

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

間脳下垂体機能障害に関する調査研究

平成14年度～16年度 総括研究報告書  
合

主任研究者 千 原 和 夫

平成 17 年 3 月

# 目 次

I. 序 文 ..... 2

II. 総括研究報告書 ..... 5

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 25

## I. 序 文

平成14年に新たに発足した「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」も今年度で3年間の過ぎ、研究成果をまとめる時期になりました。振り返ってみますと、本研究班は、厚生省特定疾患の班として昭和48年に発足して以来、鎮目和夫班長、熊原雄一班長、清水直容班長、入江実班長、加藤譲班長と歴代の班長の優れたリーダーシップのもと、多くの班員あるいは研究協力者の地道な努力によって、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。大きな変革として、平成7年に国の難病対策方針が見直され、平成8年より①希少性、②原因不明、③効果的な治療法未確立、④生活面への長期にわたる支障（長期療養を必要とする）という4要素に基づいて難治性疾患克服研究事業の対象疾患として121疾患が選ばれ、さらにその中で治療が極めて困難であり、かつ必要とする医療費も高額である45疾患が特定疾患治療研究の対象疾患（医療費補助）として選別されたことが挙げられます。間脳下垂体機能障害調査研究班が取り扱う疾患として選ばれたのは、特定疾患治療研究対象の45疾患には1つもなく、難治性疾患克服研究事業対象の121疾患の中に含まれるPRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症の3疾患でした。何故、間脳下垂体機能障害の中でいまだに問題を多く抱えるクッシング病、先端巨大症、下垂体機能低下症が選に漏れたのか理由は不明のままです。

平成14年に発足した私達の班では、難治性疾患克服研究事業の対象疾患として選ばれているPRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症の3疾患に重点を置きながら、問題を抱えるこれら以外の間脳下垂体疾患に対しても研究を継続してきました。特に、我が国を代表する間脳下垂体疾患の専門家に班員として参加して頂き、エビデンスに基づいた類回の意見交換および議論を重ねて、課せられている3領域の分泌異常症のみならず、その他の代表的な間脳下垂体疾患についても、診断の手引き、治療基準や治療に関するガイドラインを作成できたことは大きな成果でした。これらのガイドラインは、次のステップとして計画している疫学的研究を展開する上でその研究の質を保証する重要な役割を果たすものと位置づけています。また、難治性疾患克服研究事業の対象疾患として選ばれているPRL分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、ADH分泌異常症の病因、病態、診断、治療および新規の疾患概念の提唱など、個別研究についてもかなりの成果を挙げることができました。さらに、これらの3疾患以外の間脳下垂体疾患についても個別研究として多くの成果が得られました。

ここに、ご協力頂いた関係者の方々に厚く御礼を申し上げますとともに、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17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. 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:** 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、病態を解明し、有用な診断治療法を確立することを目的に研究が行われ、次の成果が得られた。

炎症性疾患に伴う抗利尿ホルモン(ADH)不適合分泌症候群(SIADH)の発症機序にLIFが関与することが示唆された。橋中心髄鞘崩壊は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疾患であるが、その発症予防にdexamethasoneが有効であることが示された。高齢者の低Na血症におけるADHの役割が明らかになった。家族性中枢性尿崩症(FNDI)のモデルとなるノックインマウスが作成され、成因が検討された。LH、FSH、PRLの測定に関して複数の測定系の比較検討が行われた。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ことがわかった。低身長女兒の成人身長正常化には、思春期開始時の身長が重要であり、低身長思春期発来兒の最終身長を改善させるため、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であることが判明した。Pit-1およびMENINのプロラクチン遺伝子発現における作用機構が明らかとなった。Prop-1の異常発現は、一部のプロラクチノーマの形成の一因であることが明らかとなった。GH基礎値が比較的低値であるlow GH acromegalyの特徴が明らかとなった。先端巨大症患者の合併症、長期予後が調べられた。先端巨大症に合併する耐糖能低下、心機能障害、悪性腫瘍の頻度が調べられ、インスリン抵抗性の機構が検討された。先端巨大症診断のためのheel pad thickness(HPT)の基準が再検討された。グレリンのGH分泌における意義が明らかとなった。GHの肝における作用がDNAマイクロアレイで検討された。Sub (pre)-clinical Cushing病の全国疫学調査が実施された。silent corticotroph adenomaの臨床症状が欠如する機序として、ACTHのプロセシング異常による可能性が示唆された。クッシング病に対する新規治療薬の開発が行なわれた。下垂体機能低下症の合併症、長期予後が明らかとなった。下垂体機能低下症患者のQOL判定に有用な調査票の開発が進められた。高齢者のGH分泌予備能が調べられた。GH分泌不全の診断に有効な新規GH刺激試験(KP-102試験)が開発された。自己免疫性視床下部下垂体炎の診断に有用な臨床検査が開発された。下垂体腫瘍の発生母細胞が明確になった。下垂体細胞の分化機構が一部明らかとなった。

これらの成績をふまえて、先端巨大症・下垂体性巨人症、TSH産生下垂体腫瘍、下垂体機能低下症、クッシング病の診断と治療の手引きが作成された。中枢性思春期早発症、GH分泌不全性低身長症、成人GH分泌不全症の診断の手引きが改訂された。

## 分担研究者氏名

加藤 讓	島根大学医学部附属病院 病院長
島津 章	国立病院機構京都医療センター 臨床研究センターセンター長
橋本浩三	高知大学医学部内分泌代謝・ 腎臓内科学 教授
森 昌朋	群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 教授
苛原 稔	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 発生発達医学講座女性医学分野 教授
大磯ユタカ	名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座代謝病態内科 教授
寺本 明	日本医科大学脳神経外科学教室 教授
巽 圭太	大阪大学大学院医学系研究科 生体情報医学 講師
須田俊宏	弘前大学医学部内科学第三講座 教授
肥塚直美	東京女子医科大学第二内科 教授
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 教授
田中敏章	国立成育医療センター 臨床検査部 部長
長村義之	東海大学医学部基盤診療学系 病理診断学 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 病態内科学講座・第二内科 助手
菅原 明	東北大学医学部附属病院 総合診療部 講師
柳瀬敏彦	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学講座 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
置村康彦	神戸大学医学部保健学科 医療基礎学 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、病態を解明し、有用な診断治療法を確立することである。

間脳下垂体系は、内分泌の中枢であるばかりでなく、神経系や免疫系など他の生体制御システムと密接に関連している。したがって、その障害は神経系や免疫系等を介して身体各所に様々な異常を引き起こし得るし、神経系や免疫系の障害によっても間脳下垂体機能に異常が出現しうる。また、間脳下垂体機能障害は、視床下部・下垂体系自身の制御システム障害と、その結果として生じる下垂体ホルモンにより調節されている標的臓器障害の2つに分けてとらえることも可能である。

これらに対して、臨床で得られた問題をもとに、新たな視点で詳細に検討し、再び臨床の場にフィードバックすることが必要である。本研究では、このような視点から、抗利尿ホルモン（ADH）分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、プロラクチン分泌異常症、および、これらの障害を惹起し得る自己免疫性下垂体炎、下垂体腫瘍、下垂体機能低下症を対象とし検討した。また、成長ホルモン分泌異常症、ACTH分泌異常症をも併せて対象とし、種々の方法を用いて研究が行なわれた。

## B 研究方法

下記のように研究を分担した。

千原和夫

間脳下垂体機能障害の疫学、病態、診断、治療について（総括）

大磯ユタカ

ADH分泌異常症の病態と診断治療、尿崩症、SIADHの成因、治療

石川三衛

ADH分泌異常症の病態と診断治療、  
高齢者の電解質、ADH分泌異常

苛原 稔

ゴナドトロピン分泌異常症の病態と診断治療、  
摂食促進物質と性機能、ホルモン測定系

田中敏章

ゴナドトロピン分泌異常症の病態と診断治療、  
思春期発来と成長に関する研究

森 昌朋

PRL分泌異常症の病態、診断治療、  
PRL産生腫瘍に関する研究

長村義之

PRL分泌異常症の病態、下垂体腫瘍の病理

寺本 明

GH分泌異常症の病態と診断治療、  
GH産生下垂体腺腫の診断と治療

島津 章

GH分泌異常症の病態と診断治療、  
とくに先端巨大症の長期予後、  
下垂体機能低下症の病態と診断治療、  
とくに下垂体機能低下症患者のQOL

肥塚直美

GH分泌異常症の病態と診断治療、  
とくに合併症に関する研究

橋本浩三

ACTH分泌異常症の病態と診断治療、  
とくにクッシング病の治療法の開発

須田俊宏

ACTH分泌異常症の病態と診断治療、  
とくにサブクリニカルクッシング病の全国  
調査

平田結喜緒

ACTH分泌異常症の病態と診断治療、  
とくにSilent corticotroph adenomaに関する  
内分泌学的検討

加藤 譲

下垂体機能低下症の病態と診断治療、  
全国調査

横山徹爾

下垂体機能障害の疫学的解析

巽 圭太

自己免疫性下垂体炎の成因・病態と診断治療、

下垂体ホルモン複合欠損症の成因

清水 力

ゴナドトロピンおよびGH分泌異常症の病態  
と診断治療、合併症に関する研究

菅原 明

ACTHおよびGH分泌異常症の病態と診断治療、  
合併症に関する研究

置村康彦

GHおよびPRL分泌異常症の病態と診断治療

## C 研究結果、およびD考察

### 抗利尿ホルモン (ADH) 分泌異常症

#### ADH不適合分泌症候群 (SIADH) 治療に向け た基礎的検討

#### —CPM (橋中心髄鞘崩壊) の有効な予防法の 開発—

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。血液脳関門(BBB)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。SIADHのマウスモデルにおいて、血清Naの急速補正により脱髄性病変が惹起されマウスは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。さらにラットを用いた検討でdexamethasoneが急速補正後のBBB透過性亢進を防止したことが示された。以上の結果、これら薬剤がCPM発症予防に有効であることが示唆された。

#### 炎症性疾患に伴うSIADHの発症機序における サイトカインの役割

#### —LIFがバゾプレシン分泌に与える影響—

炎症性疾患に伴うSIADHの病態解明を目的とし、炎症性サイトカインであるLIFがAVP分

泌に与える影響を検討した。SDラットを用い、無麻酔無拘束下にLIFを脳室内投与した後、断頭採血して血漿AVPをRIAで測定した。また、LIF中枢投与後の血漿Na、総蛋白、血圧を測定した。さらにLIF静脈内投与後の血漿AVP濃度を測定した。LIFの脳室内投与により、投与後5分から60分まで血漿AVPの有意な上昇が認められた。LIF投与後、血漿Na、総蛋白及び平均動脈血圧に有意な変化はみられなかった。LIF末梢投与は血漿AVP濃度に有意な影響を与えなかった。LIF中枢投与がAVP分泌を促進し、その作用は血漿浸透圧、循環血漿量あるいは血圧の変化を介した二次的なものではないと考えられた。LIFは各種炎症性疾患で発現の増加が報告されており、炎症性疾患に伴うSIADHの発症機序におけるLIFの関与が示唆された。

#### 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

高齢者にみられる低Na血症に占める鉱質コルチコイド反応性低Na血症Mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly (MRHE)の病態解析を行った。MRHEの病因として、腎でのNa保持能の減弱に加えて、レニン-アルドステロン系の活動性の鈍化が低Na血症を惹起すること、またバソプレッシン(AVP)の分泌亢進は代償的なもので、腎の水再吸収を高めて体液保持に傾くことが明らかとなった。AVP分泌亢進の観点から、MRHEは臨床上AVP不適切分泌症候群(SIADH)との鑑別がきわめて重要である。

#### 高齢で発見される下垂体前葉機能低下症におけるACTH分泌不全:

##### 低Na血症とバソプレッシンの分泌亢進

下垂体機能低下症の発見の契機となった症状・所見を本症の全体例と対比し、さらに低Na血症の特徴を検討した。高齢者(65歳以上)

の下垂体機能低下症20例での発見の契機となった症状・所見は、食欲不振、全身倦怠感、意識障害、悪心嘔吐など副腎不全と関連するものであった。検査成績では低Na血症が著しく、ホルモン分泌障害ではACTHが80%に達した。ACTH分泌不全例では、低Na血症が加齢に従って増悪した( $r = -0.681$ 、 $P < 0.0001$ )。血漿バソプレッシン(AVP)濃度は低浸透圧血症にもかかわらず相対的高値で、AVP依存性水利尿不全による希釈性低Na血症の病態が認められた。特異な症状に乏しい高齢者の下垂体前葉機能低下症では、ACTH分泌不全が主な病態形成に関与する。

#### 遺伝子組換えマウスを用いた家族性中枢性尿崩症(FNDI)の病態解析とその発症予防に向けた検討

家族性中枢性尿崩症(FNDI)の発症機構を明らかにする目的で、バソプレッシン(AVP)遺伝子のニューロフィジン(NP)領域の変異遺伝子を導入したノックインマウスを作製した。生後、経時的に、尿量、尿浸透圧、下垂体AVP含有量を測定し、免疫組織化学法により、AVP産生核および軸索におけるNPの発現および染色細胞数の検討を行い、またAVP mRNA発現レベルを観察した。ホモ変異体は生後早期に死亡したため、ヘテロ変異体を用い検討した。生後経時的に尿量は増加、尿浸透圧・下垂体AVP含有量は低下し、正常・異常NPの軸索染色とAVP陽性染色細胞数の減少を認めた。AVP mRNAの発現レベルは生後3ヶ月より低下した。以上から、多尿の発症段階に異常AVP前駆体蛋白によるドミナントネガティブ効果、AVP mRNA発現レベルの低下等の関与が明らかとなり、従来示唆されていた細胞死は発症に必須ではない可能性が考えられた。本モデルはFNDI発症機構解明、発症予防検討に有用であると考えられた。



## 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

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。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かった。本研究で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。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。さらに、マウスAQP-2の5'上流域(-9.5kb)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。

## ゴナドトロピン分泌異常症

### LH、FSH、およびPRLの各測定系間における測定値の比較と問題点の検討

現在国内ではLH、FSH、PRLの測定に関して複数の測定系が使用されており、測定値の比較が困難な場合がある。スパック-S、アーキテクト、ケンタウルスの3種の測定系に関して正常者検体の測定値の比較、検討を行った。変異LH症例は、スパック-S LH/アーキテクト・LH比<0.5を判定基準とすれば明確に診断することができる。各測定系間の相関係数は高く、LH、FSHの測定値は3測定系で比較的近い値を示した。しかし多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断上重要な、LH単独高値の判定基準は従来スパック-SでのLH/FSHが1.0以上とされてきたが、

各測定系間のLH/FSH比の回帰直線の検討から、アーキテクトでは1.37以上、ケンタウルスでは1.25以上が妥当と考えられた。また、PCOSかつ変異LHの症例をスパック-SでPCOSと診断することは困難であったが、他の2法では容易であった。PRLについては測定系による差が大きく、スパック-Sでは15ng/ml、アーキテクトで30ng/ml、ケンタウルスで24ng/mlが正常範囲の上限と考えられた。

### 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

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。ORX、GHRの脳室内投与が性周期に与える影響を検討した。まず、両側卵巣摘出後の成熟雌ラットの第3脳室内にORXA 3nmol、GHR 1nmol、生理食塩水を投与し、投与2時間後の摂食量、投与30分後の血清LH濃度、LHパルス状分泌を検討した。次にORXA(3nmol/日)とGHR(250pmol、2.5nmol/日)、生理食塩水を脳室内に14日間持続投与し、摂食量、性周期の観察を行った。急性投与ではORX群、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、膣スメ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。

### 性腺抑制療法による最終身長改善の機序

低身長思春期発来児の最終身長を改善させるため、性腺抑制療法が試みられている。最終身長改善のための、治療中の指標に関して検討した。対象は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、

女兒7名、中枢性思春期早発症女兒3名である。治療開始時からの骨年齢相当身長SDスコアの増加度 ( $\Delta$ HSDSBA) を最終身長改善の指標とし、治療開始後3年目まで検討した。男女児とも治療開始後1、2年目の $\Delta$ HSDSBAは、1、2年目の $\Delta$ 骨年齢/ $\Delta$ 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、 $\Delta$ HSDSBAとの間には相関が認められなかった。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。

#### 健全女兒および低身長女兒の思春期の成長

いままで我が国には、健全女子の二次性徴の開始と思春期の成長を検討した多数例の報告はなかった。今回、それらのデータが得られたので、低身長女兒の思春期の伸びと比較検討した。対象は、東京の私立女子校生で毎年身長・体重を測定し経過観察できた133名を対象とした。低身長女子は、国立小児病院・国立成育医療センター内分泌代謝科にて無治療で経過観察した28名。健全女子の成人身長平均は、 $159.3 \pm 5.5$ cm( $0.28 \pm 1.14$ SD)と全国平均よりやや高かった。思春期開始から成人身長までの伸びは、 $20.8 \pm 4.7$  cmであった。低身長女子の成人身長の平均は、 $146.1 \pm 4.4$ cm( $-2.36 \pm 0.87$ SD)で、思春期の伸びは、 $17.9 \pm 4.0$  cmであった。低身長女兒の成人身長の正常化には、思春期開始時の身長が重要であった。

#### 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

二次性徴発来後に生ずる中枢性性腺機能低下症中、特発性と分類されるものの大多数の

症例は視床下部障害に起因する。今回、我々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経験したので報告する。症例は、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当科紹介受診。両親がバセドウ病。両側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。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り、その病態を考える上で貴重な症例と考えられた。

#### プロラクチン (PRL) 分泌異常症

##### 下垂体腺腫におけるPrRP 受容体発現

多くの下垂体腺腫でPrRP受容体mRNAが高発現しているが、ドーパミン2受容体の刺激薬であるプロモクリプチンで加療された患者の腺腫ではその発現が、極度に抑制されていることを見いだした。その機構を解明するため、PrRPR遺伝子をクローニングし、その全構造を明らかとし、プロモーター領域を解析した。その結果、プロモクリプチンはPrRPR遺伝子発現を負に制御し、この制御には-650領域のCCCACATCAT配列が責任配列であることが判明した。さらに、この領域にはCREBが直接結合するのではなく、未知の転写因子が結合することが明らかとなった。

##### Pit-1異常症における新規の分子メカニズムの解明

下垂体特異的転写因子Pit-1はGH、PRL、

TSH  $\beta$  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。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。

#### MENINのプロラクチン抑制機構

多発性内分泌腫瘍症1型の原因遺伝子MEN1は、610個のアミノ酸からなる蛋白MENINをコードする。このMENINの機能についての詳細は不明である。MENINのプロラクチン遺伝子の転写抑制機構について焦点をあて検討した。野生型MENINは、下垂体腫瘍細胞株GH4C1細胞においてプロラクチンプロモーター活性を約40%に抑制し、A176P、A242V変異体は野生型より強い抑制効果を示した。この抑制は、ヒストン脱アセチル化酵素と結合し核内受容体を介した転写抑制に関与しているNcoRにより拮抗され、HDAC1を強発現することにより回復した。また、この転写抑制効果は、ヒストン脱アセチル化阻害剤であるトリコスタチンAにより濃度依存性に抑制され、さらに、GST pull down法によりMENINとHDAC1との結合が認められた。以上より、MENINのプロラクチン転写抑制は、その一部にHDAC1を介し

たヒストンの脱アセチル化が関与していることが示唆された。

#### Prop-1 Tg マウスにおける下垂体腫瘍の解析とヒト下垂体腺腫におけるProp-1の発現について

下垂体の初期分化に関わる転写因子であるProp-1の、ヒト下垂体腺腫における発現解析、およびProp-1 Tg マウス下垂体の解析を行うことで、下垂体腺腫の発生・分化におけるProp-1の関与について考察した。ヒト下垂体腺腫では、ほとんどの症例においてProp-1 mRNAの発現は認められない、あるいは極めて低いレベルであった。しかし、一部のPRL産生性腺腫において著しく高くなっていた。一方、Prop-1 Tg マウスでは、1年以上飼育した雌動物の下垂体において、中・後葉に浸潤する結節性のPRLomaの形成が観察された。これらの結果より、Prop-1の異常発現は一部のPRLomaの形成・分化の一因であると考えられる。**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**

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遺伝子のシークエンス解析を行い、

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。

### 成長ホルモン (GH) 分泌異常症

#### 胃に由来するグレリンのGH分泌における意義

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、以下の検討を行なった。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、血漿グレリン値を測定したところ、採血時刻に関わらず、血漿グレリン値に明確な変動は認められなかった。同一ラットにおいて、血漿GH値とグレリン値を測定したとき、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。以上の成績から、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、最近、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、ヒトにおいても、このような機構が存在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。しかし、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。

### いわゆる 'low GH acromegaly' に関する臨床病理学的検討

活動性の先端巨大症でGH基礎値が比較的低値(basal GH 5ng/ml未満)を示すものをlow GH acromegaly(LGA)と称し、臨床病理学的検討を行った。LGA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。また、LGAの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。

### 本邦における先端巨大症のheel pad thicknessの基準値に関する考察

先端巨大症に対するheel pad thickness(HPT)は22mm以上という欧米の基準が採用されているが、本邦における基準値は不明である。今回、acromegalyのheel pad thickness (HPT)の再評価を昨年の症例に加え行い、本邦における基準値につき考察した。当院で治療したacromegalyのうちHPTを測定しえた症例は112例(男性39例、女性73例)で、平均年齢は男性44.7±13.4、女性51.5±12.1であった。HPTの平均値は男性25.7±3.1mm、女性25.0±3.4mmで男女間に差は見られなかった。またHPTと体重、さらに女性において年齢にわずかな正の相関を認めた。内分泌学的に異常を認めない臨床的非機能性下垂体腺腫(NFA)に対しても同様の検討を行い、acromegalyにおける偽陰性率とNFAにおける偽陽性率をそれぞれ検討すると、男性で23mm、女性で22mmにおいてその和が最も小さくなった。以上の結果より、現時点ではHPTの基準値は男性23mm、女性22mmが望ましいと思われた。

### 末端肥大症におけるインスリン抵抗性：IGT患者群における多段階グルコースクランプを

## 用いた評価

末端肥大症(Acromegaly: 以下Acroと略す)では高中性脂肪(TG)血症並びにインスリン抵抗性をきたし、GHとの関連が示唆されているが、その詳細な機序は明らかではない。当科Acro患者においてTG値とGHの関連性について多数症例で再検討するとともに、耐糖能異常(IGT)を示すAcroならびに同じくAcro以外のIGTを呈するコントロール患者群において、多段階グルコースクランプ法を施行し両群を比較検討した。Acroでは(1)手術前後においてTG値は有意に低下し、手術前後のTGの変化度はGH変化度と相関を認めた。(3)Acroを伴うIGTとAcroを伴わないIGTでは、インスリン分泌能に差は認めなかった。(4)Acroを伴うIGT群では、受容体以降のインスリン抵抗性を示すとされる高濃度インスリン注入におけるグルコース注入率が有意の低下を認めたが、インスリン抵抗性とGH分泌能には必ずしも相関を認めなかった。Acroの高TG血症、インスリン抵抗性にGH分泌は関連するが、その程度はGH分泌能のみで規定されるものではないと考えられた。

### 成長ホルモン(GH)分泌異常症におけるインスリン抵抗性と血中アディポサイトカインに関する検討

GH分泌過剰症ではインスリン抵抗性を呈するが、一方、GH分泌不全症でもインスリン抵抗性を呈することが示されている。本研究ではこれら病態でのインスリン抵抗性を調節する因子としてのアディポネクチンとレジスチンの関与について検討した。成人GHD44例、先端巨大症49例、健常人57例を対象とし、血中アディポネクチン(A)、レジスチン(R)をELISAにて測定し、HOMA-R、BMIなどとの関連を解析した。GHD、先端巨大症のHOMA-Rは $2.5 \pm 0.4$ 、 $3.4 \pm 0.6$ であり両疾患ともインスリン抵抗性を認めた。血中A値は両疾患と健常

人との差はなかったが、GHDで先端巨大症に比較し有意に低値であった。A値はGHDではHOMA-R、BMIと負の相関を示したが、先端巨大症ではHOMA-Rとの相関はみられず、BMIとのみ負の相関を認めた。血中R値はGHDにおいて、先端巨大症、健常人より有意に高値であったが、両疾患においてHOMA-R、BMIとの相関は認めなかった。GHDでは先端巨大症に比較し血中Aの減少とRの増加がみられ、これらアディポサイトカインがインスリン抵抗性に関与する一方、先端巨大症におけるインスリン抵抗性においては直接の関与は少ないことが示唆された。

### 先端巨大症56例における心機能の評価

先端巨大症の長期予後を解析する目的の一環として、心エコーによる心肥大、心機能に関する解析をおこなった。対象は当科通院中の未治療あるいは疾患活動性を有する先端巨大症例56例で、心エコーにより心肥大、収縮能、拡張能を評価し、男女別に、年齢・罹病期間・GH値・IGF-1値・高血圧および糖尿病の合併症の有無との関連性を検討した。また、一部の症例においては治療後の改善について解析した。男性において、年齢と%FSおよび罹病期間とLVMIとのあいだに正の相関が、またE/A比は男女とも年齢との間に負の相関を認めた。さらに、高血圧合併例では非合併例に比し左室肥大と拡張能に有意な差を認めた。治療による心肥大および心機能の改善は明らかでなかったが、今後は、健常人との比較ならびにより厳格な疾患コントロールをおこなった上で、さらなる検討を加えていく予定である。

### 先端巨大症における腫瘍性疾患に関する検討

先端巨大症と腫瘍との関係が論議されているが、大腸ポリープや大腸癌の合併が多いとの報告はあるものの、大腸以外の腫瘍の発生

率が本症で有意に高いか否かについては報告によって異なり、現在のところ一定の見解はない。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、本症における腫瘍性疾患の合併頻度、合併した腫瘍の種類について調査した。当科に通院歴のある活動性先端巨大症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。悪性腫瘍として大腸癌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。本症において大腸、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。

#### 先端巨大症の合併症に関する検討

先端巨大症ではGHの過剰分泌が種々の合併症をもたらす。今回、本症の合併症および本症治療前後の耐糖能の変化を検討した。過去5年間に当科に入院した先端巨大症82例（男/女30/52、年齢19～82歳）を対象に病歴調査を行った。糖尿病、耐糖能障害を各々45%、33%、高血圧症32%、高脂血症37%、悪性腫瘍9%、大腸ポリープ45%、腺腫様甲状腺腫を46%に認めた。手術前後で耐糖能を検討し得た58例において術前のDM/IGTの比率はControl良好群(G; 33例)、不十分群(I; 6例)、不良群(P; 19例)で各々12/10、0/5、10/5例であり術後4/10、0/1、4/8例といずれも改善した。一方HOMA-RはG群、I群、P群で $2.50 \pm 0.33$ 、 $2.75 \pm 0.69$ 、 $3.52 \pm 0.76$ であり術後、前2者では有意に低下したが非寛解群

では明らかな低下には至らなかった。本症の合併症については治療基準に照らした各群の、より長期の予後を検討する必要がある。

#### 先端巨大症の長期予後に関する研究

我が国の先端巨大症患者のGH/IGF-1値と合併症や長期予後の関連はまだ十分明らかではない。先端巨大症患者125例において平均8.9年間観察し、長期予後と最終観察時の合併症、GH/IGF-1値の関連について後方視的解析を行った。観察期間中の死亡は10例、死亡時年齢 $54 \pm 16$ (SD)歳、いずれも最終GH/IGF-1値は高値で活動性と考えられた。GH/IGF-1が高値の先端巨大症患者における標準化死亡比は4.38(95%信頼区間：2.96-5.79)であった。高血圧や顕性糖尿病の合併頻度は治療後のIGF-1正常化群で明らかに低率であった。悪性腫瘍は、経過中20例(16%)に発見され、活動期18例、寛解期2例で、5例が死亡した。死因に関連する合併症として悪性腫瘍は無視できず、寛解した先端巨大症でも注意深い観察が必要である。

#### 北海道における最近の先端巨大症の臨床像について

北海道庁に保管されている下垂体機能障害個人調査票に基づき、過去8年間ににおける先端巨大症の臨床像について平成5年度全国調査報告の結果と比較・検討した。検討症例数は108例（男性46例、女性62例）で、平成5年度報告と比較し、年齢構成、臨床所見ならびにGH以外の下垂体機能の障害度に変化は認めなかったが、申請時GHは明らかに低値を示した。また、一般検査および合併症において糖代謝異常、高血圧症、高脂血症の合併頻度が上昇していた。2003年度に公表された先端巨大症治療基準に基づき治療効果を判定し、53例中23例がコントロール良好群に、13例が同不十分、17例が同不良群に分類された(75gOGTTは術後2～3週

に施行)。コントロール不十分例のうち3例、同不良例のうち5例で術後75gOGTTにてGH底値が1ng/ml未満に抑制されなかったが、最終確認時のIGF-1は性別・年齢を考慮した基準値内にあった。治療基準の妥当性に加え、効果判定時期の検討の必要性があると考えられた。**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**

先端巨大症の診断の手引きを改訂するため、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。先端巨大症の部分症状として下顎前突症と手掌の発汗過多、足底部軟部組織厚の増加、肥満があり、下垂体病変を認め、スクリーニング検査でIGF-1の高値がみられた。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た。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かった。下垂体病変は腺腫を示唆するものでなく、先端巨大症と診断されなかった。GHに対するIGF-1の過敏性もしくは過剰反応が疑われた。4年間の経過で肥満は変わらなかったが血中IGF-1は正常化した。以上より、先端巨大症の診断には、臨床症候、GHの分泌過剰と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。

## ACTH分泌異常症

### プレクリニカルクッシング病

プレクリニカルクッシング症候群のうち、下垂体性のもの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議論されることが比較的少ないが、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3症例を経験した。うち1例は0.5mg 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、0.5mg 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、本病態の早期発見は臨床的にも重要と考えられる。

### Pre-又はsubclinicalなCushing病と先端巨大症について

下垂体疾患の進行状態については個人差があることはよく知られている。顕性の内分泌症候を呈さない、preまたはsubclinicalな状態については、副腎性のpreclinical Cushing症候群という概念ができた。一方、Cushing病や末端肥大症についても、典型的ではないが、検査によりpreまたはsubclinicalな疾患群が存在することが経験的に示唆されている。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な状態と思われる数例を経験した。例えば血中ACTHやGH値は正常範囲内でも、グルココルチコイド抵抗性や血中IGF-I高値、ACTHやGHの奇異反応などがみられた。これらの結果を踏まえ、新しい疾患概念を提起したい。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。

### Sub (pre)-clinical Cushing病とsilent corticotroph adenomaの全国調査結果

前年度に計画された全国疫学調査が実施された。Sub (pre)-clinical Cushing病は50症例の報告のうち、除外項目の吟味により26症例を調査対象とした。男女比1:2.3と女性に多く、腫瘍はmicro/macroadenomaがほぼ同数であった。夜間の血中コルチゾールは14/15例で2.5  $\mu$ g/dl以下に低下しなかった。CRH負荷に対し22/23例で、DDAVP負荷に対しては3/4例で、ACTH

が前値から150%以上の上昇を示した。Silent corticotroph adenoma (45症例)は男女比1:2.8とやはり女性に多く、過半数(65.9%)が3 cm以上の大きな腫瘍を有していた。免疫染色ではGHや $\alpha$ -subunitなど複数のホルモンを産生する例(26例)がACTH単独陽性例(19例)より多数であった。今後更に解析を進め、これらの疾患概念および診断基準の確立をめざす。

### preclinical Cushing病の原因としてのSilent corticotroph adenoma

Silent corticotroph adenomaの成因ならびにpreclinical Cushing病との関連性は不明である。そこで下垂体腫瘍におけるSilent corticotroph adenomaの頻度ならびにその内分泌学的特徴を検討した。頭部MRIにてmacroadenomaを指摘された非機能性下垂体腺腫27例において6例(男性1、女性5)で下垂体腫瘍のACTH免疫染色は陽性で、病理診断は全て嫌色素性腫瘍であった。術前のACTHとコルチゾールの基礎値は正常であったが、CRH刺激試験で4例にACTHの過剰反応(5~13倍)を認め、術後2例で過剰反応が消失した。今回の検討から非機能性下垂体嫌色素性腺腫でのsilent corticotroph adenomaの頻度は比較的多く(6/27例)、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。

### Silent corticotroph adenomaに関する内分泌学的検討

35例のマクロアデノーマを呈した非機能性下垂体腫瘍を対象に、ACTHの免疫組織化学法によりsilent corticotroph adenoma (SCA)を検索した結果、高頻度に見られ(23%)、また内分泌学的検討から軽度のACTH・コルチゾール分泌異常がみられた。SCAで臨床症状が欠如する

機序の一部に腫瘍でのACTHのプロセッシングに関わるproconvertase1/3の発現低下が関与するために、活性の弱い大分子ACTHが分泌されている可能性が示唆された。

### 高血糖による下垂体・副腎系機能亢進の分子メカニズム

コントロール不良の糖尿病患者で視床下部・下垂体・副腎系(HPA axis)の機能が亢進することが知られているが、その機序の詳細は不明であり、以前より、この機序に関して臨床的検討及び糖尿病・肥満モデルラットによるin vivo、ラット下垂体培養細胞系によるin vitroの基礎的検討を行ってきた。さらに、高グルコースがラット下垂体POMC遺伝子の発現にどのような影響を与えるかに関してAtT20細胞を用いて検討した。ラットPOMC遺伝子5'-プロモーター領域約0.7kbとluciferaseレポーターのfusion geneをマウス下垂体腫瘍細胞株AtT20細胞に導入し高グルコースがPOMC遺伝子プロモーター活性に及ぼす影響をluciferase assayを用いて評価した。また、転写因子反応性エレメントを有するレポーター及び各種シグナル伝達阻害剤を用いて、高グルコースによる変化の詳細についても検討した。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。同様にグルコース濃度を上昇させるとNF $\kappa$ B反応エレメントを有するレポーター遺伝子の転写活性も約2倍以上に上昇した。また、NF $\kappa$ B阻害剤やラジカル消去剤を添加するとグルコース濃度の上昇によって生じるPOMC遺伝子プロモーター活性の上昇は消失した。以上により、グルコース濃度の上昇はACTH産生細胞においてPOMC遺伝子の発現を促進することが示唆



された。この作用はグルコースの代謝を介したものであり、その機序の一部にNF $\kappa$ Bなどのフリーラジカル反応性の転写因子が関与している可能性が示唆された。

#### 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 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) との関連について

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 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) type 2が異所性に発現していることが報告された。今回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。RT-PCR法にて11 $\beta$ -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、GC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GC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 $\beta$ -HSDの発現はGC抵抗性と関連している可能性が示唆された。臨床的には11 $\beta$ -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が今回のin vitroの系から示唆された。

#### ACTH分泌過剰に対するtroglitazoneの効果

##### — in vitro及び実験的Cushing症候群モデルマウスを用いた検討—

troglitazoneのAtT20細胞におけるACTH過剰分泌に対する抑制効果に関して検討した。in vitro実験では、ラットPOMC遺伝子5'-プロモーター領域約0.7kbとluciferaseレポーターのfusion geneをAtT20細胞に導入したAtT20PL細胞を用いた。in vivo実験では、AtT20細胞をヌードマウスに移植した実験的Cushing症候群マ

ウスを用いた。in vitroでは、troglitazone ( $3 \times 10^{-6}$ M) は、POMC遺伝子プロモーター活性及びACTH分泌を低下させたが、in vivoでは、troglitazone (150mg/kg) は、マウス血中ACTH濃度を逆に有意に増加させ、ACTH分泌抑制効果を示さなかった。これらin vitroとin vivoの実験結果の解離の原因は不明であるが、以上の結果よりtroglitazoneのCushing病に対する臨床応用は困難であると思われる。

#### マウス下垂体腫瘍細胞(AtT20)におけるDHEAとparthenolideの腫瘍増生、及びACTH・Corticosterone分泌に及ぼす影響

副腎性アンドロゲンであるdehydroepiandrosterone(DHEA)及びNF $\kappa$ B阻害剤であるparthenolide(PRT)が、マウス下垂体腫瘍細胞株AtT20細胞の増生及びproopiomelanocortin(POMC)遺伝子転写活性、ACTH・corticosterone分泌に及ぼす効果を、in vitro及びin vivoの系において検討した。In vitroの実験ではPOMC、NF $\kappa$ Bの各gene promoter-luciferase fusion geneを導入したAtT-20細胞に、DHEA及びPRTを添加し、24時間後の遺伝子転写活性をluciferase assay systemを用いて検討した。さらにMTTアッセイ及びフローサイトメトリーによりDHEA添加時のアポトーシス誘導性を評価した。In vivoの実験ではヌードマウスにAtT20細胞を皮下移植し、腫瘍を形成させた上で、DHEA及びPRTを単独または同時に連日皮下投与(21days)後断頭し、腫瘍重量及び血中ACTH・corticosterone値を検討した。In vitroではDHEA及びPRTの単独添加はPOMC、NF $\kappa$ B各々の遺伝子転写活性を減弱させ、両剤の併用添加ではいずれも相加的な抑制が認められた。In vivoではDHEA/PRT併用群ではvehicle投与群、DHEA群、PRT群に比し、断頭後の腫瘍重量が有意に減少していた。また血中corticosterone値はDHEA群、DHEA/PRT併用群で有意な減弱を

認めた。以上の結果よりDHEAは、少なくとも一部は転写活性NF $\kappa$ Bの抑制を介して、POMC遺伝子の発現抑制ならびにアポトーシスの誘導を生じ、PRTとの併用下において腫瘍の増殖に対し抑制的に作用した可能性が示唆された。

#### 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

これまで東北大学医学部附属病院第二内科を受診してクッシング病またはクッシング症候群と診断された患者群の解析を行った。1958年から2000年までに、当科においてクッシング病またはクッシング症候群と診断された症例は170名（うち男性37名、女性133名）であった。うち77症例がクッシング病、93症例がクッシング症候群と診断されている（ただし、1974年以前の症例は詳細不明例も多い）。クッシング病と診断された症例のうち、下垂体癌が1例、異所性ACTH症候群が完全には否定できない症例が3例であった。クッシング症候群と診断された症例のうち副腎腺腫が50例（うち両側性2例）、副腎癌が10例、結節性過形成が2例、さらに異所性ACTH症候群が2例（うち胸腺腫瘍1例、肺小細胞癌1例）認められた。各症例群の診療記録を検討した結果、1970年代～1980年初頭ではCTの導入とACTH測定キットの開発が、1980年代以降ではハーデイ手術の普及とMRIの導入が、さらに1990年代以降では $\gamma$ ナイフと腹腔鏡手術の普及が、クッシング病・クッシング症候群の診断と治療の進歩に大きく貢献していることが改めて確認された。医学・医療全体における技術の進歩が、クッシング病・クッシング症候群の患者群のQOL向上に直接結びついていることを再認識する結果が得られ、非常に興味深い。

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

<sup>111</sup>In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する。症例は55歳女性。1992年より高血圧、1995年から顔面浮腫と低カリウム血症が出現した。血漿ACTH・血清コルチゾールともに高値で日内変動(-)。尿中コルチゾールも高値を示した。MRI上下垂体腫瘍(-)で、下垂体静脈洞サンプリングのstep up(-)。CRH負荷・デキサメサゾン抑制・メチラポンの各試験に無反応であり、異所性ACTH症候群と考えられた。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つかず、<sup>111</sup>In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、現在デキサメサゾン補充中である。今後、局在診断の困難な異所性ACTH症候群に対しては、<sup>111</sup>In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。

#### 下垂体機能低下症

##### 成人下垂体機能低下症の高コレステロール血症と肥満に関する因子に関する研究

2001年度施行の成人下垂体機能低下症全国疫学調査のデータを用いて成人下垂体機能低下症における高コレステロール血症と肥満に関する因子について解析した。成人下垂体機能低下症患者の高コレステロール血症に寄与する因子は女性、年齢およびTSH分泌低下症であった。一方、肥満に寄与する因子は男性、TSH分泌低下症およびADH分泌低下症であった。高度の肥満は40歳未満の若年群で高頻度にみられた。成人下垂体機

能低下症患者では高コレステロール血症と肥満が高頻度にみられること、および両者の成因には異なる因子が関与することが示唆された。

#### 成人下垂体機能低下症の生命予後に関する研究

成人下垂体機能低下症の生命予後について、全国疫学調査成績に基づいて検討した。成人下垂体機能低下症患者のうち高度の機能障害を有する腫瘍性疾患、特に頭蓋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示唆された。

#### 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

GH分泌は加齢とともに低下するが、GH欠乏状態に陥る高齢者の割合は不明である。そこで、60歳以上の健常高齢者、および軽症高血圧、糖尿病等で治療をう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）に対してGH分泌刺激試験を行ない、GH反応を検討した。また、血中IGF-I値を測定し、GH分泌反応と比較した。61名（男性25名、女性36名）の被験者にアルギニンおよびL-ドーパを投与したところ、GH反応の頂値が3ng/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、このうち2名の血中IGF-Iはともに77ng/mlと低値であった。GH分泌反応、血中IGF-I値から判断すると、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分泌不全者も存在する可能性があり、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。

#### 日本人の下垂体機能低下症患者を対象としたQOL尺度の開発(JAHQ)に関する研究

欧米において成人成長ホルモン分泌不全症を対象とした健康関連QOL尺度が開発され使

用されているが、言語や文化的背景の相違から日本人にそのまま適用できるかどうか、疑問がある。アウトカム評価に使える、日本人に立脚した成人下垂体機能低下症に特異的なQOL尺度を独自に開発し、その妥当性の検証を目的とした。開発手順には、質的研究として下垂体機能低下症患者および専門医を対象に半構造的面接から特有な概念の抽出、整理を行い、概念モデル、下位尺度仮説、QOL質問項目プールを作成する。次に、パイロット研究として質的・量的検討、実施可能性に基づき項目を絞り込んだ後、多数の症例を対象に、信頼性と妥当性について計量心理学的評価を行い、治療前後の反応性を検証し、最終的なQOL尺度として完成させる。本年度は欧米で用いられている既存の疾患特異的QOL尺度について評価し問題点を指摘した。

#### 成長ホルモン分泌不全症の診断におけるGrowth Hormone-Releasing Peptide-2負荷試験の有用性

Growth Hormone Releasing Peptide-2(GHRP-2, KP-102)は、アミノ酸6個からなるGH secretagogueの一つであり強力なGH分泌促進作用を持つ。今回、重症GH分泌不全症の診断に対するKP-102負荷試験の有用性を多施設共同で検討した。被験者は、過去に完全型GH分泌不全症と診断され、インスリン負荷試験による血中GH頂値が $3.0\mu\text{g/L}$ 以下の60例、及び健常者89名で、空腹時にKP-102( $2.0\mu\text{g/kgBW}$ 又は $100\mu\text{g}$ )を静脈内投与し、経時的に120分まで採血、GHを測定した。GH頂値は健常者で平均 $84.60\text{ng/mL}$ 、患者で平均 $1.37\text{ng/mL}$ であった。また、GH増加反応の再現性は良好であり、また年齢、性差及び肥満の影響も軽微であった。Receiver-Operating Characteristics(ROC) curve解析の結果、インスリン負荷試験の基準値 $3.0\text{ng/mL}$ に対応した

KP-102負荷試験での基準値は15.0 ng/mLであると判断された。また、KP-102投与後の血中GH濃度の頂値は60分以内に認められたことから、検査時間は60分間で可能と考えられた。また、KP-102投与後の副作用として熱感、腹鳴、発汗などがみられたが、いずれの症状も一過性のものであり、無処置にて回復した。インスリン負荷試験と比べて、安全性、簡便性、再現性などすべてにおいてKP-102負荷試験が優れていることより、KP-102負荷試験は重症GH分泌不全症の診断をする上で、インスリン負荷試験に取って代わる可能性をもつ有用な試験と考えられた。

#### in silico での下垂体特異的遺伝子の解明

下垂体ホルモン複合欠損症の病因となりうる新規の下垂体特異的な遺伝子を単離するため、正常組織の大規模な遺伝子発現レベルの公開データベースを用いて、in silico での下垂体特異的遺伝子の解明を行った。その結果、下垂体特異的に高発現したのは下垂体前葉ホルモン遺伝子とPit1で、胎盤ホルモン、ガラニン、一部の視床下部ホルモン受容体、分泌顆粒蛋白、ホルモンプロセシング酵素、一部のシナプス蛋白のホルモン関連遺伝子は下垂体で高発現していた。新規の下垂体特異的遺伝子は見いだされなかったが、マウスとヒトで共に下垂体で高発現する遺伝子として、昨年度我々が報告したPi-a(Mab1)の他、6個の遺伝子を新たに認めた。この内、2つの配列情報が明らかになっているが機能が全く解析されていない遺伝子の1つ(FLJ30058)がX連鎖性の汎下垂体機能低下症の責任領域に位置し、病因候補遺伝子が得られた。

#### 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

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。

#### 自己免疫性視床下部下垂体炎

#### 自己免疫性視床下部下垂体炎における下垂体で高発現する新規遺伝子 Pi-aに対する自己抗体の検討

自己免疫性視床下部下垂体炎(LH)の非侵襲的な診断法を開発するため、BodyMap法により下垂体で高発現することが示された新規遺伝子Pi-aを新たな候補抗原とした自己抗体の診断的価値を検討した。対象症例は、LH14例、ACTH単独欠損症10例、TSH単独欠損症4例、Sheehan症候群3例。Pi-aに対する抗体価を、cDNAを用いたラジオリガンド法により検討した。抗Pi-a抗体価陽性例は、自己免疫性視床下部下垂体炎14例中5例(35%)、ACTH単独欠損症10例中4例、TSH単独欠損症4例中1例で、これまで検討された抗原の中では陽性率が高く、Pi-aが自己免疫性視床下部下垂体炎の補助診断の一助になりうることが示唆された。

#### クッシング病術後の経過中に下垂体炎を発症したと考えられる一例

クッシング病術後の経過中に下垂体炎を発