

症したと考えられる一例を報告する。症例は28歳女性。平成10年より乳汁分泌が出現。平成12年にMRI上直径1cmの下垂体腫瘍が認められたため当科を紹介された。プロラクチンの軽度上昇に加え、ACTH・コルチゾールの基礎値上昇、日内変動消失、尿中コルチゾール高値、デキサメサゾン抑制試験1mgでの抑制不良と8mgでの抑制、CRHテストでのACTH過大反応が認められ、下垂体静脈洞サンプリングにてACTHのstep upが認められたことから下垂体性クッシング病が疑われ、本院脳外科にて経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術を施行された。免疫染色からACTH産生腺腫が確認された。術後ACTH・コルチゾールは完全に低下し、ステロイド補充にて経過は良好であったが、術後一年頃から頭痛が出現した。MRIにて下垂体の腫大が認められたが、ダイナミックMRIの結果から腫瘍の再発は否定的であった。4者負荷試験にてはACTH・コルチゾール系が回復途中である他は全て正常値であったが、脱水ピトレスシン試験にては尿崩症は否定的であり、非典型的なリンパ球性下垂体炎と考えられた。頭痛が難治性であり視交叉の圧排が認められたことから、プレドニン20mgによる治療を開始した。その後下垂体は縮小し頭痛も軽快した。現在プレドニン2.5mgまで減量したが、経過は良好で外来フォローアップ中である。本症例における下垂体炎の発症機序は不明であるが、ステロイドの減量に伴う免疫賦活の関与が推定される。

下垂体細胞分化、腫瘍形成

下垂体腺腫における α サブユニット (SU) の発現について

α サブユニット(SU)はヒト下垂体腺腫において、最も出現頻度の高いホルモンであり、ヒトGH産生腺腫において α SUが高頻度に発現

することは、ヒト下垂体細胞・腺腫の大きな特徴といえる。GH- α SU細胞が α SU陽性細胞から分化することを示すことを目的とし、ヒト下垂体腺腫、培養細胞を用い、免疫組織学、RT-PCR、アデノウイルスベクターによるPit-1遺伝子導入実験を施行し、検討を行った。結果は、GH産生腺腫、非機能性腺腫において、 α SUの高率な発現を確認し、 α SU単独陽性症例におけるPit-1陽性症例と陰性症例の存在を確認した。また、 α T3-1細胞にAdeno-FLAG-Pit-1を感染させた結果、Pit-1融合タンパクの発現が確認され、さらに、GHの発現が認められた。これにより、ヒト下垂体腺腫における解析結果から、ヒト下垂体細胞の初期分化過程において、 α SU陽性細胞からPit-1を発現することによりGH- α SU陽性細胞を経由しGH細胞へ分化することが示唆された。

胚性幹細胞 (ES細胞) から成長ホルモン産生細胞への分化に関する研究

下垂体の分化機構を明らかにする目的で、ES細胞から下垂体内分泌細胞への分化について検討した。ES細胞はLIF存在下にゼラチンコートデイッシュでフィーダ細胞なしに継代が可能であるマウスZHTc6細胞を使用し、GH産生細胞が誘導されるかをRT-PCRを用いて検討した。ES細胞は、いったんembryoid body (EB) 形成した後、各種細胞に分化することが知られているので、EB形成させた後ゼラチンコートデイッシュで培養した。約7日目から成長ホルモン (GH) mRNA発現が認められたが、EB形成の有無で比較したところ、両者同程度にGH mRNAの発現が確認され、EB形成はGH mRNA発現に対し必須条件ではないと考えられた。通常、マウスES細胞はLIF存在下でその多能性が維持され、LIFがない状態では多能性が維持できず分化するとされている一方、一部の臓器においてその発生過程においてLIFが

関係しているとの報告もある。そのため、LIF存在下と非存在下で培養を継続し両者を比較したが、LIFの存在下のほうが非存在下に比べて、GHのmRNAの発現が強く認められLIFの存在が必ずしも下垂体分化へ抑制的に働かない可能性が示唆された。

“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

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。今回我々は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。

結果として、非機能腺腫では 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。このようなホルモン産生を伴わない転写因子の発現については更なる検討を要すると考えられた。

E 結論

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とし、様々な臨床研究、in vivo、in vitro実験が行なわれ、多くの成果が得られた。この成果は、新たな間脳下垂体機能障害の診断法、治療法を開発するうえで有用であると考えられる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

英文原著 311 編

H 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 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
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
Sowa,H., H.Kaji, T.Yamaguchi, T.Sugimoto and <u>K.Chihara</u>	Activations of ERK1/2 and JNK by transforming growth factor β 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 <u>K.Chihara</u>	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

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
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
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
<u>千原和夫</u>	Ⅲ. 腫瘍疾患の歴史 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
J Tanaka, K Koshimura, M Tsumori, Y Murakami and <u>Y Kato</u>	Monitoring of urine nitric oxide (NO) related substrates and immunological competence in hematological malignancy	Acta Bioch Polo	49 (1)	227-232	2002
K Altaisaikhan, M Sohmiya, <u>Y Kato</u>	Stimulating effect of recombinant human erythropoietin (rhEPO) on insulin-like growth factor-I (IGF-I) production by hepatocytes in rats with or without subtotal nephrectomy	Biomed Res	23 (1)	17-21	2002
K Koshimura, J Tanaka, Y Murakami, <u>Y Kato</u>	Involvement of nitric oxide in glucose toxicity on differentiated PC12 cell: prevention of glucose toxicity by tetrahydrobiopterin, a cofactor for nitric oxide synthase	Neurosci Res	43	31-38	2002
M Tsumori, Y Murakami, K Koshimura, <u>Y Kato</u>	Growth hormone-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone stimulate nitric oxide production in 17 β -estradiol-primed rat anterior pituitary cells	Endocrine 17 (3)	17 (3)	215-218	2002
J Tanaka, T Miyake, T Shimizu, T Wakayama, M Tsumori, K Koshimura, Y Murakami, <u>Y Kato</u>	Effect of continuous subcutaneous administration of a low dose of G-CSF on stem cell mobilization in healthy donors: a feasibility study	Internat J Hematol	75	489-492	2002
T Shimizu, M Nishiki, T Mori, Y Murakami and <u>Y Kato</u>	A case of diabetes mellitus associated with mitochondrial DNA mutation (3243A-G), developed in anorexia, periodic vomiting and low back pain	Clin Pediatr Endocrinol	11 (Suppl 17)	69-71	2002

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
I Kanazawa, T Mori, Y Murakami, and <u>Y Kato</u>	A case of acrogigantism complicated with various arthropathies	Clin Pediatr Endocrinol	11 (Suppl 17)	57-60	2002
<u>Y Kato</u> , Y Murakami, M Sohmiya, M Nishiki	Regulation of human growth hormone secretion and its disorders	Intern Med	41	7-13	2002
S Kurioka, Y Murakami, M Nishiki, M Sohmiya, K Koshimura, <u>Y Kato</u>	Relationship between visceral fat accumulation and anti-lipolytic action of insulin in patients with type 2 diabetes mellitus	Endocr J	49	459-464	2002
J Tanaka, K Koshimura, Y Murakami, <u>Y kato</u>	Possible involvement of tetrahydrobiopterin in the trophic effect of insulin-like growth factor-1 on rat pheochromocytoma- 12 (PC12) cells	Neurosci Lett	328	201-203	2002
M Yamamoto, Y Murakami, M Nishiki, <u>Y Kato</u>	A case of autoimmune hypophysitis associated with Graves' disease	Endocr J	49 (6)	583-587	2002
S Tanaka, K Tatsumi, M Kimura, T takano, Y Murakami, To Takao, K hashimoto, <u>Y Kato</u> , N Amino	Detection of autoantibodies against the pituitary-specific proteins in patients with lymphocytic hypophysitis	Eur J Endocrinol	147	767-775	2002
<u>加藤 讓</u>	診療ガイドラインレビュー 5.下垂体機能異常症	日本内科学会雑誌	91(4)	227-245	2002
山根雄幸、村上宜男、 西木正照、 <u>加藤 讓</u>	65歳で発見された特発性副甲 状腺機能低下症に感音性難聴 と知的障害を合併した1例	内科	89	990-992	2002
山本昌弘、村上宜男、 宗宮 基、山内公子、 <u>加藤 讓</u>	心嚢水貯留を伴い、血漿BNP が高値であった神経性食思不 振症の1例	内科	90(1)	189-192	2002
村上宜男、 <u>加藤 讓</u>	成長ホルモン	内分泌・糖尿病 科	14(6)	587-597	2002
<u>加藤 讓</u>	末端肥大症の病態と診療	内分泌・糖尿病 科	15 (Suppl. 1)	332-326	2002
<u>島津章</u> , 佐野壽昭, <u>加藤元一</u>	下垂体柄断裂による下垂体機 能低下症の1剖検例	「内分泌病理最近 の進歩2002年」, ホルモンと臨床	50 ('02 夏季) 増刊号	5-10	2002

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
Usui T, Ikeda Y, Matsuda K, Tagami T, Moriyama K, Kohno S, Yamada K, Kuzuya H, <u>Shimatsu A</u>	The phytochemical Lindleyin, isolated from Rhei Rhizoma, mediates hormonal effects through estrogen receptors.	J Endocrinol	175	289-296	2002
Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, <u>Shimatsu A</u> , Kuzuya H, Nakao K	Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist.	J Clin Endocrinol Metab	87	5185-5190	2002
Kobayashi, T., Okuno, H., Nishiyama, H., Nakamura, E., Ogawa, O., Kawahara, M., <u>Shimatsu, A.</u>	Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism presented with erectile and ejaculatory disorder.	International J Urology	9	604-606	2002
<u>橋本浩三</u>	下垂体機能低下症	内科	89	1510-1515	2002
<u>橋本浩三</u>	自己免疫性視床下部下垂体炎	最新医学	87	2687-2693	2002
Pournajafi Nazarloo H, Nishiyama M, Tanaka Y, Asaba K, <u>Hashimoto K</u>	Down-regulation of corticotropin-releasing hormone receptor type 2 β mRNA expression in the rat cardiovascular system following food deprivation.	Regulatory Peptides	105	121-129	2002
Tanaka S, Tatsumi K, Kimura M, Takano T, Murakami Y, Takao T, <u>Hashimoto K</u> , Kato Y, Amino N	Detection of autoantibodies against the pituitary-specific proteins in patients with lymphocytic hypophysitis.	European Journal of Endocrinology	147	767-775	2002
Makino S, <u>Hashimoto K</u> , Gold PW	Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress.	Pharmacology Biochemistry and Behavior	73	147-158	2002
Ota K, Suehiro T, Ikeda Y, Arii K, Kumon Y, <u>Hashimoto K</u>	Diabetes mellitus associated with Klinefelters syndrome: a case of report and review in Japan.	Internal Medicine	41	311-316	2002
<u>Hashimoto K</u> , Asaba K, Tamura K, Takao T, Nakamura T	A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis associated with systemic lupus erthematosus	Endocrine Journal	49	605-610	2002
A. Ozawa, M. Yamada M, T. Satoh T, T. Monden <u>K. Hashimoto</u> H. Kohga, Y. Hashiba T. Sasaki, M. Mori	Transcriptional regulation of the human PRL-releasing peptide (PrRP) receptor gene by a dopamine 2 Receptor agonist: cloning and characterization of the human PrRP receptor gene and its promoter region	Mol Endocrinol	16	785-798	2002

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
T. Hashida, M. Yamada, K. Hashimoto, N. Shibusawa, T. Monden, T. Satoh, <u>M. Mori</u> .	A novel TRH-PFTAIRES protein kinase 1 pathway in the cerebellum: subtractive hybridization analysis of TRH-deficient mice.	Endocrinology	143	2808-2811	2002
山田正信, 森昌朋	内分泌受容体異常症 TRH受容体不活性型変異による先天性中枢性甲状腺機能低下症	日本臨床	60	277-283	2002
K Makagawa, S Yamano, Y Tsutsumi, M Matsumoto, K Hinokio, <u>M Irahara</u> , T Aono	The scheduled ovarian hyperstimulation method make it easy to perform ICSI with fresh testicular sperm(ICSI/TESE)	Archives of Andrology	48	329-336	2002
M Tezuka, <u>M Irahara</u> , K Ogura, M Kiyokawa, T Tamura, T Matsuzaki, T Yasui and T Aono	Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells	European Journal of Endocrinology	146	261-266	2002
M Maegawa, M Kamada, <u>M Irahara</u> , S Yamamoto, S Yoshikawa, Y Kasai, Y Ohmoto, H Gima, C J Thaler, T Aono	A Repertoire of cytokines in human seminal plasma	Journal of Reproductive Immunology	54	33-42	2002
M Kimura, <u>M Irahara</u> , T Yasui, S Saito, M Tezuka, S Yamano, M Kamada and T Aono	The obesity in bilaterall ovariectomized rats is related to a decrease in the expression of leptin receptors in the brain	Biochemical and Biophysical Research Communications	290	1349-1353	2002
M Maegawa, M Kamada, S Yamamoto, S Yamano, <u>M Irahara</u> , H Kido, T Aono	Involvement of carbohydrate molecules on zona pellucida in human fertilization	Journal of Reproductive Immunology	53	79-89	2002
<u>苛原稔</u> , 松崎利也, 桑原章	排卵誘発法の選択	臨床婦人科産科	56	1222-1225	2002
<u>苛原稔</u> , 桑原章, 松崎利也, 前川正彦	妊娠・児の転帰	Hormone Frontier in Gynecology	9	283-288	2002
<u>苛原稔</u> , 松崎利也, 桑原章	多嚢胞性卵巣症候群の治療	産婦人科治療	85	359-364	2002
松崎利也, 田中尚子, 尾形理江, 清川麻知子, 桑原章, <u>苛原稔</u>	排卵誘発時の副作用防止-ゴナドトロピン療法の副作用防止	産科婦人科の実際	51	2213-2221	2002
H Nagasaki, H Yokoi, H Arima, M Hirabayashi, S Ishizaki, K Tachikawa, T Murase, Y Miura, <u>Y Oiso</u> .	Overexpression of vasopressin in rat transgenic for metallothionein-vasopressin fusion gene.	J Endocrinol	173	35-44	2002

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
H Yokoi, H Nagasaki, K Tachikawa, H Arima, T Murase, Y Miura, M Hirabayashi, <u>Y Oiso.</u>	Adaptation to sustained high plasma vasopressin in water and electrolyte homeostasis in rat transgenic for metallothionein-vasopressin fusion gene.	J Endocrinol	173	23-33	2002
S. Ishizaki, T. Murase, Y. Sugimura, S. Kakiya, H. Yokoi, K. Tachikawa, H. Arima, Y. Miura and <u>Y.Oiso.</u>	Role of ghrelin in the regulation of vasopressin release in conscious rats.	Endocrinol	143	1589-1593	2002
Y. Nishi, <u>Y Oiso.</u>	A patient with familial diabetes insipidus and idiopathic hypoparathyroidism.	Clin Pediatr Endocrinol	11	25-27	2002
A.Okumura, K. Kondo, C. Hirai, H. Nishimura, H. Tamai, F. Kawarazaki, M. Ichikawa, M. Mizuno, <u>Y. Oiso, M. Yamamoto</u>	Nephrogenic diabetes insipidus associated with hemochromatosis	American J Kidney Diseases	40(2)	403-406	2002
Y. Yambe, H. Arima, S. Kakiya, T. Murase, <u>Y. Oiso.</u>	Diurnal changes in arginine vasopressin gene transcription in the rat suprachiasmatic nucleus.	Mol Brain Res	In press		
<u>大磯ユタカ</u>	下垂体疾患：尿崩症	日本医師会雑誌特別号	127 (12)	S218-221	2002
Kurotani R, Yoshimura S, <u>Teramoto A, et al</u>	Exogenous expression of Pit-1 in AtT-20 corticotropic cells induces endogenous growth hormone gene transcription	Journal of Endocrinology	56	477-487	2002
<u>Teramoto A</u>	Contemporary transsphenoidal surgery for pituitary adenomas with emphasis on complications	Biomed Pharmacother	56	154s-157s	2002
Yoshida D, Noha M, Watanabe K, Sugisaki Y, <u>Teramoto A,</u>	SI-27, a novel inhibitor of matrix metalloproteinases with antiangiogenic activity: detection with a variable-pressure scanning electron microscope	Neurosurgery	50	578-587	2002
Tahara S, Kurotani R, Ishii Y, Sanno N, <u>Teramoto A</u>	A Case of Cushing's Disease Caused by Pituitary Adenoma Producing Adrenocorticotrophic Hormone and Growth Hormone Concomitantly: Aberrant Expression of Transcription Factors NeuroD1 and Pit-1 as a Proposed Mechanism	Modern Pathology	15	1102-1105	2002

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
Kobayashi S, <u>Teramoto A</u>	The Current State of Neurosurgery in Japan	Neurosurgery	51	864-870	2002
Toda S, Ikeda Y, <u>Teramoto A</u> , Hirakawa K, Uekusa K	Highly reproducible rat model of reversible forebrain ischemia-modified four-vessel occlusion model and its metabolic feature	Acta Neurochirurgica	144	1297-1304	2002
Yoshida D, Watanabe K, Noha M, Takahashi H, <u>Teramoto A</u>	Suppression of matrix metalloproteinase activity by SI-27:detection by a new activity assay with S-2444,a specific chromogenic peptide	Journal of Neuro-Oncology	58	1-11	2002
Umeoka K., Sanno N, Osamura RY, <u>Teramoto A</u>	Expression of GATA-2 in human pituitary adenomas	Modern Pathology	15	11-17	2002
Yamada SM, <u>Teramoto A</u> , Yamada S, Hoshiai YC	Severe papilledema identified 3 weeks after head injury	Neurologia medico-chirurgica	42	1102-1105	2002
山王なほ子、松野彰、寺本 明	視床下部ホルモン産生下垂体腺腫	病理と臨床	20	251-255	2002
石井雄道、山王なほ子、長村義之、寺本 明	非機能性下垂体腺腫197例の免疫組織化学的検討	日本内分泌学会雑誌	78 :Suppl.	45-47	2002
山王なほ子、寺本 明	下垂体incidentalom	medicina	39	1362-1364	2002
山王なほ子、寺本 明	病気のはなし 脳下垂体腫瘍	検査と技術	30	418-424	2002
山王なほ子、寺本 明	下垂体卒中	日本医師会雑誌 特別号 5.内分泌疾患の診断・治療	127	S216-217	2002
山王なほ子、寺本 明	内科医が使う薬の副作用・相互作用 プロモクリプチン	medicina	39	346-348	2002
Tanaka S, <u>Tatsumi, K</u> , Okubo, K, Itoh, K, Kawamoto, S, Matsubara, K, Amino, N	Expression profile of active genes in the human pituitary gland.	J Mol Endocrinol	28	33-44	2002
Tanaka S, <u>Tatsumi, K</u> , Kimura, M, Takano, T, Murakami, Y, Takao, T, Hashimoto, K, Kato, Y, Amino, N	Detection of autoantibodies against the pituitary-specific proteins in patients with lymphocytic hypophysitis.	Eur J Endocrinol	147	767-775	2002
Kimura M, <u>Tatsumi, K</u> , Tada, H, Izumi, Y, Kaneko, A, Kato, M, Masuzawa, M, Ikemoto, M, Yabusaki, Y, Hidaka, Y, Amino, N	Anti-CYP2D6 antibodies detected by quantitative radioligand assay and relation to antibodies to liver-specific arginase in patients with autoimmune hepatitis.	Clin Chim Acta	316	155-164	2002

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
巽 圭太, 網野 信行	先天性下垂体ホルモン 複合欠損症.	最新医学	57	2657-2662	2002
巽 圭太, 網野 信行	遺伝子疾患: 甲状腺疾患	検査と技術	30	1102-1106	2002
Kageyama K, Nigawara T, Kamata Y, Terui K, Anzai J, Sakihara S, Suda T.	A multihormonal pituitary adenoma with growth hormone and adrenocorticotrophic hormone production, causing acromegaly and Cushing's disease.	The American Journal of the Medical Sciences	324	326-330	2002
Kageyama K, Gaudriault GE, Suda T, Vale WW.	Regulation of corticotropin-releasing factor receptor type 2,3 mRNA via cyclic AMP pathway in A7r5 aortic smooth muscle cells.	Cellular Signalling	15	17-25	2003
Kageyama K, Nigawara T, Kamata Y, Takahashi T, Anzai J, Suzuki S, Osamura YR, Suda T.	A Case of Macroprolactinoma with Subclinical Growth Hormone Production.	Endocrine J	49	41-47	2002
Suda T.	Adrenal preclinical Cushing's syndrome.	JMAJ	45	172-174	2002
Kasagi Y, Horiba N, Sakai K, Fukuda Y, Suda T.	Involvement of cAMP-response element binding protein in corticotropin-releasing factor (CRF)-induced down-regulation of CRF receptor 1 gene expression in rat anterior pituitary cells.	J Neuroendocrinol	14	587-592	2002
Fukuda I, Hizuka N, Itoh E, Yasumoto K, Ishikawa Y, Murakami Y, Sata A, Takano K	Acid-labile subunit in growth hormone excess and deficiency in adults: evaluation of its diagnostic value in comparison with insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3.	Endocr J	49	379-386	2002
Fukuda I, Hizuka N, Yasumoto K, Murakami Y, Itoh E, Sata A, Takano K	Complications and quality of life in Turner women.	Clin Pediatr Endocrinol	11 (Suppl 17)	15-19	2002
Yamada A, Sato K, Hara M, Tochimoto A, Takagi S, Hizuka N, Takano K.	Propylthiouracil-induced lupus-like syndrome developing in a Graves' patient with a sibling with systemic lupus erythematosus.	Intern Med	41	1204-1208	2002
小野昌美, 三木伸泰, 川俣貴一, 石崎律子, 肥塚直美, 堀智勝, 高野加寿恵	Cabergorineによるプロラクチノーマ54症例の治療成績	日本内分泌学会誌	78 (Suppl Dec)	38-42	2002

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
大森凡恵, 肥塚直美, 佐田晶, 石崎律子, 川俣貴一, 久保長生, 堀智勝, 高野加寿恵	尿崩症を伴ったリンパ球性下 垂体炎の一例	日本内分泌学会 誌	78 (Suppl Oct)	37-39	2002
伊東絵美奈, 栗本真紀子, 佐田晶, 塚田順子, 福田いずみ, 肥塚直美, 高野加寿恵	甲状腺乳頭癌と卵巣腫瘍を合 併した先端巨大症の1例	ホルモンと臨床	50	323-326	2002
大森凡恵, 小野紀世子, 半澤美登里, 伊東絵美奈, 福田いずみ, 肥塚直美, 高野加寿恵	高度の冠動脈狭窄を伴った成 人GH分泌不全症の1例	ホルモンと臨床	50	1119-1122	2002
本田宗広, 菊池健太郎, 藤川博敏, 水口國雄, 肥塚直美, 相羽元彦, 石橋みゆき	低血糖を契機に発見された大 分子量IGF-II産生混合型肝癌 の一例	日本内分泌学会 雑誌	78 (Suppl Oct)	91-94	2002
Doi M. <u>Hirata Y.</u> et al	Cytokine-activated Jak-s is involved in inducible nitric oxide synthase expression independent from NF-k B activation in vascular smooth muscle cells.	Atherosclerosis	160	123-132	2002
Shiciriri M. <u>Hirata Y.</u> et al	Genetic and epigenetic inactivation of mitotic checkpoint genes hBUB1 and hBUBR1 and their relationship to survival	Cancer Res	62	13-17	2002
Mitaka C. <u>Hirata Y.</u> et al	Atrial natriuretic peptide improves pulmonary gas change by reducing extracellular lung water in canine model with oleic acie-induced pulmonary edema	Crit.Care Med	30	1570-1575	2002
<u>Hirata Y.</u> et al	Effects of endothelin receptor antagonists on endothelin-1 and inducible nitric oxide synthase genes in a rat endotoxic shock model.	Clin. Sci.	103	332S-335S	2002
Okamoto H. <u>Hirata Y.</u> et al	A novel six-nucleotide insertion of the MEN1 gene, 878insCTGCAG, in three patients with familial insulinoma and primary hyperparathyroidism.	Jpn J.Clin.Oncol	32	368-370	2002

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
Nawa T, <u>Hirata Y</u> .et al	Expression of transcriptional repressor ATF3/LRF-1 in human atherosclerosis: colocalization and possible involvement in cell death of vascular endothelial cells.	Atherosclerosis	161	281-291	2002
Katsumata N, Hirose H, Kagami M, <u>Tanaka T</u>	Analysis of the AAAS gene in a Japanese patient with triple A syndrome	Endocr J	49	49-53	2002
Takahashi S, Minowada S, Tomita K, Katsumata N, <u>Tanaka T</u> , Kitamura T	Massive adrenocortical adenoma following long-term treatment of 21-hydroxylase deficiency	J Urology	167	1390-1391	2002
Maesaka A, Horikawa R, Nagasaki K, Tsukada H, <u>Tanaka T</u>	Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis caused by overdosed anti-allergic drug: a case report	Clin Pediatr Endocrinol	11 (suppl 17)	27-33	2002
Katsumata N, Ohtake M, Hojo T, Ogawa E, Hara T, Sato N, <u>Tanaka T</u>	Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme (CYP11A) cause congenital adrenal insufficiency in humans	J Clin Endocrinol Metab	87(8)	3808-3813	2002
田中敏章、藤枝憲二、羽二生邦彦、西 美和、立花克彦、横谷 進、五十嵐 裕、平野岳毅、藤田敬之助、寺本 明、肥塚直美、島津 章、田中弘之、谷澤隆邦、長谷川行洋	成長ホルモン分泌不全性低身長症における遺伝子組換え成長ホルモン治療による最終身長の正常化の割合	日本小児科学会雑誌	105	546-551	2001
田中紀子、佐藤直子、田中敏章、松岡尚史、村田光範、安蔵 慎、松尾宣武、大槻文夫、佐藤亨至、塚越克己	成長ホルモン分泌不全性低身長症における骨年齢自動測定法と日本人標準TW2法の比較	日本小児科学会雑誌	106(6)	734-738	2002
田中敏章、横内かおり、前坂明子、長石純一、池間尚子、堀川玲子、佐藤直子、勝又規行、佐藤真理	Growth potential法と日本人標準Bayley-Pinneau法を用いた低身長児の予測最終身長の比較	日本小児科学会雑誌	106(11)	1630-1635	2002
田中敏章、堀川玲子、安田敏行、大山宜秀、大山建司、東野博彦、甲田直也、藤枝幹也、荒木久美子、森谷直樹、久具宏司	中枢性思春期早発症女児における性腺抑制療法後の排卵性月経の評価	ホルモンと臨床	50	1139-1144	2002

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
堀川玲子、長崎啓祐、 長石純一、前坂明子、 田中敏章	若年者におけるグレリン血中 濃度の検討	ホルモンと臨床	50	1191-1196	2002
Lwin H, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Are the Associations Between Life-style related Factors and Plasma Total Homocysteine Concentration Different According to Polymorphism of 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene (C677T MTHFR)? - A Cross-sectional study in a Japanese Rural Population.	J Epidemiol	12	126-135	2002
Chen JG, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Association of Human Cholesteryl Ester Transfer Protein-TaqI Polymorphisms with Serum HDL Cholesterol Levels in a Normolipemic Japanese Rural Population.	J Epidemiol	12	77-84	2002
Yokoyama A, Kato H, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma.	Carcinogenesis	23(11)	1851-1859	2002
Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H, Haneda T, Kato H, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers.	Cancer Epidemiol Biomark Prev	11(9)	895-900	2002
Miwa H, Sugiyama Y, Ohkusa T, Kurosawa A, Hojo M, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Improvement of reflux symptoms 3 years after cure of Helicobacter pylori infection: a case-controlled study in the Japanese population.	Helicobacter	7(4)	219-224	2002
Kimura T, <u>Yokoyama T</u> , et al.	NOS3 genotype dependent correlation between blood pressure and physical activity.	Hypertension	41(2)	355-360	2003
Saito K, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Do the ethanol metabolizing enzymes modify the relationship between alcohol consumption and blood pressure?	J Hypertens	(in press)		

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
Kushiro W, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Excess Risk of Early Death in the Elderly Attributable to Activities of Daily Living, Mental Status, and Traditional Risk Factor: The Shibata Elderly Cohort Study with a 20-Year Follow-up.	Geriatr Gerontol Int	(in press)		
Hirasawa A, Saito-Ohara F, Inoue J, Aoki D, Susumu N, <u>Yokoyama T</u> , et al.	Association of 17q21-q24 Gain in Ovarian Clear Cell Adenocarcinomas with Poor Prognosis and Identification of PPM1D and APPBP2 as Likely Amplification Targets.	Clin Cancer Res	(in press)		
K. Umeoka, N. Sanno, <u>R.Y.Osamura</u> , A. Teramoto	Expression of GATA-2 in human Pituitary Adenomas	Modern Pathology	15(1)	11-17	2002
R. Kurotani, S. Yoshimura, Y. Iwasaki, K. Inoue, A. Teramoto, <u>R.Y. Osamura</u>	Exogenous expression of Pit-1 in AtT-20 corticotropic cells induces endogenous growth hormone gene transcription	Journal of Endocrinology	172	477-487	2002
山王なほ子、松野彰、寺本明、 <u>長村義之</u>	下垂体 3.視床下部ホルモン産生下垂体腺腫	病理と臨床	20(3)	251-255	2002
松野彰、伊東丈夫、片山晴子、長島正、 <u>長村義之</u>	ラット下垂体細胞における、GHRHとSRIFの投与下でのRab3B蛋白の形態学的な発現様式とGH分泌との関連	病理と臨床02夏季増刊号「内分泌病理学最近の進歩2002」		41-44	2002
松野彰、長島正、片上秀喜、 <u>長村義之</u> 、寺本明、桐野高明	成長ホルモン産生下垂体腺腫における視床下部ホルモンGHRHの発現の意義	日本内分泌学会誌	78 Suppl. Jun	44-46	2002
石井雄道、山王直子、 <u>長村義之</u> 、寺本明	非機能性下垂体腺腫197例の免疫組織化学的検討	日本内分泌学会誌	78 Suppl. Oct	45-47	2002
松野彰、片山晴子、田中秀樹、村上峰子、長島正、伊東丈夫、 <u>長村義之</u>	ラット下垂体腺腫における、GHRHとSRIFの投与下、Rab3Bの発現とGH分泌との関連に関する電子顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡による視察	日本内分泌学会誌	78 Suppl. Dec	123-124	2002
Arima S, Kohagura K, Takeuchi K, Taniyama Y, <u>Sugawara A</u> , Ikeda Y, Abe M, Omata K, Ito S.	Biphasic vasodilator action of troglitazone on the renal microcirculation.	J Am Soc Nephrol	13	342-349	2002

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
Sugawara A, Uruno A, Ikeda Y, Kudo M, Sato K, Taniyama Y, Ito S, Takeuchi K.	Transcription suppression of thromboxane receptor gene by peroxisome proliferator-activated receptor- γ via an interaction with Sp1 in vascular smooth muscle cells	J Biol Chem	277	9676-9683	2002
Sugawara T, Sato M, Itoi K, Sugawara A, Matsuda Y, Shimada K, Sado T, Wu S, Kondo T.	Successful localization and treatment for ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion in a rare case of possible Tx N2 M0 carcinoid tumor with Cushing syndrome.	J Thorac Cardiovasc Surg.	124	1237-1238	2002
Kawamura T, Yoshida K, Sugawara A, Nagasaka M, Mori N, Takeuchi K, Kohzuki M.	Impact of exercise and angiotensin converting enzyme inhibition on tumor necrosis factor-alpha and leptin in fructose-fed hypertensive rats.	Hypertens Res.	25	919-926	2002
菅原 明、竹内和久、宇留野晃、工藤正孝、池田勤夫、佐藤和則、伊藤貞嘉	アンジオテンシンIIタイプ1受容体遺伝子のチアゾリジン系薬剤による負の転写調節：薬剤間における差異の検討	血圧	9	319-321	2002
菅原 明	第8回日本心臓財団・ファイザー「高血圧と血管代謝」研究助成 最優秀賞 アンジオテンシンIIタイプ1受容体遺伝子のperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) - γ を介した負の転写調節メカニズムの解明	東北医学雑誌	113	163-164	2002
佐藤和則、菅原 明、宇留野晃、工藤正孝、伊藤貞嘉、竹内和久	核受容体PPAR- α および- γ のラット腎臓におけるタンパク発現の検討	Ther Res	23	810-813	2002
菅原 明	PPAR γ による血管平滑筋細胞の遺伝子発現調節	分子心血管病	3	703-709	2002
工藤正孝、菅原 明、竹内和久、宇留野晃、佐藤和則、佐藤文俊、村上 治、鈴木 貴、笹野公伸、伊藤貞嘉	家族性高アルドステロン症(2型)の一家系	日本内分泌学会雑誌	78 (Suppl)	101-103	2002
菅原 明、竹内和久、山崎哲郎、佐藤文俊、菅原崇史、島田和佳、鈴木 貴、笹野公伸、井樋慶一、伊藤貞嘉	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	ACTH related peptides	13	印刷中	2003

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
工藤正孝、菅原 明、 宇留野晃、佐藤和則、 竹内和久、伊藤貞嘉	マウスPPAR γ 2遺伝子転写調 節領域の単離およびTNF α に よる転写抑制メカニズムの検 討	血圧	10	印刷中	2003
Saito M, Takayanagi R, Goto K, Fukamizu A, Tomura A, Yanase T, Nawata H	The presence of the amino- and carboxy-terminal domains in androgen receptor is essential for the completion of a transcriptionally active form with coactivators and intranuclear compartmentalization common to the steroid hormone receptors : A three-dimensional imaging study.	Mol Endocrinol	16	694-706	2002
Zhao Y, Goto K, Saitoh M, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H	Activation function-1 domain of androgen receptor contributes to the interaction between subnuclear splicing factor compartment and nuclear receptor compartment; Identification of the p102 U5 snRNP binding protein as a coactivator for the receptor	J Biol Chem	277	30031-9	2002
Nawata H, Goto K, Morinaga H, Yanase T, Yanagisawa J, Kato S, Nomura M, Okabe T, Takayanagi R	Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine- disrupting chemicals.	Enviromental Sciences	9	57-70	2002
Yanase T, Mu Yi-M, Nishi Y, Goto K, Nomura M, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H	Regulation of aromatase by nuclear receptors.	J Steroid Biochem Molec 79	79	151-157	2002
Nawata H, Yanase T, Goto K, Okabe T, Ashida K	Mechanism of aaction of anti- aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S	Mechanism Aging & Dev.	123	1101-1106	2002
Fujii A, Harada T, Yamauchi N, Iwabe T, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Terakawa N.	Interleukin-8 gene and protein expression are up-regulated by interleukin-1beta in normal human ovarian cells and a granulosa tumor cell line	Fertil Steril.	79	151-157	2003
Mukasa C, Nomura M, Tanaka T, Tanaka K, Nishi Y, Okabe T, Goto K, Yanase T, Nawata H	Activin signaling through type IB receptor stimulates aromatase activity in the ovarian granulosa cell-like KGN cells.	Endocrinology	In press		2003

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
谷田貝利光、 六角久美子、草鹿育代、 中村友厚、長坂昌一郎、 <u>石川三衛</u> 、齊藤寿一、 石橋俊	分娩後にケトアシドーシスで 発症した1型糖尿病の1例	糖尿病	45(5)	325-328	2002
S.Nagasaka,T.Abe, A.Kawakami,I.Kusaka, T.Nakamura, <u>S.Ishikawa</u> , T.Saito, and S.Ishibashi:	Pioglitazone-induced hepatic injury in a patient previously receiving troglitazone with success.	Diabetic Med	19(2)	347-348	2002
I.Kusaka,T.Saito, S.Nagasaka,S.Ishibashi, and <u>S.Ishikawa</u>	Urinary excretion of aquaporin-2 water channel in diabetic ketoacidosis.	Nephron	91(1)	167-169	2002
F.Ando,T.Yatagai, K.Rokkaku,S.Nagasaka, <u>S.Ishikawa</u> , and S.Ishibashi	Obesity is a critical risk factor for worsening of glucose tolerance in a family with the mutant insulin receptor.	Diabetes Care	25(8)	1484-1485	2002
K.Kasono,T.Hyodo, Y.Suminaga,S.Sugiura, K.Namai,A.Ikoma, H.Tamemoto,M.Imawari, M.Kawakami and <u>S.Ishikawa</u>	Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography improves the preoperative localization of insulinomas.	Endocr.J.	49(4)	517-522	2002
T.Nakamura,T.Saito, I.Kusaka,M.Higashiyama, S.Nagasaka,S.Ishibashi and <u>S.Ishikawa</u>	Decrease in urinary excretion of aquaporin-2 associated with impaired urinary concentrating ability in diabetic nephropathy.	Nephron	92(2)	445-448	2002
K.Ichiki,T.Nakamura. N.Fujita,K.Honda, T.Hiraga,S.Ishibashi, and <u>S.Ishikawa</u>	An endocrinopathy characterized by dysfunction of the pituitary- adrenal axis and alopecia universalis:supporting the entity of triple H syndrome.	Eur.J.Endocrinol.	147(3)	357-361	2002
Y.Nishida,K.Tokuyama, S.Nagasaka,Y.Higaki, K.Fujimi,A.Kiyonaga, M.Shindo,I.Kusaka, T.Nakamura, <u>S.Ishikawa</u> , T.Saito,O.Nakamura, Y.Sato,and H.Tanaka	S_G , S_I and EGP of exercise- trained middle-aged men estimated by a two-compartment labeled minimal model.	Am.J.Physiol.	283(5)	E809-816	2002
Murata,M., <u>Y.Okimura</u> , K.Iida, M.Matsumoto, H.Sowa, H.kaji, M.Kojima, K.Kangawa and K.Chihara	Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells	J Biol Chem	277	5667-5674	2002
Kishimoto M, <u>Y Okimura</u> , K Yagita, G Iguchi, M Fumoto, K Iida, H Kaji, H Okamura and K Chihara	Novel function of the transactivation domain of a pituitary-specific transcription factor, Pit-1	J Biol Chem	277	45141- 45148	2002

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
Sakurai T, K Iida, Y Takahashi, H Kaji, S Takakuwa, R Sumita, Y Okimura and K Chihara	A novel heterozygous T511 mutation of growth hormone receptor is not associated with short stature	Growth Hormone & IGF Research	12	411-417	2002
Kaji H,T Sakurai, G Iguchi, M Murata, M Kishimoto, S Yoshioka, K Iida, Y Okimura and K Chihara	Adult growth hormone deficiency in Japan:Results of investigation by questionnaire	Endocrine J	49	597-604	2002

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
H.Kaji, 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
Y.Okimura, 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 rowth hormone(GH) secretion in freely moving male rats	Life Sciences	72	2517-2524	2003
M.Murata, H.Kaji, I.Mizuno, T.Sakurai, K.Iida, Y.Okimura, <u>K.Chihara</u>	A study of carotid intima-media thickenss in GH-deficient Japanese adults during onset among adults and children	Europian Journal of Endocrinology	148	333-338	2003
S.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	Europian Journal of Endocrinology	148	403-411	2003
M.Kishimoto, 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	Europian Journal of Endocrinology	148	619-625	2003
M.Kanatani, 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
H.Sowa, 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
M.Kishimoto, 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
K.Oishi, 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