症、あるいは成人 GH 分泌不全症)、さらに、これらは補充量の GH の投与によって改善することが最近明らかとなって

#### B 研究方法

##### 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌予備能

平成 13 年度に厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班により作成された成人 GH 分泌不全症の診断の手引きに基づき、健常高齢者、および軽症疾患罹患高齢者の GH 分泌不全発症頻度について検討した。62 歳以

上の健常高齢者、および軽症高血圧、糖尿病、高脂血症等で治療を受けているが他に大きな異常所見のない患者（軽症疾患罹患高齢者）に対し、GH 分泌刺激試験（アルギニン試験、L-ドーパ試験）を行ない、経時的に採血、GH 分泌反応を調べた。また、自覚症状を調べる目的で、アンケート調査を行なった。

### 非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果

アルギニン試験、L-ドーパ試験の両方で、GH 頂値が 3 ng/ml 以下であり、GH 分泌不全が確認された健常、軽症疾患罹患高齢者 4 名（男性 1 名、女性 3 名）に対して、GH 補償療法をおこなった。胸部単純 X 線写真、頭部 MRI、心電図、心エコー、骨密度、血液学、生化学検査をおこない、重篤な疾患のないことを確認した。軽度高血圧をもつ被験者が 1 名あったが、除外規定に該当しなかったため、他の被験者と同様に GH 補償療法を開始した。投与開始後 4 週間は、3  $\mu$ g/kg のヒトリコンビナント GH を 1 日 1 回、皮下投与した。何ら副作用がないことを確認した後、6  $\mu$ g/kg に増量し、さらに 12 週間連日投与した。この間、4 週ごとに、体重、血圧、脈拍数、ウェスト/ヒップ比の測

定、血液学、生化学検査を行なった。その後、GH 投与を中止し、中止後 4 週にも体重、血圧、脈拍数、ウェスト/ヒップ比測定、血液学、生化学検査を行なった。なお、本研究は神戸大学医学部附属病院医薬品及び医療用具の臨床研究審査委員会の許可を得て行なった。

### GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響

—成人および小児期発症成人 GH 分泌不全症患者における頸動脈内膜・中膜複合厚の比較—

日本人における GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響を明確にする目的で、GH 分泌不全症患者において、頸動脈エコー検査をおこなった。とくに、成人発症の GH 分泌不全症と小児発症の成人 GH 分泌不全症の症状、検査所見に相違があるか明らかにする目的で、動脈硬化の進行度に注目し、両方で比較検討した。すなわち、34 例の成人成長ホルモン分泌不全症患者（AGHD）34 例（小児発症（CO）（15 歳未満の発症）17 例、成人発症（AO）17 例）、および年齢、性別を合致させた対照者 34 名の内頸動脈内膜・中膜複合厚（IMT）を高分解度エコーカラー Doppler システム（LOGIQ700MR, GE Yokogawa Medical system）で計測し、比較検討した。

## 血管平滑筋細胞における成長ホルモン投与による遺伝子発現の変化— differential display 法を用いた検討

GH 不足時だけでなく、過剰時にも種々の不利益が生じることは、先端巨大症患者をみるとよく理解される。そこで、GH 不足および、過剰状態で発現が変動する遺伝子を、デイファレンシャルディスプレイや DNA マイクロアレイで同定するプロジェクトを行なっている。今回は、GH の直接の標的である血管平滑筋細胞において、GH で発現が調節される遺伝子を differential display 法で検索した成績について報告する。ラット血管平滑筋細胞培養液に GH を加え、それにより平滑筋細胞で変化する遺伝子群を differential display 法を用いて同定した。さらに、それらの GH による発現変動を定量 PCR で評価した。また、IGF-I の効果、各種ブロッカーを使用した実験と併せ、その作用機構を検討した。

## 成人成長ホルモン欠損症 (AGHD) に合併する代謝異常症

### — 補充ホルモンの影響 —

GH 分泌刺激試験 (インスリン低血糖試験、1-DOPA 試験、アルギニン試験、GHRH 試験) のいずれかでピーク血中 GH

値が 3ng/ml 未満の 185 例 (男性 81 例、女性 104 例) を AGHD とし、性、年齢をマッチさせた非 GHD 成人下垂体機能低下症例 74 例 (男性 44 例、女性 30 例) を対照として、6 種類の代謝異常症 (耐糖能異常/糖尿病、高コレステロール血症、高トリグリセリド (TG) 血症、肥満、脂肪肝、高血圧) の発症頻度の相対危険度を比較した。

上記症例を含む 193 例の AGHD 症例 (男性 89 例、女性 104 例) において、1) 補充ホルモンの種類 (甲状腺ホルモン、グルココルチコイド、ゴナドトロピン系、ADH)、2) ハイドロコチゾン補充量、および 3) 補充ホルモンの総数が、各代謝異常症の合併およびこれらの代謝異常症の重複合併へ及ぼす影響について調べた。

## 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値と GH 分泌予備能の関連

62 歳以上の健常高齢者 (34 名、男性 15 名、女性 19 名)、および軽症高血圧、糖尿病、高脂血症等で治療を受けているが他に大きな異常所見のない患者 (軽症疾患罹患高齢者 27 名、男性 10 名、女性 17 名) に対し、GH 分泌刺激試験を行なった。アルギニン試験 (アルギニンを 30 g、30 分かけて静脈内投与)、および L-ドーパ

試験 (L-ドーパ 0.5 mg を経口投与) を行ない、薬剤の投与開始前、投与後 15、30、45、60、90、120 分の時点で採血、血漿を分離、凍結保存した。その後、血漿 GH 値を IEMA (トローソー) で測定し、各被験者の GH 分泌能を検討した。また、GH 分泌刺激前、および 30 分にグレリン採血用に血液を採取した。すなわち、EDTA・アプロチニン採血を行い、血漿分離後、血漿の 1/10 容の 1 規定塩酸を加え、測定まで  $-70^{\circ}\text{C}$  で保存した。その後、一括して desacyl-ghrelin ELISA kit (三菱化学ヤトロン) でトータルグレリン値を測定した。アルギニン試験、および L-ドーパ試験前後の血漿グレリン値の変動は、paired T 検定により検定し、 $P < 0.05$  のとき有意とした。

## C 研究結果

### 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における GH 分泌反応

アルギニン試験、L-ドーパ試験において、GH 反応の頂値が  $3\text{ng/ml}$  以下の低反応者は各々 21 % (13 / 61)、38 % (21 / 55) であった。両試験ともに低反応であった者は 16 % (9 / 55) であった。GH のカットオフ値を、アルギニン試験では  $1.4\text{ ng/ml}$ 、L-ドーパ試験では  $0.64\text{ ng/ml}$  とすると、それぞれ 3 名 (4.9%)、5 名 (9.0%)

が該当し、共に該当するものは 2 名 (3.6%) であった。GH 頂値が  $3\text{ng/ml}$  以下であった被験者はいずれも GH 分泌不全による可能性のある何らかの自覚症状を訴えていた。なかでも、集中力の低下、筋力の低下を訴える者は、GH 頂値が  $3\text{ng/ml}$  以上の者と比べ有意に多かった。

### 非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果

4 名の被験者に対して行なった頸動脈エコー検査では、内中膜複合体 (IMC) は  $0.68 \pm 0.06\text{ mm}$  であり明確な肥厚はみられなかったが、3 名で intermediate plaque を認めた。心エコー検査では、軽度の大動脈弁閉鎖不全が 2 名、軽度の僧帽弁閉鎖不全が 1 名に認められたが、特に症状、有意な身体所見の認められた方はなかった。心電図では異常所見を認めなかった。腰椎骨密度は、Z スコアで評価すると低下は認められず、むしろ増加していた (コントロール比  $126 \pm 25\%$ )。

$3\text{ }\mu\text{g/kg}$  の GH 投与により、4 名のうち 3 名において、投与 4 週間後に血漿 IGF-I、IGFBP3 値が増加した。一方、残りの 1 名では、 $3\text{ }\mu\text{g/kg}$  の GH 投与では血漿 IGF-I、IGFBP3 の増加は明確ではなく、 $6\text{ }\mu\text{g/kg}$  の GH 投



与によって、GH 投与開始 8 週後に IGF-I、IGFBP3 が増加することが確認された。

血中 LDL-コレステロール値は、GH 投与開始 4、8、あるいは 12 週後には低下した。中性脂肪には、一定の傾向がみられなかった。血中 PICP、骨型 AP 値、尿中 NTx 排泄も 4-16 週には上昇した。逆に血中 i-PTH は減少した。脂肪細胞に由来するホルモンである、レプチン、アディポネクチンは低下傾向にあった。PAI-I、高感度 CRP をも測定したが、変動が大きく明確な動きは観察し得なかった。ほかの生化学検査、血液学検査では、大きな変動は観察されなかったが、1名の男性において、血糖値、HbA1c の上昇がみられた。

体重、血圧、脈拍数、ウェスト/ヒップ比など身体所見では、大きな変化はみられなかった。

### GH 分泌不全の動脈硬化におよぼす影響

—成人および小児期発症成人 GH 分泌不全症患者における頸動脈内膜・中膜複合厚の比較—

成人発症 GH 分泌不全症患者 (A0) と小児発症 GH 分泌不全患者 (C0) を比較すると、年齢は C0 が有意に低年齢であった (C0;  $29 \pm 7$  vs A0;  $48 \pm 12$ ,  $P < 0.01$ )。また罹病期間は C0 が有意

に長かった (C0;  $21 \pm 9$  vs  $14 \pm 9$  yr,  $P < 0.01$ )。内頸動脈内膜・中膜複合厚 (IMT) は、C0, A0 両者ともに対照群に比べ肥厚していた。両群間で比較した時、実測値では C0 は  $0.82 \pm 0.08$ , A0 は  $0.79 \pm 0.03$  mm と差を認めなかったが、同じ方法で計測された日本人の年齢別基準値から年齢を補正した Z-score を算出すると、C0 は  $2.07 \pm 0.68$ , A0 は  $0.35 \pm 0.48$  であり、C0 でより肥厚がみられた ( $P < 0.05$ )。血圧、血中 IGF-I や脂質レベルは両群間に有意差を認めなかった。IMT は BMI, 血圧、血中 IGF-I, 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪とは C0, A0, AGHD 全例のいずれにおいても、有意の相関を認めなかった。

### 血管平滑筋細胞における成長ホルモン投与による遺伝子発現の変化—differential display 法を用いた検討

血管平滑筋において、rhGH によって増加した mRNA の塩基配列を決定したところ、増加した mRNA は mitochondrial cytochrome oxidase subunit II / III と pristanoyl-CoA oxidase であることが判明した。一方、rhGH によって発現が減少した mRNA の一つは、ADAMST-1 であることが判明した。他の増減した mRNA は、現在の

ところ DNA データベースに未登録である。cytochrome oxidase subunit II/III はミトコンドリア遺伝子にコードされており、その発現は、ゲノム遺伝子にコードされた転写因子である mitochondrial transcription factor 1 (mtTF1) によって制御されている。GH 添加により、cytochrome oxidase subunit II/III mRNA が増加したことから、GH が mtTF1 遺伝子の発現を制御しているのではないかと考え、定量 PCR を使いその発現量を測定した。予想どおり、GH 投与により mtTF1 mRNA 量は用量依存性に増加した。また、この GH の効果は、JAK2 阻害剤である AG490 投与によりコントロールレベルまで抑制されることが明らかとなった。この成績より、血管平滑筋において、GH は JAK2 を介して mtTF1 量を変化させ、ミトコンドリア遺伝子の転写を制御している可能性が示された。

## 成人成長ホルモン欠損症 (AGHD) に合併する代謝異常症

### — 補充ホルモンの影響 —

AGHD では、男女に共通して耐糖能異常/糖尿病、高 TG 血症、脂肪肝の相対リスクが高い傾向がみられた。また男性では高コレステロール血症、肥満の、女性では高血圧の相対リスクも高い傾向がみられた。ADH 補充、

グルココルチコイド補充は各々脂肪肝および高血圧の合併増加に寄与していた。一方、グルココルチコイド補充は代謝異常症が 4 種類重複合併するリスクの低下に寄与していた。補充ホルモンの総数は高 TG 血症と脂肪肝の合併増加、3 種類の代謝異常症の重複合併増加に寄与していた。

## 健常高齢者および軽症疾患罹患高齢者における血漿グレリン値と GH 分泌予備能の関連

アルギニン試験 (被験者数 61 名) において、平均血漿 GH 頂値は  $8.1 \pm 7.1$  (mean  $\pm$  SD) ng/ml であり、3 ng/ml 以下であったものは 13 名 (21%) であった。L-ドーパ試験 (被験者 55 名) において、平均血漿 GH 頂値は  $5.9 \pm 6.1$  ng/ml であり、3 ng/ml 以下であったものは 21 名 (38%) であった。アルギニン試験における GH 頂値と、L-ドーパ試験における GH 頂値の間には、相関係数 0.49 (危険率  $p < 0.05$ ) の有意な相関がみられた。両試験を受けた 55 名中、血漿 GH 頂値が 3 ng/ml 以下であったもの (GH 分泌不良群) は 9 名 (16%) であった。

血漿グレリン基礎値は、GH 分泌不良群と不良群に該当しない 46 名からなる GH 分泌良好群において、それぞれ  $61.5 \pm 49.0$ 、 $75.4 \pm 59.5$

fmol/ml であり、両群間に有意差はなかった。その他の生化学検査においても差はなかった。また、血漿グレリン基礎値とアルギニン試験の GH 頂値、L-ドーパ試験における GH 頂値の間には、それぞれ明確な相関はみられなかった。興味深いことに、血漿グレリン値は、アルギニン、および L-ドーパ投与開始 30 分後に、いずれにおいても有意に低下した。この血漿グレリンの低下反応は GH 分泌不良群、良好群のいずれにおいても観察された。

#### D 考察

本研究から、いくつかの興味ある成績が得られた。その 1 つは、成人 GH 分泌不全症の発症頻度である。今回検討した集団は、もちろん日本人高齢者集団を代表するものではないが、成人 GH 分泌不全症の発症頻度を推測する 1 つの資料となるであろう。今回得られた頻度は、予想外に高く間脳下垂体機能障害調査研究班による成人 GH 分泌不全症の診断の手引きに従えば、16%の被験者が GH 分泌不全と判断された。最近海外で発表された厳しい基準を用いても、3.6%が該当した。この成績から判断すると、一般高齢者のなかに、器質的疾患による GH 分泌不全症患者に匹敵する GH 分泌不全者が存在する可能性がある。

このような GH 分泌不全者が特有の臨床像を示すのか、今後明らかにする必要があると考え、次年度から、非器質的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果について検討を開始した。今回検索した 4 名では、GH 分泌不全によると考えられる身体所見は観察されなかった。しかし、GH 投与により、生化学検査では、コレステロールの低下、骨形成マーカー(骨型 ALP、PIPC)、骨吸収マーカー(Ntx)の上昇がみられた。また、血漿レプチン、アディポネクチン値は低下傾向を示し、GH 投与中止後 4 週には前値に復した。今回の検討では被験者数が少ないため、成績を解釈する上で問題点があるが、今回の成績は、小児発症、および器質的疾患による成人 GH 分泌不全患者に GH を投与したときに観察された成績と概ね同一であり、明確な症状を欠く GH 分泌不全者においても、合併症の促進防止には GH 補償は有用である可能性がある。

第 2 に、長期にわたる成人 GH 分泌不全症では、動脈硬化が実際に対照群に比べ進んでいることが明らかとなった。特に小児期発症の成人 GH 分泌不全症で Z-score が高く、年齢に比べ動脈硬化が進行していた。この理由については CO, AO 間に BMI, 血圧、血中 IGF-I, 脂質レベルなどに差

がなく、糖尿病、心疾患の合併例も除外しているため、少なくともこれらの要因に拠るものではなく GHD の発症時期そのものが関与する可能性や、GHD の罹病期間を反映している可能性が考えられよう。いずれにせよ、日本人においても GHD そのものが IMT 肥厚に関わることを示唆する結果である。

GH 分泌不全による直接的な動脈肥厚機序の詳細は不明であるが、GH 分泌不全による血管内皮における NO 産生の低下や、動脈硬化を惹起する種々のサイトカインが増加による可能性が想定される。この分子機構を明確にするため、GH の標的であり、動脈硬化の進展において重要な役割を果たす血管平滑筋において、GH で発現が調節される遺伝子を differential display 法で検索した。この結果、ゲノム遺伝子にコードされた転写因子である mitochondrial transcription factor 1 (mtTF1) の発現を GH は増加させることが明らかとなった。mtTF1 はミトコンドリア遺伝子発現や複製を制御しており、GH→ゲノム DNA→ミトコンドリア DNA という新しい情報の流れが想定された。この機構は普遍的である可能性があり、今後の研究の展開が期待される。

成人 GH 分泌不全症で指摘されている代謝異常症の発症に関して、GH 以

外のホルモン補充の要因も明らかとなった。成人 GH 分泌不全症では、従来から GH 分泌不全を伴わない成人下垂体機能低下症に比べ耐糖能異常/糖尿病、高 TG 血症、脂肪肝などの合併頻度が高い傾向が認められていた。しかし、肥満や高脂血症の発症については必ずしも見解が一致していなかった。今回、これらの成人 GH 分泌不全症で指摘されていた代謝異常症合併の要因として、GH 以外の下垂体ホルモン欠損に対する補充ホルモンの影響が否定できないことが示され、下垂体機能低下症に対する総合的治療の重要性が再認識された。

さらに、GH 分泌予備能と血中グレリン値には明確な相関はなく、血中グレリンは加齢に伴う GH 分泌予備能の低下には関与しない可能性が示唆された。これまで、加齢に伴う GH 分泌予備能の低下は、視床下部を含む中枢性の原因によることが推測されていたが、その説のほうの方が妥当であるのかもしれない。しかし、この成績は、高齢者における GH 分泌刺激薬としてのグレリンの有用性を否定するものではない。

## E 結論

日本人における、成人 GH 分泌不全の発症頻度、動脈硬化に及ぼす影響が明らかとなった。さらに、非器質

的障害による成人 GH 分泌不全者の臨床的特徴と成長ホルモン補償療法の効果が明らかとなった。また、血管平滑筋における GH の新規作用が見いだされ、成人 GH 分泌不全症で指摘されていた代謝異常症発症と GH 以外の補充ホルモンの関連性、および、血中グレリンは加齢に伴う GH 分泌予備能の低下には関与しない可能性も示唆された。これらの成績は、成人 GH 分泌不全症の病態理解や診断、治療

をする上で有用である。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

論文発表

英文原著 50 編

#### H 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

## Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murata,M., Y.Okimura, K.Iida, M.Matsumoto, H.Sowa, H.kaji, M.Kojima, K.Kangawa and <u>K.Chihara</u>	Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells	J Biol Chem	277	5667- 5674	2002
Kanatani,M., T.Sugimoto, J.Kano and <u>K.Chihara</u>	IGF-1 mediates the stimulatory effect of high phosphate concentration on osteoblastic cell proliferation	Journal of Cellular Physiology	190	306-312	2002
Kitazawa,R., S.Kitazawa, K.Kajimoto, H.Sowa, T.Sugimoto, T.Matsui, <u>K.Chihara</u> and S.Maeda	Expression of parathyroid hormone- related protein (PTHrP) in multiple myeloma	Pathology International	52	63-68	2002
Yamaguchi,T., T.Sugimoto, S.Yano, M.Yamauchi, H.Sowa, Q.Chen and <u>K.Chihara</u>	Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women	Endocrine J	49	211-217	2002
Yamaguchi,T., T.Sugimoto, H.Yamada, M.Kanzawa, S.Yano, M.Yamauchi and <u>K.Chihara</u>	The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women	Osteoporos Int	13	331-336	2002
Ozuru,R., T.Sugimoto, T.Yamaguchi and <u>K.Chihara</u>	Time-dependent effects of vitamin k2 (menatetrenone) on bone metabolism in postmenopausal women	Endocrine J	49	363-370	2002
Sowa,H., H.Kaji, T.Yamaguchi, T.Sugimoto and <u>K.Chihara</u>	Smad3 promotes alkaline phosphatase activity and mineralization of osteoblastic MC3T3- E1 cells	J Bone Miner Res	17	1190- 1199	2002
Kaji,H., M.Suzuki, S.Yano, T.Sugimoto, <u>K.Chihara</u> , S.Hattori, K.Sekita	Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients	Am J Nephrol	22	325-331	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yano,S., T.Tsukamoto, A.Kobayashi, M.Murata, S.Nakanishi, R.Nomura, H.Sowa, M.Fukagawa, T.Sugimoto, K.Chihara	Determination of parathyroid hormone klevels in fine needle aspirates of ectopic parathyroid glands	Nephrol Dial Transplant	17	1707-1708	2002
Sowa,H., H.Kaji, T.Yamaguchi, T.Sugimoto and K.Chihara	Activations of ERK1/2 and JNK by transforming growth factor $\beta$ negatively regulate smd3-induced alkaline phosphatase activity and mineralization in mouse osteoblastic cells	J Biol Chem	277	36024-36031	2002
Sugimoto,T., H.Kaji, D.Nakaoka, M.Yamauchi, S.Yano, T.Sugishita, D J Baylink, S.Mohan and K.Chihara	Effect of low-dose of recombinant fuman growth hormone on bone metabolism in elderly womwn with osteoporosis	Eur J Endocrinol	147	339-348	2002
<u>Chihara K</u>	Syndromes of Growth Hormone Bioinactivity	Journal of Pediatri Endocrinology & Metabolism	15	1437-1438	2002
Kishimoto M, Y Okimura, K Yagita, G Iguchi, M Fumoto, K Iida, H Kaji, H Okamura and <u>K Chihara</u>	Novel function of the transactivation domain of a pituitary-specific transcription factor, Pit-1	J Biol Chem	277	45141-45148	2002
Yamauchi M, T Sugimoto, T Yamaguchi, S Yano, J Wang, M Bai, E M Brown and <u>K Chihara</u>	Familial hypocalciuric hypercalcemia caused by an R648stop mutation in the calcium-sensing receptor gene	J Bone Miner Res	14	2174-2182	2002
Sakurai T, K Iida, Y Takahashi, H Kaji, S Takakuwa, R Sumita, Y Okimura and <u>K Chihara</u>	A novel heterozygous T511 mutation of growth hormone receptor is not associated with short stature	Growth Hormone & IGF Research	12	411-417	2002
Yamaguchi T, M Yamauchi, T Sugimoto, D Chauhan, K C Anderson, E M Brown, <u>K Chihara</u>	The extracellular calcium ( $Ca^{2+}$ )-sensing receptor is expressed in myeloma cells and modulates cell proliferation	Biochem Biophys Res Commun	299	532-538	2002
千原和夫	Ⅲ. 主要疾患の歴史 2. 下垂体腫瘍および機能不全	日本内科学会雑誌 創立100周年記念号	91	106-111	2002



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaji H, S Hattori, K Sekita, T Sugimoto, <u>K Chihara</u>	Factors affecting bone mineral density in hemodialysis patients with diabetic nephropathy	Endocrine Journal	50	127-133	2003
Okimura Y, K Ukai, H Hosoda, M Murata, G Iguchi, K Iida, H Kaji, M Kojima, K Kangawa, <u>K Chihara</u>	The role of circulating ghrelin in growth hormone(GH) secretion in freely moving male rats	Life Sciences	72	2517- 2524	2003
Murata M, H Kaji, I Mizuno, T Sakurai, K Iida, Y Okimura, <u>K Chihara</u>	A study of carotid intima-media thickness in GH- deficient Japanese adults during onset among adults and children	European Journal of Endocrinology	148	333-338	2003
Yano S, T Sugimoto, T Tsukamoto, <u>K Chihara</u> , A Kobayashi, S Kitazawa, S Maeda, R Kitazawa	Decrease in vitamin D receptor and calcium-sensing receptor in highly proliferative parathyroid adenomas	European Journal of Endocrinology	148	403-411	2003
Kishimoto M, Y Okimura, M Fumoto, G Iguchi, K Iida, H Kaji, <u>K Chihara</u>	The R271W mutant form of Pit-1 does not act as a dominant inhibitor of Pit-1 action to activate the promoters of GH and prolactin genes	European Journal of Endocrinolo gy	148	619-625	2003
Kanatani M, T Sugimoto, J Kano, M Kanzawa, <u>K Chihara</u>	Effect of high phosphate concentration on osteoclast differentiation as well as bone- resorbing activity	Journal of Cellular Physiology	196	180-189	2003
Sowa H, H Kaji L Canaff, G N Hendy, T Tsukamoto, T Yamaguchi, K Miyazono, T Sugimoto, <u>K Chihara</u>	Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage.	J Biol Chem	278	21058- 21069	2003
Kishimoto M, Y Okimura, H Nakata, T Kudo, G Iguchi, Y Takahashi, H Kaji, <u>K Chihara</u>	Cloning and characterization of the 5' -flanking region of the human ghrelin gene	Biochem Biophys Res Commun	305	186-192	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oishi K, K Toma, K Matsuo, T Nakai, <u>K Chihara</u> , H Fukuyama	Cortical motor areas in plantar response:an event- related functional magnetic resonance imaging study in normal subjects	Neuroscience Letters	345	17-20	2003
Hori H, H Nakata, G Iguchi,H Yamada, <u>K Chihara</u> , H Baba	Oncogenic ras Induces gastrin/ CCKB receptor gene expression in human colon cancer cell lines LoVo and Colo320HSR	J Lab Clin Med	141	335-341	2003
Fumoto M, Y Okimura, Y Sakagami, G Iguchi, M Kishimoto, Y Takahashi, H Kaji, <u>K Chihara</u>	Cloning of a protein binding to the most proximal Pit-1 binding element of prolactin gene from human pituitary cDNA library	Molecular and Endocrinology	207	31-38	2003
Qingxiang Chen, H Kaji, Mei-Fway IU, R Nomura, H Sowa, M Yamauchi, T Tsukamoto, T Sugimoto, <u>K Chihara</u>	Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects	J Clin Endocrinol Metab	88	4655- 4658	2003
Yano S, T Sugimoto, T Tsukamoto, T Yamaguchi, T Hattori, K-I Sekita, H Kaji, S Hattori, A Kobayashi, <u>K Chihara</u>	Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysispatients with secondary hyperparathyroidism:p ossible usefulness of Preoperative determination of Parathyroid hormone level for prediction of bone regain	Horm Metab Res	35	259-264	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Qingxiang Chen, H Kaji, R Nomura, H Sowa, M Yamauchi, T Tsukamoto, T Yamaguchi, A Kobayashi, T Sugimoto, K Chihara	Trial to predict malignancy of affected parathyroid glands in primary hyperparathyroidism	Endocrine J	50	527-534	2003
Kawamoto K, M Nagano, F Kanda, <u>K Chihara</u> , Y Shigeyoshi, H Okamura	Two types of VIP neuronal components in rat suprachiasmatic nucleus	Journal of Neuroscience Research	74	852-857	2003
Gomyo H, M Shimoyama, K Minagawa, K Yakushijin, N Urahama, A Okamura, K Yamamoto, M Ito, <u>K Chihara</u> , T Matsui	Effective anti-viral therapy for hemophagocytic syndrome associated with b-cell lymphoma	Leukemia & Lymphoma	44	1807-1810	2003
関口兼司、大石健一、濱口浩敏、前田伸也、西本啓介、石原広之、荻田典生、 <u>千原和夫</u>	出血性帯状疱疹ヘルペス脳炎をきたしたSLEの1例	日本内科学会雑誌	92	1328-1330	2003
竹野亮子、井口元三、工藤 工、高橋健太郎、岸本正彦、高橋 裕、置村康彦、加治秀介、笹野公伸、 <u>千原和夫</u>	原発性アルドステロン症とpreclinical Cushing症候群を合併し、同一副腎内に個々にアルドステロンとコルチゾールの自律性分泌腫瘍を認めた一例	日本内分泌学会雑誌	79Suppl	103-106	2003
岸本正彦、置村康彦、井口元三、高橋裕、加治秀介、 <u>千原和夫</u>	CAMP依存性Pit-1仲介遺伝子発現増強機序の解明	日本内分泌学会雑誌	79Suppl	141-143	2003
吉岡嗣朗、塚本達雄、 <u>千原和夫</u>	冠動脈硬化と血管平滑筋細胞	日本臨床	61 (増刊号4)	80-85	2003
<u>千原和夫</u>	リンパ球性下垂体炎	内科	91	1442-1443	2003
<u>千原和夫</u>	ソマトスタチンアナログ	内科	91	1444-1445	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高橋 裕、 <u>千原和夫</u>	ホルモン補充療法- ヒト成長ホルモン	臨床と研究	80	1859-1861	2003
内藤純子、梶 博 史、余 美慧、野村 利可子、宗和秀明、 陳 慶祥、山内美 香、塚本達雄、杉本 利嗣、 <u>千原和夫</u>	慢性C型肝炎患者に 全身性び慢性骨硬化 症及び高PTH血症を きたした一例	CLINICAL CALCIUM	13	1072-1076	2003
<u>千原和夫</u>	特集 代謝性骨疾患 序論	最新医学	58	2607-2608	2003
井口元三、 <u>千原和夫</u>	成人成長ホルモン分 泌不全症	薬の知識	54	346-349	2003
濱口浩敏、荻田典 生、小西淳也 藤井正彦、 <u>千原和夫</u>	頸動脈狭窄病変の診 断における multidetector-row CT(MDCT)の有用性と 超音波、MRAとの比 較	脳卒中	25	305-311	2003
高橋 裕、 <u>千原和夫</u>	末端巨大症と年齢	老年病診療 Q&A	40	1301/6- 1301/9	2003
Yoshioka S, Y Okimura, Y Takahashi, K Iida, H Kaji, M Matsuo, K Chihara	Up-regulation of mitochondrial transcription factor 1 mRNA levels by GH in VSMC	Life Sciences	74	2097-2109	2004
Iida K, Y Okimur a, K Takahashi, S Inomata, G Iguchi, H Kaji, <u>K Chihara</u>	A variety of phenotype with R161Q germline mutation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Japanese kindred	International Journal of Molecular Medicine	13	401-404	2004
Kaji H and <u>K Chihara</u>	Direct causes of death in Japanese patients with hypopituitarism as analyzed from a nation-wide autopsy database	Eur J Endocrinol	150	149-152	2004