

竹内和久、伊藤貞嘉：レチノイン酸による血管内皮細胞でのeNOS活性化およびNO産生亢進機構の解明第8回日本内分泌学会東北地方会 2004年4月24日 仙台

14.佐藤真友美、江川直人、菅原 明、影近弘之：RXRアンタゴニストによるST13前脂肪細胞の分化誘導。第77回日本内分泌学会学術総会 2004年6月24日 京都

15.宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、谷山佳弘、竹内和久、伊藤貞嘉：血管内皮細胞における肝細胞増殖因子（HGF）によるNO産生亢進機序の解明。第77回日本内分泌学会学術総会 2004年6月24日 京都

16.工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、谷山佳弘、竹内和久、伊藤貞嘉：血管内皮細胞におけるプロスタサイクリンによるNO産生亢進およびeNOSリン酸化機構。第77回日本内分泌学会学術総会 2004年6月24日 京都

17.菅原 明、宇留野晃、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉：新たなeNOS活性化・NO産生亢進因子としてのレチノイン酸、プロスタサイクリンおよび肝細胞増殖因子（HGF）：作用機構の解明および心血管病変治療における展望第77回日本内分泌学会学術総会「領域別シンポジウム」 2004年6月26日 京都

18.宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉：血管内皮細胞におけるHGFによるNO産生亢進・eNOSリン酸化機構の解明およびVEGFとの差異の検討。第27回日本高血圧学会総会 2004年10月9日 宇都宮

19.工藤正孝、菅原 明、宇留野晃、竹内和久、伊藤貞嘉：血管内皮細胞におけるプロスタサイクリン短期刺激によるNO産生亢進・eNOSリン酸化機構の解明。第27回日本高血圧学会総会 2004年10月9日 宇都宮

20.工藤正孝、菅原 明、齊藤明子、竹内和久、宇留野晃、伊藤貞嘉：プロスタサイクリンに

よる血管内皮細胞でのNO産生亢進作用および血管新生促進作用。第13回分子高血圧研究会 2004年11月13日 大阪

21.宇留野晃、菅原 明、金塚 完、工藤正孝、竹内和久、影近弘之、伊藤貞嘉：レチノイン酸による血管内皮細胞におけるeNOS活性化およびNO産生亢進。日本レチノイド研究会第15回学術集会 2004年11月18日

22.齊藤明子、菅原 明、今泉益栄、星 能元、宇留野晃、伊藤貞嘉、飯沼一字：レチノイン酸の血管新生に対する二相性作用。第46回日本小児血液学会2004年11月22日 京都

23.菅原 明、齊藤明子、宇留野晃、工藤正孝、伊藤貞嘉：プロスタサイクリンによる血管新生促進作用。第8回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2004年11月26日 宮崎

24.齊藤明子、菅原 明、宇留野晃、工藤正孝、星 能元、今泉益栄、飯沼一字、伊藤貞嘉：低濃度レチノイン酸による血管新生促進作用。第8回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2004年11月26日 宮崎

25.宇留野晃、菅原 明、工藤正孝、竹内和久、伊藤貞嘉：肝細胞増殖因子とスタチン系製剤の併用による協調的血管新生促進作用。第8回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 2004年11月26日 宮崎

26.菅原 明：生活習慣病治療薬の臨床使用におけるコンプライアンスについて。福島県会津若松市学術講演会～生活習慣病の薬物治療を考える～ 2004年11月29日 会津若松

27.菅原 明：CAMEROT/NORMALISEスタディとCa拮抗薬。第3回総合診療フォーラム 2004年12月9日 仙台

28.菅原 明、伊藤貞嘉：東北大学医学部附属病院第二内科を受診したクッシング病・クッシング症候群の解析。厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班

平成16年度班会議 2005年1月14日 東京

29.菅原 明：インフォームド・コンセントと
医療情報/医療倫理と患者の権利。第2回宮城県
放射線技師会医療学セミナー 2005年1月22日

仙台

30.菅原 明、工藤正孝、斉藤明子、竹内和久、
宇留野晃、伊藤貞嘉：血管内皮細胞における
プロスタサイクリンによるNO産生亢進作用お
よび血管新生促進作用。第34回日本心脈管作
動物質学会 2005年2月4日 京都

下垂体出血による続発性副腎不全および低ナトリウム血症補正後の橋外髄鞘崩壊症を併発したGH・PRL複合欠損症と考えられる一例

分担研究者 柳 瀬 敏 彦 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学
研究協力者 岡 部 泰二郎 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学
名 和 田 新 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

研究要旨: 症例は55才男性。近医にて低Na血症の補正後、パーキンソン症状が出現し、また低血糖発作が頻発するため当科へ紹介入院。精査の結果、下垂体出血による副腎不全のため低Na血症となり、その後血清Na値補正により橋外髄鞘崩壊症を来たしたと考えられた。ステロイドの補充により、低Na血症および低血糖は改善した。本例は身長が133cmと低身長。家族歴にて父親と長兄に低身長を認めた。内分泌学的諸検査の結果より本例は、遺伝性のGH・PRL複合欠損症の可能性が疑われた。ノックアウトマウスの解析から、ドーパミントランスポーター (DAT) の異常によりGH・PRL複合欠損症を呈することが報告されている。そこで本症例におけるDAT遺伝子のシーケンス解析を行い、第3イントロンのスプライシングアクセプターサイトのポリピリミジン配列にヘテロ接合性の変異を見出した。本変異によるスプライシング異常によりpremature termination codonが出現し、N末側のみの短いDAT蛋白ができる可能性が想定されることより、本変異がGH・PRL複合欠損症の原因である可能性が推定された。

A. 研究目的

今回、下垂体出血による副腎不全のため低Na血症となり、その後血清Na値補正により橋外髄鞘崩壊症を来たしたと考えられる症例を経験した。病歴や内分泌学的諸検査から遺伝性のGH, PRL複合欠損症の病態が示唆された。本症例の原因について、現時点で確定診断ではないものドーパミントランスポーター (dopamine transporter, DAT) の異常による可能性が示唆された。下垂体機能低下症の新しい疾患概念を提示する可能性があり、若干の文献的考察を交えて報告する。

B. 症例提示

[症例] 55才 男性。

[主訴] 筋固縮・異常行動・尿失禁。

[家族歴] 父：低身長(約120cm)、長兄：低身

長(約135cm)。生活歴、既往歴 特記事項なし。

[現病歴] 平成15年7月12日より37℃台の発熱、下痢が出現。市販薬を内服したが改善しないため7月19日近医受診。血中 Na 115mEq/lと低Na血症を認めた。点滴・止痢薬による治療を受けたが、5kgの体重減少、全身倦怠感を認め7月25日前医を受診。血中Na 107mEq/lと低値であり、同院入院。入院後生食1500ml/日による補正を受け7月28日には130mEq/lまで改善したが、同時期よりやや言動がおかしくなり、夜間失禁・筋固縮が見られるようになった。また、35mg/dlと低血糖も出現したため8月15日精査加療目的にて当科入院となった。

[入院時現症] 意識 JCS 1、身長 133.5cm、体重 30.6kg、BMI 17.2、身体均整正常。体温 36.7℃、脈拍 72/分、血圧 110/62mmHg。結膜に貧血・黄疸なし。心音・呼吸音 正常。腹部

平坦・軟、圧痛なし。神経学的所見：全身の筋固縮(+)、whisper voice(+)、深部腱反射正常。[一般検査成績]尿所見では比重1.013で他所見なし。血算では白血球4290(好中球31.4%、リンパ球60.4%、単球4.4%、好酸球3.3%、好塩基球0.5%)と相対的リンパ球増加を認め、RBC $324 \times 10^4/\mu\text{l}$ ↓、Hb10.9 g/dl↓で貧血を認めた。凝固系ではPT68%↑APTT43.6 Sec↑と凝固系の延長を認めた。電解質ではNa126 mEq/l↓Cl90 mEq↓K4.4 mEq/lと著明な低Na血症を認めた。

[内分泌学的検査成績]血中ホルモン基礎値(表1)では血中cortisol値の低下を認め、血中GHは正常であったが、ソマトメジンC値の低下を認めた、甲状腺ホルモン基礎値は正常でTSHの軽度上昇を認めた。また血漿浸透圧は著明低下を認めたが、ADH分泌は認めた。血中testosterone値は正常であった。尿中ホルモン値では尿中遊離cortisol 23 $\mu\text{g/day}$ 、尿中17-OHCS 0.79 mg/day、尿中17-KS 0.46mg/dayといずれも低値で、副腎皮質機能不全が疑われた。ACTH-cortisol系では日内変動は存在するものの、血中cortisol低値でACTHは正常上限(表2)であった。血中cortisolは迅速ACTH負荷試験にて低反応であったが(表3)、連続ACTH負荷試験にて正常反応(表4)、CRH試験にてACTHは基礎値は正常上限(53.3 pg/ml)ながら無反応(頂値53.1 pg/ml)であったことから続発性副腎皮質機能低下症と考えられた。今回入院するまでは全く健康で副腎不全症の既往がないことより、後天的な続発性副腎皮質機能低下症と考えられた。一方、GH-IGF-1系はインスリン負荷試験でGHの反応性は認められなかったが(表5)が、アルギニン+GRF同時負荷試験ではGHの反応性を認めたため(表6)、下垂体におけるGHの応性自体には異常がなく、視床下部性のGH分泌不全症が疑われた。血中

ソマトメジンCは測定感度以下であったが、GH連続負荷試験でソマトメジンCの反応を認め、GH受容体の機能は正常と考えられた(表7)。PRLに関してはセレネース投与下にて施行したTRH負荷試験にて基礎値低値(1.50ng/ml)で低反応(3.20 ng/ml)でありPRL分泌不全が認められた。なお、TRH負荷に対するTSHの反応性並びにLH-RHに対するLH、FSHの反応性は正常であった。以上より、本症例はGH、PRLの複合欠損症と考えられた。

[画像診断(頭部MRI)]トルコ鞍内から鞍上部にかけて約13mmの腫瘤を認め、T1WIで高信号(図1)、T2WIでは下部が低信号で上部が高信号を呈しfluid-fluid形成が疑われた。また両側基底核にT2延長域を認め(図2)、髄鞘崩壊症によるものと考えられた。

[臨床経過]頭部MRIの鑑別上、下垂体出血並びにラトケ嚢胞が考えられたが、生来、健康であったことから、急性の経過を考慮して下垂体出血に伴う続発性副腎皮質機能低下症による低Na血症と診断した。また、前医での急激なNa補正に伴い、基底核に橋外髄鞘崩壊症を併発し、Parkinsonismを呈したと考えられた。当科入院時、病棟徘徊の異常行動や幻覚、興奮による不眠、尿失禁等の症状を認めたが、これらの症状はセレネースの投与にて消失し、筋固縮に対しては抗パーキンソン薬のマドパーの投与にて改善した。また二次性副腎皮質機能不全症による低血糖と低Na血症状に対してはハイドロコチゾンの投与にて病態の消失を認めた。筋固縮に関しては、軽度ながら現在も存続している。

C.遺伝子解析

ノックアウト(KO)マウスの解析から、ドーパミントランスポーター(DAT)の異常によりGH・PRL複合欠損症を呈することが報告され

ている¹⁾。そこで、本症例の疾患基盤としてDAT異常症の可能性を検討するため、DAT遺伝子のシーケンス解析を行い、第3イントロンのスプライシングアクセプターサイトのポリピリミジン配列にC/Aのヘテロ接合性変異を見出した。

D. 考案

遺伝性のGH・PRL複合欠損症と考えられる症例を報告した。GH欠損症に関しては濃厚な小人症の家族歴を有することから遺伝的要因は明らかである。しかしながら下垂体出血によると考えられる二次性の副腎不全症も合併しているため、PRLの分泌不全に関しては遺伝的なものか、下垂体出血に伴う二次的なものかは厳密には、明確ではない。現在のところ、施行し得ていないが、今後、PRL分泌能に関する家系内検索が重要と考えられる。また、GH欠損症に関しては、GH構造異常により生物活性を認めない、いわゆるKowalski症候群²⁾の可能性は残るため、現在、GH-1異常の有無について検索中である。本症例のGH、PRL欠損を一元的に説明する因子として、入院時、強度の全身固縮を主徴とするParkinsonismを認めたと、またノックアウトマウスの表現型からDATの異常の可能性を想定した。DATは神経軸索末端からシナプス間隙に放出されたドーパミン(DA)を取込み、ドーパミンシグナルの終結に関与する分子で12回膜貫通型、Na⁺/Cl⁻依存性トランスポーターである。大変、興味深いことにDATKOマウスでは細胞外ドーパミンの著増と細胞内ドーパミンの著減が認められ、dopaminergicなトーンの亢進が起り、多動を呈すると同時にGH・PRL複合欠損症の病態を呈することが明らかにされている。本症例では低ナトリウム血症の補正後に基底核に橋外髄鞘崩壊症の所見を認めており、

parkinsonismの発現に関与していると考えられるが、筋固縮が強く出すぎている印象がある。本症例においてはDATKOマウス同様、細胞外のドーパミン濃度が上昇しているにもかかわらず、ドーパミン産生細胞内のドーパミン含量が減少していることが考えられるため、そういう状態で基底核の髄鞘崩壊が生じると、早期よりドーパミン産生細胞内のドーパミンの枯渇が生じやすく、そのためにパーキンソン症状が早期より強く出た可能性が考えられる。今回、見出したDAT遺伝子のスプライシングアクセプターサイトのポリピリミジン配列変異に関しては、スプライシング異常によりpremature termination codonが出現し、N末側のみの短いDAT蛋白ができる可能性が想定される。ヘテロ接合性変異であったが、12回膜貫通領域の種々の欠失変異がdominant negative作用活性を有することも報告されており³⁾、この変異のみでもDAT活性の低下をきたす可能性が考えられる。今後、Minigeneを用いたin vitro splicingの解析により、われわれが見出した変異が実際にsplicingの異常に関与することを証明する必要がある。また、家系検索を行いgenotypeとphenotypeが一致することを証明すると同時に、低身長を示した親族における下垂体機能を把握することが重要である。また、本症例では二次性の副腎皮質機能不全症でありながら、血中ACTHは比較的高い免疫活性を示したことから大分子型ACTHが存在している可能性がある。大変、興味深いことにdopamineにはACTH前駆体POMCのprocessingに関与するPC-1の遺伝子発現を抑制する作用があることが報告されており⁴⁾、本症ではdopamineトーンの亢進によりPC-1の発現が抑制され、大分子型ACTHが増加している可能性が考えられる。この点についても今後の検討課題である。

E. 結語

遺伝性のGH・PRL複合欠損症と考えられる症例を報告した。今後、本症例のDAT遺伝子異常症の可能性について、さらに検討を進める予定である。

F. 参考文献

1. Bosse R, Fumagalli F, Jaber M et al. : Anterior pituitary hypoplasia and dwarfism in mice lacking the dopamine transporter. *Neuron* 19: 127, 1997
2. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y et al.: Short stature caused by growth hormone. *New Engl J Med* 334, 432-436, 1996
3. Torres GE, Carneiro A, Seamans K et al. : Oligomerization and trafficking of the human dopamine transporter. *J Biol Chem* 278, 2731-2739, 2003
4. Jansen E, Ayoubi TAY, Meulemans SMP et al. : Neuroendocrine-specific expression of the human prohormone convertase 1 gene. *J Biol Chem* 270, 15391- 15397, 1996

G. 研究発表

1. Fan W, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H: Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* in press, 2005
2. Nishi Y, Hosoda H, Mori K, Kaiya H, Sato T, Fukue Y, Fukushima N, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M; Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* in press 2005
3. Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, Yanase T,

Takayanagi R, Nomura M, Nawata H: Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript. *Biochem Biophys Acta* in press 2005

4. Fan W, Yanase T, Wei L, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H: Activation of Peroxisome Proliferator Activated Receptor α and Retinoid X Receptor Inhibits CYP19 transcription through NF- κ B in Ovarian Granulosa Cells *Endocrinology* 146: 85-92, 2005

5. Wu Y, Ghosh S, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Hu Y : The orphan nuclear receptors NURR1 and NGFIIB modulate aromatase gene expression in ovarian granulosa cells: A possible mechanism for repression of aromatase expression upon luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 146: 237-46, 2005

6. Gondo S, Yanase T, Okabe T, Tanaka T, Morinaga H, Nomura M, Goto K, Nawata H: SF-1/Ad4BP Transforms primary long-term cultured bone marrow cells into ACTH-responsive steroidogenic cells. *Genes to Cells* 9:1239-47, 2004

7. Ohno K, Araki N, Yanase T, Nawata H, Iida M: A novel nonradioactive method for measuring aromatase activity using a human ovarian granulosa-like tumor cell line and an estrone ELISA. *Toxicol Sci* 82:443-50, 2004

8. Nawata H, Inoguchi T, Yanase T, et al. : Genome-wide linkage analysis of type 2 diabetes mellitus reconfirms the susceptibility locus on 11p13-p12 in Japanese. *J Human Genetics* 49: 629-34, 2004

9. Fan W, Yanase T, Yin W, Kawate H, Saitoh M, Oba K, Nomura M, Okabe T, Goto K, Yanagisawa J, Kato S, Takayanagi R, Nawata H: Protein kinase

A potentates Ad4BP/SF-1 transactivation by re-integrating the subcellular dynamic interactions of the nuclear receptor with its cofactors, GCN5/TRRAP, and suppressor, DAX-1: a laser confocal imaging study in living KGN cells. *Molecular Endocrinology* 18: 127-141, 2004

10. Chu S, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Fuller PJ.: Transrepression of Estrogen Receptor {beta} Signaling by Nuclear Factor-({kappa})B in Ovarian Granulosa Cells. *Molecular Endocrinology* : 18:1919-1928. 2004

11. Morinaga H, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H : A Benzimidazole Fungicide, Benomyl and Its Metabolite Carbendazim Induce Aromatase Activity in Human Ovarian Granulosa-Like Tumor Cell Line (KGN) *Endocrinology* 145: 1860-1869, 2004

12. Nawata H, Yanase T, Goto K, Okabe T, Nomura M, Ashida K, Watanabe T.: Adrenopause. *Horm Res.* 62:110-4, 200

13. Yanase T, Adachi M, Goto K, Takayanagi R, Nawata H.: Coregulator-related diseases. *Intern Med.*43:368-73, 2004

14. Yanase T : Physiological significance of replacement therapy of dehydroepiandrosterone. *Intern Med.* 43: 156-8., 2004

15. 柳瀬 敏彦: 二次性糖尿病: 内分泌・瘵疾患による糖尿病 糖尿病学の進歩 2004 (日本糖尿病学会編) 診断と治療社 page 14-21, 2004

H.知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

図1 T1強調頭部MRI画像

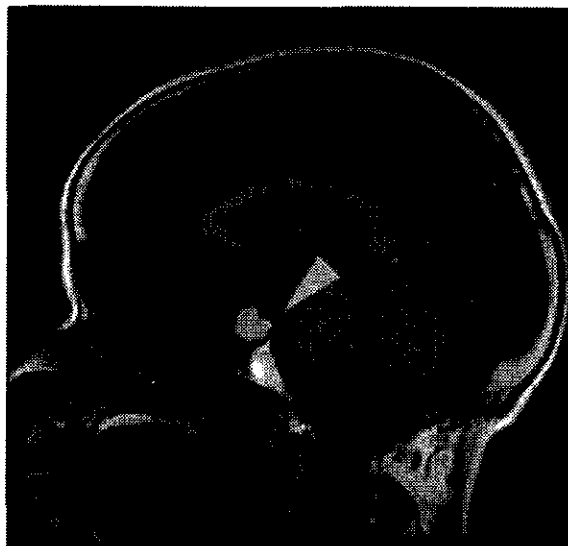


図2 T2強調頭部MRI画像

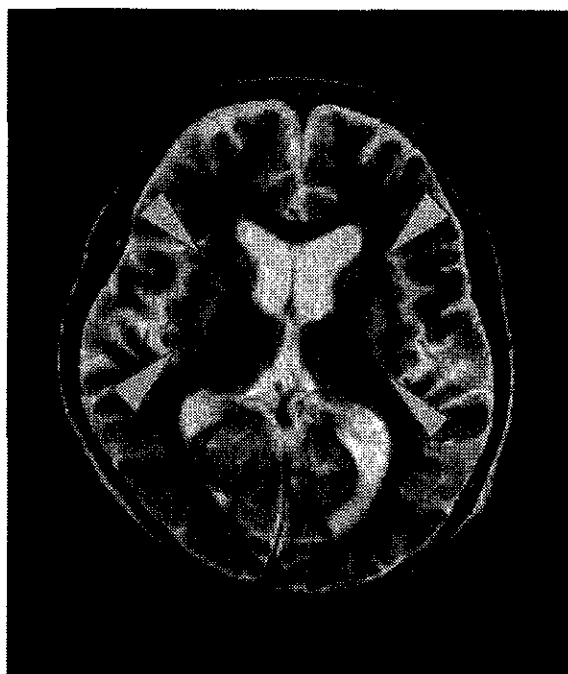


表1 血中ホルモン基礎値と血漿浸透圧

Cortisol	2.2 μ g/dl↓	TSH	5.6 μ U/ml↑
LH	6.7 IU/ml	ft4	1.1 ng/dl
FSH	5.1 IU/ml	ft3	2.1 pg/ml
Prolactin	1.4 ng/ml	ADH	1.0 pg/ml
HGH	0.7 ng/ml	血漿浸透圧	260.4 mOsm /kgH ₂ O↓
ソマトメジン C	<10 ng/ml↓	Testosterone	2.81 ng/ml

表7 GH連続負荷試験

(GH 0.03mg/kg/day im×4days)

	前値	負荷後
ソマトメジン C(ng/ml)	34.1	127.7
IGF-BP3(μ g/ml)	1.1	2.0

表2 下垂体・副腎皮質系検査：日内変動

	9:00	17:00	21:00
ACTH (pg/ml)	56	35.4	28.2
Cortisol (μ g/dl)	5.2	1.9	1.9

表3 下垂体・副腎皮質系検査：Rapid-ACTH負荷試験
(1-24 ACTH 250 μ g iv)

	0min	30	60
Cortisol (μ g/dl)	2.8	10.0	12.0

表4 Prolonged ACTH負荷試験

(ACTH-Z 1mg im×3日間)

	前値	第4日	第5日	第6日
Cortisol(μ g/dl)	5.2	25.1	19	32.3

表5 インスリン(0.05U/kg)負荷試験

Time (min)	0	15	30	45	60	75	90
BS (mg/dl)	79	38	377	200	136	91	69
GH (ng/ml)	0.7	0.3	0.6	0.8	1.1	0.6	0.4
ACTH (pg/ml)	56.1	46.7	92.5	87.1	53.7	50.1	48.5
cortisol (μ g/ml)	4.8	6.8	7.7	7.4	6.5	6.2	5.8

インスリン投与後22分時のBSが28mg/dlとなったため、50% glucose 40mlを静注した。

表6 アルギニン+GRF同時負荷試験

Time (min)	0	30	60	90	120
GH (ng/ml)	0.3	13.4	6.5	2.8	2.0
IRI (μ U/ml)	3.4	37.1	10.2	3.5	2.1

高浸透圧によるアクアポリン-2水チャネルの遺伝子制御

分担研究者 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
研究協力者 加園 恵 三 自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一
齊藤 智之 自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一
斎藤 孝子 自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一
柳館 智恵子 自治医科大学附属大宮医療センター総合医学第一
佐々木 成 東京医科歯科大学大学院医学研究科腎臓内科学

研究要旨:本研究では、マウスアクアポリン-2 (AQP-2) 5' 上流域の遺伝子をクローニングして、これをMDCK細胞にトランスフェクトし、浸透圧反応領域の存在を検討した。AQP-2 5' 上流域には浸透圧反応領域が少なくとも2ヶ所存在することが示された。1つは、-570 ~ -560bpの tonicity-responsive enhancer(TonE)、他は -6.1 ~ -4.3kb内に存在する新しい浸透圧反応部位である。後者がAQP-2 promoterの制御に優位であると考えられた。また、TonE結合蛋白を強制発現させた細胞で、高浸透圧による遺伝子発現がさらに増強したことから、既知のTonEと新規浸透圧反応部位の相互作用の存在も示唆される。

[緒言] SIADHでは、低血漿浸透圧にもかかわらず血漿アルギニンバソプレッシン(AVP) 値は持続的に高値をとる。このため、AVP 依存性に抗利尿作用が亢進して、希釈性低ナトリウム(Na) 血症を呈する。しかし、AVP 分泌過剰状態が慢性化すると、抗利尿作用が減弱して、水利尿が部分的に回復して、低Na血症のさらなる助長は回避される¹⁾。これは、AVP escape 現象としてよく知られているが、その機序は明らかでない。私たちは、in vivoで SIADH モデルラットを用いて、AVP の過剰状態が持続するにもかかわらず腎内アクアポリン-2 (AQP-2) 水チャネルの発現が減弱することを示した²⁾。この中で、低血漿浸透圧や循環血液量の増加が直接AQP-2 発現に関与する可能性が示唆された。

今回の研究では、マウスAQP-2 の5' 上流域 (-9.5 kb)をクローニングして、これをMDCK細胞にトランスフェクトし浸透圧反応領域の存在を検討した。

[方法] マウスAQP-2遺伝子上流の種々の領域を pGL3 basicベクターのルシフェラーゼ(Luc)遺伝子上流に組込んだ。5' 上流 -9516、-6041、-4327、-2622、-1102、-356bを組み込んだものをそれぞれ、-9.5AQP2、-6.1AQP2、-4.3AQP2、-2.6AQP2、-1.1AQP2および-0.36AQP2とした。また、-9516~-1103bの約8.4kbを組み込んだものを8.4AQP2とした。また、-570~-560bpには既知の高浸透圧反応領域 (tonicity-responsive enhancer element; TonE) (TGGAAAAGTCC) が存在するが、-0.36AQP2にTonE 配列を2回繰り返し組み込んだもの (5' -TCGAGTGGTGGAAAAGTCCAGCTTGG-TGGAAAAGTCCAGCTGGCCTTA-3') も作成し、これをpTonE₂とした。これらのプラスミドをQIAGEN社のSuperFectを用いてMDCK細胞にトランスフェクションした。トランスフェクション後に培養液の浸透圧を変化させ48時間培養後にLuc活性を測定した。高浸透

圧は培養液 (DMEM) にNaClとUreaを1:2で添加し、600mosmol/kgとした。Ureaは膜透過性があるため、有効浸透圧刺激はNaClによる450mosmol/kgとなる。さらに、TonE結合蛋白 (TonEBP) や dominant-negative TonEBP (DNTonEBP)³⁾ を、AQP-2 プロモーターのコンストラクトとともに、MDCK細胞にトランスフェクトして、AQP-2プロモーターの浸透圧反応性を検討した。また、低浸透圧の培養液はNaCl無添加のDMEM(NaCl-)にNaClを添加し、200msomol/kgとした。一部の実験ではLuc活性の測定前6時間の時点で0.5 mmol/lのdibutylcyclic AMP (DBcAMP)を添加した。

[結果] 1) -1.1AQP2 および-4.3AQP2はTonEを含むが、高浸透圧培地下での遺伝子発現は有意に変化しなかった。2) 一方、-6.1AQP2および-9.5AQP2は、高浸透圧培地下で、遺伝子発現が各々、 2.08 ± 0.27 倍、 2.04 ± 0.14 倍に有意に上昇した。3) -6.1AQP2の高浸透圧反応は、p38 MAPキナーゼあるいはMEK阻害薬 (SB203580, U0126) で有意に抑制されたが、-6.1AQP2のコンストラクトにおける高浸透圧反応は、SB203580やU0126で阻害されなかった。4) pTonE₂の高浸透圧反応性はDNTonEBPで有意に抑制された。5) 一方、-6.1AQP2の高浸透圧反応性はDNTonEBPで阻害されず、また、TonEBP強制発現下で高浸透圧刺激により-6.1AQP2の遺伝子発現はさらに増強した。6) 低浸透圧下では-1.1AQP2と-6.1AQP2の両者ともに、基礎値は変化しないものの、DBcAMPに対する反応性は低下する傾向がみられた。

[考察] AQP-2は、AVP依存性水チャネルである⁴⁾が、同時に高浸透圧がAVPと独立してAQP-2遺伝子制御に関わることが明らかとなった。マウスAQP-2の5' 上流域には既知の高浸透圧

反応領域TonEが存在するが、高浸透圧によるプロモーター活性は変化しなかった。これに対して、より上流域を含むコンストラクトを用いた実験から、-6.1~-4.3kb内にTonEと異なる新たな高浸透圧反応領域の存在が示された。この反応性は、TonEBPを強制発現下では高浸透圧刺激による遺伝子発現がさらに増強したことから、既知のTonEと新規反応部位には何らかの相互関係が存在することが示唆される。今後、高浸透圧反応部位の同定、低浸透圧でのAQP-2遺伝子制御について検討することが課題となる。

[文献]

1. Gross PA, Kim JK, Anderson RJ: Mechanism of escape from desmopressin in the rat. *Circ Res* 53: 794-804, 1983.
2. Saito T, Higashiyama M, Nagasaka S, Sasaki S, Saito T, Ishikawa S: Role of aquaporin-2 gene expression in hyponatremic rats with chronic vasopressin-induced antidiuresis. *Kidney Int* 60: 1266-1276, 2001.
3. Miyakawa H, Woo SK, Dahl SC, Handler JS, Kwon HM: Tonicity-responsive enhancer binding protein, a Rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 2538-2542, 1999.
4. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 361: 549-552, 1993.

cDNAマイクロアレイを用いた成長ホルモン欠損モデルラットの 肝臓における遺伝子発現の解析

分担研究者	置村 康彦	神戸大学医学部保健学科
	吉岡 嗣朗	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
	高橋 裕	同上
	福岡 秀規	同上
	竹野 亮子	同上
	工藤 工	同上
	高橋 健太郎	同上
	飯田 啓二	同上
	加治 秀介	兵庫県立大学
	柳澤 夕佳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 臨床インフォマティクス分野*
	伊藤 恵美	同上
	本間 玲子	同上
	今井 順一	同上
	渡辺 慎哉	同上
	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

研究要旨：成長ホルモン(GH)の代謝作用の機序を明らかにすることを目的に、肝臓において、GHによって発現が制御されている遺伝子をcDNAマイクロアレイで調べた。慢性GH欠乏の影響を調べるために、生物活性を有さないGHを分泌するため成長不全をきたすspontaneous dwarf rat (SDR)、および対照のSDラットの肝臓からRNAを抽出した。DNAマイクロアレイで解析したところ、GH欠乏によって、脂質代謝に関する種々の遺伝子発現の変動が観察された。これらの遺伝子発現の変動は、肝細胞内脂質蓄積を亢進させる方向に作用することが推測された。一部の遺伝子発現変動は、non-alcoholic steatohepatitis (NASH)で観察される遺伝子発現変動と同一であり、NASHの病態の一部をGH作用不全により説明し得る可能性がある。

A. 研究目的

成長ホルモン (GH) は小児の成長において重要であるのみならず、成人においても大きな役割を果たしていることが、最近明らかとなってきた。たとえば、成人GH分泌不全症では、血中脂質・内臓脂肪の増加や、骨塩量・筋力の低下が出現する。さらに、これらの所見はGH投与によって改善することが明らかとなり、GHの代謝作用が注目されている。しかし、そ

の作用機構については、不明な点が多い。今回、GHの代謝作用の機序を明らかにすることを目的に、ラット肝臓において、GHによって発現が制御されている遺伝子をcDNAマイクロアレイで調べた。

B. 研究方法

慢性GH欠乏の影響を調べるために、次の実験を行った。生物活性の欠如した成長ホルモ

ンを分泌するため、成長不全をきたす spontaneous dwarf rat (SDR)、および、対照として正常SDラットをエーテル麻酔下で断頭屠殺し、直ちに肝臓を摘出した。液体窒素で肝臓を凍らせてRNAの崩壊を防ぎ、すり鉢で肝を破碎し、アイソジェン（ニッポンジーン）を用いてRNAを抽出した。

これらのRNAサンプルを11505の遺伝子を有するDNAマイクロアレイプレートとハイブリダイゼーションさせた。サンプルのラベリングにはCy5、共通リファレンスのラベリングにはCy3を使用し、発現量の増減を調べた。11505遺伝子のうち、共通リファレンスとの差が大きい遺伝子に絞り込んだ上で、さらにクラスター解析を行った。

（倫理面への配慮） ラットに対する飼育、薬物投与、麻酔、安楽死、臓器摘出などは、神戸大学動物実験委員会の定めた神戸大学における動物実験に関する指針に従って行った。

C. 研究結果

Cy5、Cy3シグナルが弱く定量できないものや、定量性にかけると思われるものを排除し、信頼性の高いものに絞った上、対照群にくらべ、2倍以上に発現が増加、あるいは1/2以下に減少しているものを有意の変動する遺伝子と考えた。さらに個体差の影響を排除するため、すべての個体において共通して変化している遺伝子のみ限定し、SDラットに比べ、SDRにて変化している111個の遺伝子を選び出した。このうち、脂質代謝に関連する遺伝子には、つぎのものがあつた（表1）。また、薬物代謝酵素関連では、cytochrome P450遺伝子等の発現が増加していた。

D. 考察

今回、GHの慢性欠乏において種々の脂質代

謝関連遺伝子発現が変動することが明らかとなった。これらの変動を総括してみると、GHの欠乏により細胞内脂質蓄積に向かう可能性が推測される。最近、成人GH分泌不全症患者では、non-alcoholic steatohepatitis (NASH) を伴うことが多いと報告されており、今回の成績はNASHの発症機構を解明する上で、興味深い。NASHで減少することが報告されている carnitine palmitoyltransferase I等の脂質代謝酵素以外に、増加することが報告されている cytochrome P450も、SDRでは同一の方向に発現が変動しており、成人GH分泌不全症患者におけるNASH発症の機構を説明し得るものかもしれない。一方、予備実験として、GHの急性効果を検討したが、2-hydroxyphytanoyl-CoA発現は回復する方向に変動するものの、他の遺伝子発現変動はSDRにGHを急性投与したときには回復しないことから、大部分の変動はGHの直接効果ではないことが推測される。GHの慢性投与によって、SDRで今回観察された遺伝子発現変動が、対照のSDと同等になるまで回復するのか興味のある点である。

成人GH分泌不全患者で観察されるNASHが、GH補償によって改善するのか不明であるが、成人GH分泌不全症で出現する血中脂質・内臓脂肪の増加や、骨塩量・筋肉量の低下が、GH投与によって改善する報告があることから、十分その可能性はあると考える。また、GH分泌不全が明確でないNASH患者におけるGHの意義は不明であるが、GH投与が薬物療法の1つとなり得る可能性も想定される。そのとき、注意する必要があることは、GHは上記のような利点を持つばかりでなく、耐糖能の悪化、悪性腫瘍の発症率の増加等の欠点も有することであり、その投与に関しては慎重である必要がある。そのためにも、GHの作用機構を明確にし、ヒトにおいて有用な作用のみを選択

的に発揮させる手法を開発する必要がある。今後、このような応用も考慮し、肝以外の臓器においてもGHの作用機構をいっそう明確化する必要がある。

E. 結論

GH欠損ラットの肝臓では、carnitine O-octanoyltransferase (Crot)、carnitine octanoyltransferase、apolipoprotein A-II、glycerol-3-phosphate acyltransferase、CD36 mRNAの増加、carnitine palmitoyltransferase I、2-hydroxyphytanoyl-CoA、fatty acid binding protein 1 mRNAの減少が観察され、GH分泌不全は、全体として、肝細胞内脂肪蓄積を惹起する方向に作用することが考えられた。成人GH分泌不全症で観察されるNASHの発症を、これで説明し得る可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Intravenous administration of ghrelin stimulates growth hormone secretion in vagotomized patients as well as normal subjects

Takeo R, Y Okimura, G Iguchi, M Kishimoto, T Kudo, K Takahashi, Y Takahashi, H Kaji, M Ohno, H Ikuta, Y Kuroda, T Obara, H Hosoda, K Kangawa and K Chihara

Eur J Endocrinol 151:447-450, 2004

A novel splice site mutation of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in a Japanese patients with Gitelman syndrome

Iida K, M Hanafusa, I Maekawa, T Kudo, K Takahashi, S Yoshioka, M Kishimoto, G Iguchi, T

Tsukamoto, Y Okimura, H Kaji and K Chihara
Clinical Nephrology 62:180-184, 2004

Up-regulation of mitochondrial transcription factor 1 mRNA levels by GH in VSMC.

Yoshioka S, Okimura Y, Takahashi Y, Iida K, Kaji H, Matsuo M, Chihara K.

Life Sci. 74:2097-109, 2004.

A variety of phenotype with R161Q germline mutation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Japanese kindred.

Iida K, Okimura Y, Takahashi K, Inomata S, Iguchi G, Kaji H, Chihara K.

Int J Mol Med. 13:401-4, 2004

2. 学会発表

cDNAマイクロアレイを用いた成長ホルモン欠損モデルラットの肝臓における遺伝子発現の解析 第78回日本内分泌学会学術総会（発表予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

SDに比べてSDRで発現が増加している遺伝子
carnitine O-octanoyltransferase (Crot)
carnitine octanoyltransferase
apolipoprotein A-II
glycerol-3-phosphate acyltransferase
CD36

SDに比べてSDRで発現が減少している遺伝子
carnitine palmitoyltransferase I
2-hydroxyphytanoyl-CoA,
fatty acid binding protein 1 (Fabp1)

表1

**V. 間脳下垂体機能異常症の
診断と治療の手引き
(2004)**

成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き(平成16年度改訂)

I. 主症候

1. 成長障害があること

通常は、身体をつりあいはとれていて、身長は標準身長(注1)の $-2.0SD$ 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が2年以上にわたって標準値(注2)の $-1.5SD$ 以下であること。

2. 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合。

3. 頭蓋内器質性疾患(注3)や他の下垂体ホルモン分泌不全があるとき。

II. 検査所見

以下の分泌刺激試験(注4)で下記の値が認められること。(注5)

インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後120分間(グルカゴン負荷では180分間)にわたり、30分毎に測定した血清(漿)中成長ホルモン濃度の頂値が 10ng/ml 以下であること(注6)。ただし、リコンビナントヒト成長ホルモンを標準品としたときは、血清(漿)中成長ホルモン濃度の頂値が 6ng/ml 以下であること(注7)。

III. 参考所見

1. あきらかな周産期障害がある。

2. 24時間あるいは夜間入眠後3~4時間にわたって20分毎に測定した血清(血漿)成長ホルモン濃度の平均値が正常値に比べ低値である。または、腎機能が正常の場合で、2~3日間測定した24時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中成長ホルモン濃度が正常値に比べ低値である。

3. 血清(漿)IGF-I値や血清IGFBP-3値が正常値に比べ低値である。

4. 骨年齢(注8)が暦年齢の80%以下である。

[判定基準]

成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がI-1を満たし、かつIIの2種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。

2. 主症候がI-2あるいは、I-1とI-3を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候がI-1またはI-2を満たし、かつIIIの参考所見の4項目のうち3項目以上を満たすもの。

2. 主症候がI-1を満たし、IIの1種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつIIIの参考所見のうち2項目を満たすもの。

3. 主症候がI-1とI-3を満たし、かつIIIの参考所見のうち2項目以上を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候がI-1を満たし、かつIIの2種以上の分泌刺激試験における頂値がすべて5ng/ml以下のもの(注6)。リコンビナント成長ホルモンが標準品の場合は、頂値がすべて3ng/ml以下のもの(注7)。
2. 主症候がI-2または、I-1とI-3を満たし、かつIIの1種類の分泌刺激試験における頂値が5ng/ml以下のもの(注6)。リコンビナント成長ホルモンが標準品の場合は、頂値がすべて3ng/ml以下のもの(注7)。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

成長ホルモン分泌不全性低身長症の判定基準に適合するもので、うち「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」以外のもの。

注意事項

- (注1) 横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- (注2) 縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児11歳以上、女児9歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- (注3) 頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見(下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉)が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- (注5) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。
- ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ☆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 - ☆ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物(副腎皮質ホルモンなど)投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
 - ☆ 慢性的精神抑圧状態(愛情遮断症候群など)：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
 - ☆ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (注6) 測定キットにより値が異なるので、成長科学協会のキット毎の補正式を用いて判定する。
- (注7) リコンビナントヒト成長ホルモンを標準品としたときは、測定値を補正する必要がない。
- (注8) Tanner-Whitehouse-2(TW2)に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle法、TW2原法またはCASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System)法でもよい。
- (附1) 診断名は、93年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, IB, type IIなど) は、家族歴有り、早期からの

著明な低身長（ $-3SD$ 以下）、GHRH負荷試験を含むGH分泌刺激試験で、GH値の著明な低反応、血中IGF-I、IGFBP-3値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。

- (附3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が10ng/mlを越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。
- (附4) 強力なGH分泌刺激剤としてGHRP-2の使用が承認された。成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断におけるGHRP-2負荷試験の血清（血漿）GH基準値（カットオフ値）はまだ確立していない。

成人GH分泌不全症の診断の手引き(平成16年度改訂)

I. 主症候および既往歴

1. 小児期発症では成長障害を伴う(注1)。
2. 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴うことがある。
3. 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪(内臓脂肪)の増加、ウエスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量の低下、筋力低下などがある。
4. 頭蓋内器質性疾患(注2)の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

II. 検査所見

1. GH分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷、グルカゴン負荷、またはGHRP-2負荷試験を行い(注3)、下記の値が得られること(注4)。インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後120分間(グルカゴン負荷では180分間)にわたり、30分ごとに測定した血清(血漿)GHの頂値が5 ng/ml以下である(注4、5)、ただしリコンビナントGHを標準品とした場合は、血清(血漿)GH頂値が3 ng/ml以下であること(注6)。GHRP-2負荷試験で、負荷前および負荷後60分にわたり、15分毎に測定した血清(血漿)GH頂値が15 ng/ml以下であるとき、インスリン負荷におけるGH頂値3 ng/ml以下に相当する低GH分泌反応であるとみなす。ただし、リコンビナントGHを標準品とした場合は、血清(血漿)GH頂値が9 ng/ml以下であること(注6)。
2. GHを含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

III. 参考所見

1. 血清(漿)IGF-I値や血清IGFBP-3値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である(注7)。
2. 腎機能が正常な場合で、2~3日間測定した24時間尿または夜間入眠から翌朝起床までの尿中GH排泄量が正常値に比べ低値である。

[判定基準]

成人GH分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2、3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. Iの4とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験において基準を満たすもの。
GHRP-2負荷試験の成績は、重症型の成人GH分泌不全症の判定に用いられる(注8)。

成人GH分泌不全症の疑い

1. Iの1項目以上を満たし、かつIIIの1項目以上を満たすもの。

[病型分類]

重症成人GH分泌不全症

1. Iの1あるいはIの2、3を満たし、かつIIの1で2種類以上のGH分泌刺激試験における血清(

- 血漿)GHの頂値がすべて3 ng/ml以下 (GHRP-2負荷試験では15ng/ml以下) のもの (注5)。
2. Iの4 とIIの2を満たし、IIの1で1種類のGH分泌刺激試験における血清(血漿) GHの頂値が3 ng/ml以下 (GHRP-2負荷試験では15ng/ml以下) のもの (注5)。
- ただし、リコンビナントGHを標準品とした場合は、血清 (血漿) GH頂値が1.8ng/ml以下 (GHRP-2負荷試験では9 ng/ml以下) であること (注6)。

中等度成人GH分泌不全症

成人GH分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人GH分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注1) 性腺機能低下症を合併している時や適切なGH補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注2) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注3) 重症成人GH分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷、L-DOPA負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷とGHRH負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。
- (注4) 次のような状態においては、GH分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
- ☆ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ☆ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 - ☆ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
 - ☆ 薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
 - ☆ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者。
- (注5) 測定キットにより値が異なるので、成長科学協会のキット毎の補正式を用いて判定する。
- (注6) リコンビナントヒトGHを標準品としたキットで測定した時は、測定値を補正する必要はない。
- (注7) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など他の原因による血中濃度の低下がありうる。
- (注8) 重症型以外の成人GH分泌不全症を診断できるGHRP-2負荷試験の血清 (血漿) GH基準値はまだ定まっていない。
- (附1) 下垂体性小人症、下垂体性低身長症またはGH分泌不全性低身長症と診断されてGH投与による治療歴が有るものでも、成人においてGH分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。
- (附2) 成人においてGH単独欠損症を診断する場合には、2種類以上のGH分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

VI. 会 議 記 録