

- Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase eliminates impaired glucocorticoid suppression and induces apoptosis in corticotroph tumor cells.
Endocrinology
147: 769-72
2006
- (4) D. Chida, T. Imaki, T. Suda, Y. Iwakura
Involvement of corticotropin-releasing hormone- and interleukin (IL)-6-dependent proopiomelanocortin induction in the anterior pituitary during hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation by IL-1 α .
Endocrinology
146: 5496-502
2005
- (5) K. Kageyama, K. Hanada, T. Suda
Regulation of corticotropin-releasing factor receptor type 2 β mRNA by mitogen-activated kinases in aortic smooth muscle cells.
Regulatory Peptides
126: 223-31
2005
- (6) T. Moriyama, K. Kageyama, Y. Kasagi, Y. Iwasaki, T. Nigawara, S. Sakihara, T. Suda
Differential regulation of corticotropin-releasing factor receptor type I (CRF₁ receptor) mRNA via protein kinase A and mitogen-activated protein kinase pathways in rat anterior pituitary cells.
Molecular and Cellular Endocrinology
243: 74-9
2005
- (7) K. Terui, M. Shoji, J. Yamashiki, Y. Hirai, A. Ishiguro, S. Tsutaya, K. Kageyama, M. Yasujima, T. Suda
A novel mutation of the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter gene in a Japanese family with Gitelman syndrome.
Clinical Nephrology
65: 57-60
2006
- (8) K. Kageyama, K. Terui, M. Shoji, S. Tsutaya, E. Matsuda, S. Sakihara, T. Nigawara, T. Moriyama, M. Yasujima, T. Suda
Diagnosis of a case of Gitelman's syndrome based on renal clearance studies and gene analysis of a novel mutation of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter.
Journal of Endocrinological Investigation
28: 822-6
2005
- (9) K. Kageyama, T. Moriyama, S. Sakihara, S. Takayasu, T. Nigawara, T. Suda
Usefulness of the thyropropin-releasing hormone test in pre-clinical acromegaly.
Tohoku Journal of Experimental Medicine
206: 291-7
2005
2. 学会発表
- (1) K. Kageyama, T. Nigawara, T. Moriyama, S. Sakihara, T. Suda
G protein-coupled receptor kinases are involved in the desensitization of CRF R1 by CRF in the murine corticotrophs.
ENDO 2005
June 4, 2005, San Diego, USA
- (2) T. Moriyama, K. Kageyama, T. Nigawara, S. Sakihara, Y. Iwasaki, T. Suda
Corticotropin-releasing factor (CRF) decreases stability of CRF receptor type 1 messenger ribonucleic acid via protein kinase A, but not mitogen-activated protein kinase, pathway in rat anterior pituitary cells.
ENDO 2005

June 4, 2005, San Diego, USA

(3) 蔭山和則、花田小巻、二川原 健、森山貴子、
照井 健、崎原 哲、須田俊宏

下垂体ACTH産生細胞におけるG蛋白共役受容
体キナーゼ (GRK) サブタイプの発現とそのは
たらきについて

第78回日本内分泌学会学術総会

平成17年7月1-3日、東京都

(4) 今城俊浩、勝又晴美、田中知恵、須田俊宏、
南 史朗

マウスの視床下部室傍核 (PVN) のcorticotropin-
releasing factor type-1 receptor (CRFR-1) 遺伝子
発現はグルココルチコイドで抑制される

第78回日本内分泌学会学術総会

平成17年7月1-3日、東京都

(5) 照井 健、蔭山和則、須田俊宏

Urocortin関連ペプチドによる血管拡張作用機序
-cyclooxygenase経路の関与について-

第78回日本内分泌学会学術総会

平成17年7月1-3日、東京都

(6) 二川原 健、照井 健、崎原 哲、蔭山和則、
福田祥子、川嶋祥子、森山貴子、高安 忍、
柿崎善史、向阪 彰、須田俊宏

過去5年間の甲状腺眼症自験例から

第78回日本内分泌学会学術総会

平成17年7月1-3日、東京都

(7) 崎原 哲、蔭山和則、須田俊宏

ラット視床下部CRFニューロンにおける
11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1およ
びtype 2の発現

第32回日本神経内分泌学会

平成17年7月7-9日、沖縄県

(8) 高安 忍、岩崎泰正、吉田昌則、浅井真人、
神林真知子、須田俊宏

皮膚色素細胞におけるメラニン合成時の転写
因子NGFIB familyの発現

第32回日本神経内分泌学会

平成17年7月7-9日、沖縄県

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

下垂体で高発現する遺伝子の先天性下垂体ホルモン複合欠損症での解析

分担研究者 巽 圭太 大阪大学大学院医学系研究科臨床検査診断学講師
研究協力者 鬼形和道 群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学
宮田市郎 東京慈恵会医科大学小児科

研究要旨：これまで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BodyMap法や公開されたデータベースを用いて明らかにしてきた。本年度は、本邦で報告されたAVPを含む先天性下垂体ホルモン複合欠損症の男子同胞2家系を対象に、下垂体でよく発現する遺伝子の中から染色体座がX染色体上にある2つの遺伝子（FLJ30058、HTATSF1）と、最近下垂体機能低下症の病因遺伝子として明らかにされたSOX3を病因候補遺伝子として検討した。症例のゲノムDNAの塩基配列をPCR-直接塩基配列決定法により解析したところ、両家族例ともFLJ30058、HTATSF1、SOX3遺伝子の蛋白コード領域には患者に特異的な塩基置換を認めなかった。また、両家系の同胞間ではXq25-26に遺伝子多型を1つずつ認めたので、病因遺伝子は常染色体上などXq26以外の領域に存在することが示唆された。

A. 研究目的

先天性下垂体複合欠損症や自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と病因解明には下垂体で高発現する遺伝子が有用である。我々は、これまで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ないし高発現する遺伝子をBodyMap法やマイクロアレーの遺伝子発現レベルのデータベースを用いて単離し、下垂体複合欠損症例や自己免疫性視床下部下垂体炎で解析を行ってきた（Tanaka, S, Tatsumi, K, et al, Journal of Molecular Endocrinology, 28, 1, 33-44, 2002; 巽圭太ら, 厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成13年度総括研究事業報告書 2002 134-136）。

先天性下垂体複合欠損症では、群馬大学の八木、鬼形らはAVPを含む先天性の下垂体ホルモン複合欠損症という疾患単位を家族例で初めて報告した（OMIM:241540, Yagi, H, et al, J Clin Endocrinol Metab, 78, 4, 884-889, 1994）。

その後、宮田らは同様の第2の家族例を見いだした。これら2家系5症例は共に男児同胞例なので、X染色体上の遺伝子の関与が最も想定された。

本症の病因遺伝子の解明のために、以前我々はBodyMap法を用いて明らかにした下垂体に特異的に発現する2つの新規遺伝子、PGSF(pituitary gland specific factor)1、PGSF2を病因候補遺伝子として解析した。今回は、昨年私が解析したマイクロアレーの遺伝子発現レベルのデータベースで下垂体に高発現する新たな遺伝子のうち、X染色体上に位置する遺伝子、FLJ30058、HTATSF1及び、最近X連鎖性の汎下垂体機能低下症(OMIM:31200)やX連鎖性の成長ホルモン欠損症を伴う精神遅滞(OMIM:300123)の病因遺伝子として明らかにされたSOX3遺伝子についても併せて解析した。

B. 研究方法

【症例】

家系1：新生児低血糖で発症し、低身長、多尿などをきたした6種の前葉ホルモンに加えAVPも部分欠損する先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の男子3同胞例のうちの2例(Yagi, 1994)。

家系2：新生児のチアノーゼ、低血糖で発症して低身長をきたした6種の前葉ホルモンに加えAVPも部分欠損する先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の男子2同胞例。

【方法】

患者の血液検体よりゲノムDNAを抽出し、HTATSF1遺伝子の9エクソンにある755アミノ酸、FLJ30058遺伝子の11エクソンにある547アミノ酸、SOX3遺伝子の1エクソンにある446アミノ酸の各々の蛋白コード領域を含むエクソンをPCRで増幅し蛍光自動塩基配列決定装置により塩基配列を直接決定し、正常配列と比較した。

C. 研究結果

今回解析したHTATSF1、FLJ30058、SOX3の3遺伝子の蛋白コード領域には両家族例の患者の何れにもアミノ酸置換を来すような塩基置換は認めなかった。家系2の同胞間ではHTATSF1遺伝子には第9エクソンにアミノ酸置換を伴わない遺伝子多型を認めた。

D. 考察

今回解析したAVPを含む先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の2家系は共に男児同胞例なので、遺伝性とするればX連鎖性を強く疑わせた。以前我々は病因候補遺伝子の単離を一つの目的としてBodyMap法による網羅的下垂体特異的遺伝子の単離を行い、下垂体特異的な新規遺伝子PGSF1とPGSF2を単離した(Tanaka, S, Tatsumi, K, et al, 2002)。これらの遺伝子を病

因候補遺伝子として本症2家系の患者4人の蛋白コード領域を含むエクソンの塩基配列を正常配列と比較したところ、蛋白コード領域には変異を認めなかった(巽 圭太ら, 2002)。また、家系1ではPGSF2遺伝子内に兄弟間で異なる多型を認めたため、染色体Xq25に位置するこの遺伝子は伴性劣性遺伝の病因としては否定された。我々はさらなる病因候補遺伝子を明らかにするために、正常組織のマイクロアレーの遺伝子発現レベルのデータベースを用いて、BodyMap法に比べてより低発現の組織特異的遺伝子の解明を行った(巽 圭太, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患対策研究補助金 間脳下垂体機能障害に関する調査研究 平成16年度総括研究事業報告書2005 59-62)。

さて、解析した2家系が共に男児同胞例であることに注目すると、遺伝性とするればX連鎖性を強く疑わせる。ところでX連鎖性の下垂体機能低下症としては、X連鎖性汎下垂体機能低下症(OMIM:312000、Xq27.2-q27.3)とX連鎖性の精神遅滞を伴った成長ホルモン欠損症(OMIM:300123、Xq26.3)が知られている。そこで今回は下垂体で高発現する遺伝子のうち染色体座がX染色体上にある2つの遺伝子FLJ30058、HTATSF1を病因候補遺伝子として解析した。また最近、Xq26.3に位置して視床下部で発現するSOX3遺伝子がこれらの病因遺伝子であることが報告された(Woods, KS, et al, Am J Hum Genet, 76, 5, 833-849, 2005)。そこで、SOX3遺伝子も併せて解析した。

本年度の研究で解析したHTATSF1、FLJ30058、SOX3の3遺伝子の蛋白コード領域には両家族例の患者の何れにもアミノ酸置換を来すような塩基置換は認めなかった。家系2の同胞間ではHTATSF1遺伝子のエクソン9に多型を認めたので、HTATSF1遺伝子は家系2では家族性のAVPを含む先天性の下垂体

ホルモン複合欠損症の病因としては否定された。

以上より、家系1, 2共にXq25-26に同胞間で塩基の多型を認めたので、伴性劣性遺伝とすればこれ以外のX染色体の領域に病因遺伝子があると考えられた。この他の可能性としては、常染色体の遺伝子異常や遺伝子の発現異常の可能性もある。

E. 結論

6種の前葉ホルモンに加えAVPも部分欠損する先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の男子同胞例2家系でX染色体上にある3つの遺伝子、HTATSF1、FLJ30058、SOX3を病因候補遺伝子として解析したが、アミノ酸置換を来すような塩基置換を認めなかった。家系1, 2共にXq25-26に同胞間で塩基の多型を認めたので、伴性劣性遺伝とすればこの領域以外のX染色体の領域に病因遺伝子があると考えられた。

F. 研究発表

1.論文発表

1.巽 圭太 (2005). 下垂体ホルモン複合欠損症. 周産期医学 Vol. 35:1591-1595

2.学会発表

1.巽 圭太 (2005). in silico での下垂体特異的遺伝子の解明. 第78回日本内分泌学会学術総会 東京

成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン（案）

分担研究者 田中敏章 国立成育医療センター
研究協力者 横谷進 虎ノ門病院小児科
依藤亨 京都大学小児科
日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会

研究要旨：成人GHDに対するGH治療は有効であることが国際的にもコンセンサスになっている。小児期GH分泌不全性低身長症患者のすべてが成人期にもGH治療を必要とするわけではなく、対象となる患者を適切に選択し、成人GHDの治療に円滑に移行するために、海外で提案されている移行ガイドラインを参考とし、本邦の現状に合うよう移行ガイドライン（案）を策定した。

小児発症GH分泌不全性低身長症をあらかじめ2群に分別した。すなわち、成人GHDに該当する可能性がきわめて高いグループ（高リスク群）と、その可能性がそれほど高くないグループ（低リスク群）である。高リスク群においては、IGF-I値が100ng/ml以下であれば成人GHDと診断し、低リスク群においては2種の成長ホルモン分泌刺激試験を行って診断することとした。IGF-Iの重み付け、具体的な開始方法などの検討が必要である。

A. 研究目的

成人の成長ホルモン分泌不全症（GHD）は、いわゆるメタボリックシンドロームの危険因子となりうることが示されているが、成人GHDに対するGH治療は、合併症の発症を予防するために有効であることが国際的にもコンセンサスになっている¹⁾。小児期GH分泌不全性低身長症患者のすべてが成人期にもGH治療を必要とするわけではなく、対象となる患者を適切に選択し、成人GHDの治療に円滑に移行するために、ガイドラインを制定することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、海外で提案されている移行ガイドライン²⁾を参考とし、本邦の現状に合うよう移行ガイドライン（案）を策定した。

C. 研究結果

成長ホルモン分泌不全性低身長症の小児期の成長ホルモン治療から成人期の成長ホルモン治療への移行ガイドライン

(1) 「移行」の定義

成長促進を目的とする小児期の成長ホルモン（GH）治療を終了する頃から成人期のGH治療の開始までに起こる、身体的・心理社会的変化を指して「移行」と呼ぶ。具体的には、10歳代後半から20歳代前半の数年間を主な対象とする。「移行ガイドライン」は、この期間に行われるべき医学的対応について扱う。20歳代後半以降にGH治療を開始する場合には、本ガイドラインは使用しない。

(2) 本ガイドラインの基本構造

小児期から成人期への移行に当たって、治療を必要とする成人GH分泌不全症（GHD）患

者を適切、かつ簡便に選定するため、候補患者（「診断の手引き」³⁾に基づいて小児期にGH分泌不全性低身長症と診断された患者）をあらかじめ2群に分別する。すなわち、成人GHDに該当する可能性がきわめて高いグループ（高リスク群）と、その可能性がそれほど高くないグループ（低リスク群）である。高リスク群は、重症GH分泌不全性低身長症³⁾（すなわち、GHRH負荷試験とGHRP-2負荷試験とを除く原則として2種以上のすべてのGH分泌刺激試験でGH頂値が3[5]ng/ml以下、注1）がすでに小児期に証明されており、既知の原疾患から推定して成人期に至っても高度のGH分泌不全が持続すると考えられるグループである。低リスク群は、小児期にGH分泌不全性低身長症と診断されたもののうち高リスク群以外のすべてのものを含む。高リスク群の原疾患は、GH遺伝子欠損症などの遺伝子異常によるGH分泌不全症や、先天的原因（中枢神経奇形やinvisible stalk syndrome）または、後天的原因（脳腫瘍、高線量放射線照射、頭部外傷など）による器質的な視床下部-下垂体障害（注2）といった、GH分泌が回復不能と考えられるものから成る（表1）。

すべての候補患者に対して成人GHDの可能性を検討し、その疑いがあれば、1か月以上のGH治療の中止期間を経てGH分泌状態（注3）を評価する。

高リスク群の患者（図1）においては、血中IGF-I値が100ng/ml（注4）以下であれば、成人GHDと診断し、同時にGH治療の対象とする。血中IGF-I値が、100 ng/mlを超える場合は、1種類のGH分泌刺激試験（注5）を行い、GH頂値が3[5]ng/ml以下の場合に成人GHDと診断し、当面は、重症成人GHDの場合、すなわち、GH頂値が1.8[3]ng/ml以下（GHRP-2負荷試験の場合は9[15]ng/ml以下、注6）の場合、成人期GH

治療の対象とする（注7）。

低リスク群の患者（図2）においては、成人GHDの診断のためには、2種のGH分泌刺激試験（注5）を行う。GH分泌刺激試験のGH頂値がすべて3[5]ng/ml以下（注6）の場合に成人GHDと診断し、とくに全てのGH頂値が1.8[3]ng/ml以下（GHRP-2負荷試験の場合は9[15]ng/ml以下、注6）の場合、成人期GH治療の対象とする（注7）。また、2種のGH分泌刺激試験でGH頂値がともに基準を満たさない場合は、成人GHDと診断されず、GH治療の対象外とする。ただし、放射線治療後などで時間経過とともに成長ホルモン分泌障害が進行する可能性があるものについては引き続き経過観察を継続し、必要があれば再検査する。2種のGH分泌刺激試験の結果が一致しない場合には、経過観察を続行する。

（3）注意事項

（注1）本ガイドラインに記載したGH測定値は、リコンビナントGHを校正標品とする測定による値であるが、過去に測定されたデータも合わせて評価する必要性や外国の論文との比較のために、およそ2005年3月まで国内で用いられていた測定法の、成長科学協会による補正値も[]内に併記した。

（注2）頭部MRIによる画像診断は、小児期に行っていない場合には、一度は施行しておく必要がある。

（注3）GH分泌状態の検査、すなわち、GH分泌刺激試験と血中IGF-I測定に当たって、GH以外のホルモン補充が必要な場合は、適切に補充しておいた上で検査を行う必要がある。また、GH分泌に影響する可能性のある薬剤（薬理量のステロイド薬、 α -遮断薬、 β -遮断薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、向精神薬、抗コリン薬、抗セロトニン薬、抗エストロゲン薬、

薬理量のエストロゲン薬など) は可能な限り中止して検査を行う。

(注4) 血中IGF-I値100 ng/mlは、「移行期」年齢である17歳～25歳未満における「平均-2SD」に概ね一致する(文献⁴⁾の元データの解析による)。

(注5) GH分泌刺激試験としては、インスリン負荷試験、アルギニン負荷試験、グルカゴン負荷試験、L-dopa負荷試験、GHRP-2負荷試験のいずれかを選択できるが、このうち、インスリン負荷試験またはGHRP-2負荷試験を優先して施行する。クロニジン負荷試験とGHRH負荷試験は成人GH分泌不全症を適切に評価できない可能性があるので使用しない。

(注6) GHRP-2負荷試験におけるGH頂値には、成人GHDに対するカットオフ値が定められていない。重症成人GHDに対応するカットオフ値は9[15]ng/mlである⁵⁾。

(注7) 成人GHDの診断に用いるGH分泌刺激試験におけるGH頂値のカットオフ値は、「診断の手引き」⁵⁾に従って3[5]ng/mlを採用する。しかし、成人GH治療の適切な対象として重症成人GHDが先に確立していることから、当面は重症GHD⁵⁾(GH頂値 \leq 1.8[3]ng/ml、GHRP-2負荷試験ではGH頂値 \leq 9[15]ng/ml)の患者を成人期GH治療の対象とする。

表1. 高リスク群・低リスク群の定義

1. 高リスク群
小児期において既に重症 GH 分泌不全性低身長症 ³⁾ (すなわち、GHRH 負荷試験と GHRP-2 負荷試験とを除く原則として 2 種以上のすべての GH 分泌刺激試験で GH 頂値が 3[5] ng/ml 以下、注 1) が証明されており、かつ、以下に挙げる原疾患のいずれか 1 つ以上を有する患者群
(1) 遺伝子異常による GH 分泌不全症 GH1、PIT1(POU1F1)、PRO1、LHX3、LHX4、GHRHR、HESX1 などの遺伝子異常
(2) 視床下部 - 下垂体の器質的な障害による GH 分泌不全症 先天性 視床下部 - 下垂体を含む中枢神経奇形 下垂体柄切断症候群 (invisible stalk syndrome) 後天性 頭蓋咽頭腫、奇形腫、胚細胞腫瘍などによる破壊 視床下部 - 下垂体部への高線量放射線照射による障害 外傷性・炎症性・自己免疫性などの視床下部 - 下垂体障害
(3) GH を含めて複数の下垂体ホルモン分泌不全の合併
2. 低リスク群
小児期に GH 分泌不全性低身長症 ¹⁾ と診断されたもののうち、高リスク群を除外した患者群

図1. 高リスク群患者における成人GHDの診断のためのフローチャート

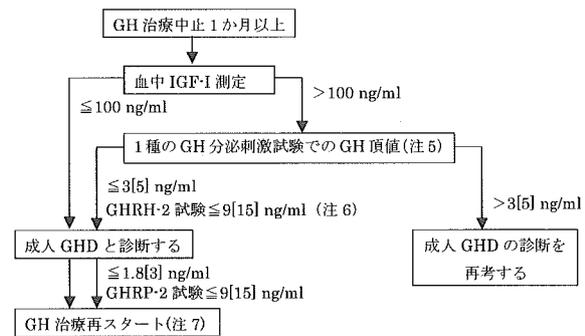
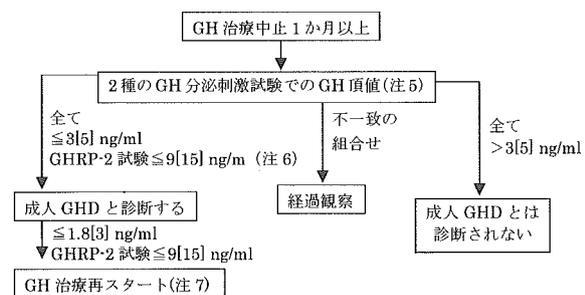


図2. 低リスク群患者における成人GHDの診断のためのフローチャート



D. 考察

本ガイドラインの策定にあたっては、成人GHDの診断に関する国際的および国内のコンセンサス^{1) 3)}との整合性に配慮した。しかし、

20歳前後の年齢的特性、および、小児期に発症してGH分泌不全性低身長症の診断がされており多くは小児期にGH治療を受けているという集団の特性により、診断の手順はコンセンサスとは異なったものとなっている。逆に言えば、移行ガイドラインが必要になった理由も、そこにある。本ガイドラインに先だて、同様の主旨による移行ガイドラインがEuropean Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) から公表された²⁾。そのガイドラインを主に参考にしたが、とくに以下の点については検討が必要であると考え、修正を加えてガイドラインを作成した。

(1) 成人GHDの診断におけるIGF- I の位置づけとカットオフ値

成人GHDの診断には、1種または2種のGH分泌刺激試験が要求されている^{1) 5)}。しかし、本ガイドラインにおいてはESPEによるガイドライン²⁾と同様に、高リスク群においてはIGF- I 低値 ($\leq 100\text{ng/ml}$ 、およそ、年齢相当の平均 -2SD)のみで成人GHDと診断できることにした。高リスク群は、小児期にすでに重症GHD³⁾と診断されており、さらに、原因疾患の性質上、GH分泌の回復が期待できないグループであるからである。しかし、そのためのIGF- I のカットオフ値が「年齢相当の平均 -2SD 」で適切である証拠は十分に示されていない²⁾。また、「移行」の時期にIGF- I 値が年齢とともに急速に下降することから^{4) 6)}、カットオフ値も年齢によって大きく変動させるべきかもしれない。

日本で最初に行われた成人GHDの臨床試験⁷⁾では、小児期発症の38症例のうち13例が25歳未満(18-24歳)で、これらの症例の血中IGF- I の分布は $64 \pm 38\text{ng/ml}$ 、 100ng/ml を超えたのは1例(8%)であり、IGF- I のSDスコアの分布は -3.8 ± 2.0 、 -2SD より高値であったのは1例

(同じ症例)のみであった。これら13例の症例は1例を除いて器質的疾患による多発下垂体ホルモン分泌不全を呈する重症GHDであった。こうしたことから、小児期発症の典型的な重症GHDでは、移行期年齢においてもその大部分で血中IGF- I が 100ng/ml 以下であると推測される。すなわち、本ガイドラインで設定したカットオフ値が概ね適切であることを支持している。また、もし、血中IGF- I が 100ng/ml を超える症例があっても、成長ホルモン分泌刺激試験を施行すれば適切に診断できるので、厳しすぎるカットオフとは考えられない。

一方、低リスク群においては、ESPEのガイドライン²⁾でIGF- I をGH分泌刺激試験と同様に扱い、その低値とGH頂値低値の組み合わせで成人GHDと診断している。しかし、GH分泌不全の程度が強くないGH分泌不全性低身長症も低リスク群に含まれること、および、中等症GH分泌不全性低身長症の血中IGF- I が広い分布を示すこと⁴⁾、を考え合わせると、IGF- I でGH分泌刺激試験の1つを肩代わりさせることには疑問が残る。したがって、低リスク群においては成人GHDの診断は「診断の手引き」⁵⁾に従って2種のGH分泌刺激でGH低反応を確実に証明する必要があると考えられる。そのため、本ガイドラインでは、2種の分泌刺激試験でのGH頂値低値を要求することにした。

(2) 成人GHDの診断におけるGH頂値のカットオフ

インスリン負荷試験などのGH分泌刺激試験におけるGH頂値について、「診断の手引き」⁵⁾によると、成人GHDでは $3[5]\text{ng/ml}$ 、重症成人GHDでは $1.8[3]\text{ng/ml}$ (GHPR-2負荷試験では $9[15]\text{ng/ml}$)がカットオフ値とされており、これら2つのカットオフ値はGrowth Hormone Research Society (GRS)でも採用されている¹⁾。

一方、成人GHDへのGH治療の有効性・必要性は、重症成人GHDを対象とした研究で確立されてきた。しかし、GH治療の対象が重症成人GHDから成人GHD全体（あるいはその一部）に広がる可能性も残されている。本ガイドラインでは、重症成人GHDをGH治療の対象として優先するが、それ以外の成人GHDについても、可能性として治療の対象から排除しないことにした。ESPEのコンセンサス²⁾においては、3[5]ng/mlが診断と治療の共通のカットオフ値として提唱されており、理由として、「移行期」の年齢を考慮すると1.8[3]ng/mlというカットオフ値では厳しすぎるかもしれない点が挙げられている。GH頂値からは重症に分類されないGHD症例においてGH治療が適切であるかは、移行期年齢を対象とした今後の研究および症例ごとの成人GHDとしての臨床的評価に基づいて判断されるべきである。

(3) GH治療の再開の具体的な方法

成長促進のためのGH治療を終了すると、個人差があるものの治療の中断期間のうちにGHDとしての体組成の変化などが進行すると報告されており、一般には中断期間は短い方が望ましいと考えられる。本ガイドラインに示したように、1か月以上の中断を経てGH分泌能を再検討することは必要であるが、適応となる症例ではなるべく早期のGH治療の再開が望まれる。GH治療は少量で再開し、IGF-Iなどを指標に適切な用量を決定すべきである²⁾。本邦においても、GH製剤の成人GHDへ承認事項を遵守しながら再開の方法を確立する必要がある。

参考文献

1) Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. Consensus

guidelines for the diagnosis, treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement for the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 93: 379-381

2) Clayton PE et al. Consensus statement of the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* (2005) 152: 165-170

3) 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に関する調査研究」. 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）

4) 島津章他. IRMAキットを用いたIGF-I, IGF-II, IGFBP-3測定の臨床的検討. 第1報 成人期における検討. *ホルモンと臨床* (1996) 44: 1129-1138

5) 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に関する調査研究」. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き（平成16年度改訂）

6) 藤枝 憲二他. IRMAキットを用いたIGF-I, IGF-II, IGFBP-3測定の臨床的検討. 第2報 小児期における検討. *ホルモンと臨床* (1996) 44: 1229-1239

7) Chihara K et al. Adult GH deficiency in Japanese patients: effect of GH treatment in a randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* (2004) 151:343-350

下垂体偶発腫自然歴から予測した下垂体部腫瘍の増大因子

分担研究者 寺本 明 日本医科大学脳神経外科主任教授

研究要旨:近年、下垂体偶発腫に接する機会が増加しているが、治療方針を決定する上でその自然史を分析することは重要である。当科でこれまでに193例(男80例、女113例、14-80歳)を経験しており診断時において、その内84例を手術、109例を経過観察(平均27.5ヶ月)とした。観察例においては、腫瘍径不変が最も多く77例(70.6%)、増大10例(9.2%)、縮小20例(18.4%)、縮小後増大2例(1.8%)であった。推定診断は下垂体腺腫33例(30.3%)、ラトケ嚢胞41例(37.6%)、その他の嚢胞11例(9.2%)、その他24例であった。経過観察後の増大例は、腺腫推定例33例中9例(27.3%)であったのに対し、ラトケ嚢胞推定例41例中増大例は無く、不変26例(63.4%)、縮小13例(31.7%)、縮小後増大2例(4.9%)であり、他の嚢胞推定例も大部分が不変であった。以上より下垂体部の実質性病変は2年余りの期間に約30%の例で増大することが予測できる。一方、嚢胞性病変はこの期間内では基本的にサイズの増大は無く、特にラトケ嚢胞推定例では縮小することも期待できる。これらの結果は、以前本班会議で報告した全国調査の結果とほぼ同様であった。以上の結果より、鞍上部に進展する実質性病変には手術適応があるが、その他の偶発腫は無症候の間は経過観察でよいと考えられる。

A. 研究目的

下垂体偶発腫(pituitary incidentaloma)とは剖検や画像診断にて偶然発見される下垂体部腫瘍のことである。1990年までは剖検例での報告が主なものあったが、近年の画像診断の進歩によりMRIでの報告が急増している。下垂体偶発腫としては、下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、くも膜嚢胞、下垂体炎、肉芽腫など下垂体部に生じうるさまざまな病変が挙げられる。しかし、その大部分は下垂体腺腫やラトケ嚢胞で代表される嚢胞性病変である。以前、本班会議において、この下垂体偶発腫についての全国調査を行い、その基本的な治療方針を示してきたが、今回当施設における下垂体偶発腫の自然歴、特徴につき、より詳細に検討した。

B. 研究方法

下垂体病変と無関係な理由で撮影されたCT

あるいはMRIで偶然発見される下垂体腫瘍で、腫瘍に起因する症状を持たないものを下垂体偶発腫と定義した。当院にて診断された下垂体偶発腫193例であり、内訳は男性80例、女性113例、初診時の年齢は14~80歳(平均;49.6歳)であった。また初診時の画像診断上の腫瘍の平均最大径は15.2mmであった。

当院における、下垂体偶発腫の治療方針は、前述のように平成13年度の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班で示された治療方針をもとに決定された(図1)。すなわち鞍上部に進展する症例あるいは2cm以上の実質性腫瘍に対しては手術を考慮する。特に、視神経を圧迫するような実質性腫瘍の場合には、より積極的に手術を考える。また、それよりも小さな実質性腫瘍は当初1年に2回の検査、以後1年ごとのMRI、および内分泌学的評価を行い、腫瘍が増大傾向にあるようなら手術を考慮する。

一方、ラトケ嚢胞などの嚢胞性病変で、特に小さいものに関しては、自然消失または不変例が比較的多いことを念頭におきMRIおよび内分泌学的検索を行う。以上に述べた治療方針に基づいた下垂体偶発腫の自然史について検討した。

C. 研究結果

下垂体偶発腫の診断の契機であるが、頭痛が75例(38.9%)と最多であった。また近年注目を浴びている脳ドックによる発見も28例(14.5%)に認められた。その他、めまい・耳鳴りといった症状で検査されたものが19例(9.8%)、他疾患検査時に発見された症例も19例(9.8%)に見られた。また、頭部外傷時に偶然発見されたケースも9例(4.7%)に認められた(表1)。

初診後の経過であるが、直ちに手術を施行した例が84症例(43.5%)、6ヶ月以上の経過観察が109症例(56.5%)であった。その中で経過観察後手術を施行した症例が3症例(1.6%)に認められた(図2)。

手術症例84例についての検討では、腫瘍の平均最大径が21.6mmであった。また組織診断であるが、非機能性腺腫が53例(63.1%)と最も多かった。次いでラトケ嚢胞が26例(31.0%)、その他5例(5.9%)という結果であった(表2)。

一方、経過観察症例109例においては平均経過観察期間が26.4ヶ月(6~121ヶ月)であり、腫瘍の平均最大径は12.8mmであった。そしてこれらの推定診断名であるが、手術症例とは異なり、ラトケ嚢胞が41例(37.6%)と最も多く、次いで下垂体腺腫が33例(30.3%)、その他の嚢胞が11例(9.2%)という結果であった(表3)。経過観察症例の腫瘍サイズの変化であるが、不変が77例(70.6%)と最も多く、増大した症例は10例(9.2%)にすぎなかった。一方、縮小した症

例も20例(18.4%)に見られ、さらに縮小、増大を繰り返すといった症例も2例(1.8%)に認められた(表4)。

さらに、経過観察例における推定診断別の腫瘍サイズの変化を検討した。これによると、腺腫推定例で27.3%が増大したのに対し、ラトケ嚢胞推定例での増大例はなく、他の嚢胞症例においても大部分が不変であった(図3)。(他の嚢胞症例で1例が増大しているが、これは頭蓋咽頭腫の症例であり、増大後手術を施行している。)

D. 考察

下垂体偶発腫の頻度は、剖検下垂体では1.5~27%と、かなりのばらつきが見られる。著者らは以前日本人1000例の剖検下垂体を検討しているが、178個の下垂体病変が発見された。現在の高解像度のMRIの検出限界は直径2mm程度と推定されるが、この大きさ以上の病変は61例(6.1%)であった。その内訳はラトケ嚢胞が37例と最も多く、以下、下垂体腺腫20例、出血・梗塞がそれぞれ2例であった。一方、Hallらはボランティア100人(男性30例、女性70例)に対し、下垂体部の詳細な造影MRIを施行したが、10%という高率に下垂体腺腫が認められたとしている。しかし、一般のスクリーニング検査では、造影剤を使用しない頭部全体を描出したMRIのため、これほど検出率は高くないと言われている。したがって、本邦で近年普及している、脳ドックにおける報告でも0.11~0.3%程度の発見率と推測される。

厚生労働省の平成13年度特定疾患対策研究事業の一つである間脳下垂体機能障害に関する調査研究班において、アンケート法による全国調査を施行した。その結果、40施設から506症例(男性213例、女性293例)が回答された。これによる診断の契機はやはり頭痛が39.5%と

最も多く、以下脳ドック15.9%、めまいなど11.2%となっており、我々の結果と同様であった。一方、経過観察例に注目すると、腫瘍サイズの変化は不変が74.4%、増大が12.4%、縮小が12.0%であった。我々の結果と比較すると、若干縮小例が少ない傾向はあったが、おおむね同様の結果が得られた。また、増大例においては、下垂体腺腫推定例が20.0%と多く、一方縮小例については、ラトケ嚢胞推定例が15.9%と最も多かった。推定診断名については、全国調査の場合、評価者によってばらつきがあると思われるが、我々の統一した結論においても、同様の結果が得られたと考えられた。

E. 結論

以上、我々の施設における下垂体偶発腫についてまとめると、初診時の平均最大径は手術例が21.6mm、経過観察例が12.8mmであった。経過観察例に注目すると、70.6%が不変のまま経過した。また下垂体腺腫推定例の約1/4(27.3%)がその後増大するのに対し、ラトケ嚢胞推定例の約1/3(31.7%)がその後縮小していた。以上の結果は全国調査のそれと同様の傾向があり、下垂体偶発腫の治療方針についても同様のことが言えると思われた。すなわち、①画像診断(主にMRI)上、視神経に接触あるいはこれを圧迫する実質性腫瘍については経蝶形骨手術を行う。②鞍上進展がなくても直径2cm以上の実質性腫瘍には手術を考慮する、とする治療方針は妥当なものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kunihiko Hanew, Katsuhiko Tachibana, Susumu

Yokoya, Kenji Fujieda, Toshiaki Tanaka, Yutaka Igarashi, Akira Shimatsu, Hiroyuki Tanaka, Takakuni Tanizawa, Akira Teramoto, Yoshikazu Nishi, Yukihiro Hasegawa, Naomi Hizuka, Takeki Hirano and Keinosuke Fujita; GH Treatment Study Committee, The Foundation for Growth Science, Japan. Studies of very severe short stature with severe GH deficiency: from the data registered with the foundation for growth science. *Endocrine Journal* 2005; 52(1):37-43.

Akira Matsuno, Tadashi Nagashima, Johbu Itoh, Naoko Sanno, Akira Teramoto and R. Yoshiyuki Osamura. Histopathological review of silent pituitary somatotroph adenoma. *Acta Histochem. Cytochem* 2005; 38(3):217-221.

Akira Matsuno, Tadashi Nagashima, Johbu Itoh, Naoko Sanno, Akira Teramoto and R. Yoshiyuki Osamura Histopathological analyses of silent pituitary somatotroph adenoma. *Human Pathol* 2005; 2:9:-15.

Kazuo Chihara, Ekaterina Koledova, Akira Shimatsu, Yuzuru Kato, Hitoshi Kohno, Toshiaki Tanaka, Akira Teramoto, Peter C Bates and Andrea F Attanasio. An individualized GH dose regimen for long-term GH treatment in Japanese patients with adult GH deficiency. *European Journal of Endocrinology* 2005;153:57-65.

Daizo Yoshida, Kyongsong Kim, Michio Yamazaki, Akira Teramoto. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha and cathepsin D in pituitary adenomas. *Endocr Pathol.* 2005 Summer;16(2):123-31.

寺本 明. 経蝶形骨下垂体手術のスタンダードとバリエーション. 脳神経外科ジャーナル 2005;14(1):18-21.

寺本 明. 経蝶形骨下垂体手術—その2—. 脳神経外科速報 2005;15(10):920-925.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

図2 初診時の経過

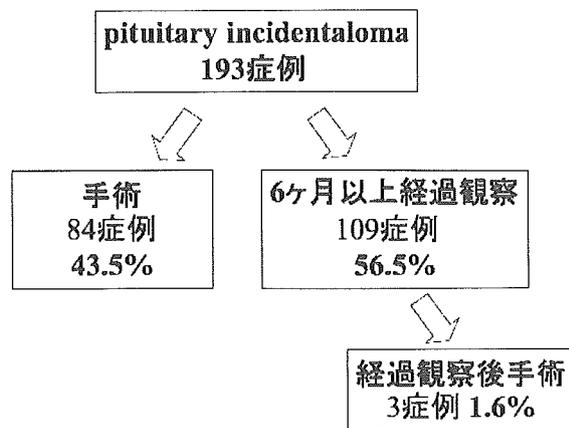


図1 下垂体偶発腫の治療方針

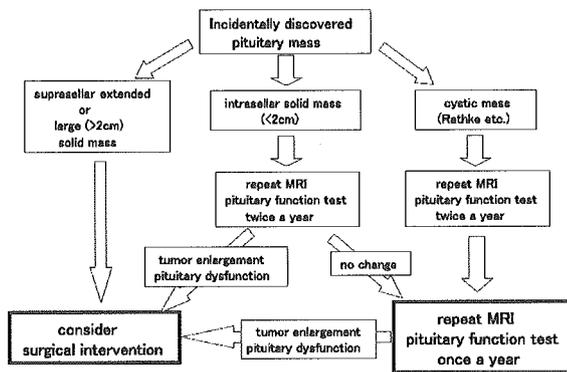


表1 診断の契機

Incidentaloma 193症例	
・頭痛	75 (38.9%)
・脳ドック	28 (14.5)
・めまい・耳鳴り	19 (9.8)
・他疾患検査時	19 (9.8)
・頭部外傷	9 (4.7)
・その他の症候	43

表2 手術例の組織診断

手術例 84症例 平均最大径 21.6mm	
・非機能性腺腫	53 (63.1%)
・ラトケ嚢胞	26 (31.0%)
・その他	5 (5.9%)

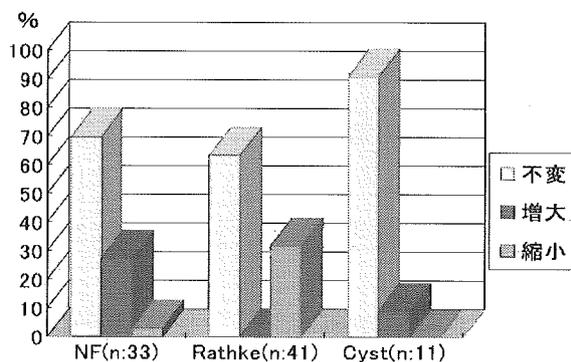
表3 経過観察例の推定診断名

経過観察例 109症例 平均経過観察期間 26.4ヶ月 (6-121ヶ月) 平均最大径 12.8 mm	
・下垂体腺腫	33 (30.3%)
・ラトケ嚢胞	41 (37.6%)
・その他の嚢胞	11 (9.2%)
・その他	24

表4 経過観察例の変化

- 不 変 77 (70.6%)
- 増 大 10 (9.2%)
- 縮 小 20 (18.4%)
- 縮小→増大 2 (1.8%)

図3 経過観察例の推定診断別の変化



AtT-20 細胞を用いたIn vitro 及び vivo での 5型ソマトスタチン受容体選択的アゴニスト SOM230 の ACTH/POMC 発現・腫瘍増生に及ぼす効果

分担研究者	橋本浩三	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学教授
研究協力者	田口崇文	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学
	岩崎泰正	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学
	高尾俊弘	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学
	西山充	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学

研究要旨: 新規ソマトスタチン受容体 (sst) アゴニスト SOM230 の ACTH 産生下垂体腺腫細胞 (AtT-20) の cell viability や ACTH 分泌に及ぼす効果を明らかにするべく以下の検討を行った。POMC プロモーター-luc レポーター遺伝子を組み込んだ ACTH 産生下垂体細胞株 (AtT-20PL) を用いて、SOM230 (SOM), Octreotide (Oct) と共に規定時間培養後、ACTH 分泌・POMC 転写活性を解析した。また 17β -estradiol (E_2), Testosterone (T), SOM, Oct の2週間添加培養が、sst 2及び sst5 mRNA に及ぼす効果を real-time PCR 法で評価した。さらに 同条件下での E_2 と SOM の POMC 転写活性に及ぼす相加効果の有無を検討した。結果は 1) AtT-20 細胞で sst1-5 の発現を認めた。2) SOM, Oct とも、CRH 刺激時の POMC/ACTH 分泌を有意に抑制した。3) 上記効果は Gi/o 阻害剤 pertussis toxin により解除された。4) SOM, Oct とも cell viability には影響を及ぼさなかった。5) sst2 mRNA を増加させた E_2 の存在下では、SOM の POMC 発現抑制効果は軽度増強傾向を示したが有意差は得られなかった。以上の結果より、SOM が Oct と同様に Gi/o 蛋白 を介した機序により ACTH 分泌・POMC 発現を抑制することが明らかとなった。SOM はグルココルチコイド存在下で発現が抑制される sst2 のみならず sst3, sst5 にも高い結合親和性を有しており、クッシング病の新たな治療薬として用いられうる可能性も示唆された。

A. 研究目的

ソマトスタチンは視床下部から分泌されるペプチドホルモンで、脳下垂体からの成長ホルモン分泌抑制作用を有し、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは、臨床において末端肥大症や消化管ホルモン産生腫瘍の治療薬として用いられている。

ソマトスタチン受容体は1型から5型までのサブタイプを有し、2型及び5型受容体は ACTH 分泌への関連性が示唆されている (1)。近年、新たにソマトスタチン5型受容体 (sst5

) に強い結合親和性を有す SOM230 が報告された。同薬剤は実際に、培養ヒト腺腫細胞において ACTH 分泌抑制効果を有することが示され (2)、有効な薬物療法に乏しいクッシング病の新たな治療薬としての可能性が期待されている (1)。しかし SOM230 の POMC 発現に及ぼす効果や作用機構、また腫瘍細胞増殖・生存率に及ぼす影響については未だ十分な検討はなされていない。そこで我々は、マウス ACTH 産生下垂体細胞 (AtT-20) を用いて SOM230 の POMC 発現や ACTH 分泌に及ぼす

効果、腫瘍増殖抑制作用の有無、また他の薬剤との併用相加効果の有無を検討した。

B. 研究方法

マウス下垂体 ACTH 産生細胞株である AtT-20 細胞に rat POMC 遺伝子 5'-promotor 領域と luciferase の fusion gene を安定性に導入した細胞株 AtT-20PL 細胞を用いた(既報)。PCR 法を用いて同細胞における sst 各サブタイプ (1-5) の発現を確認した。これらの細胞を 0.5% FBS 下で 5 日間培養後、SOM230 (SOM, 100nM) ないし octreotide (Oct, 100nM) を添加し、3 時間後の培養液中 ACTH 濃度、6 時間後の細胞内 POMC 転写活性を基礎状態及び CRH (100nM) 刺激下に評価した。また CRH 刺激下 (100nM, 6時間) において、Gi/o 蛋白阻害剤 pertussis toxin (PTX, 100ng/ml) と SOM の共添加が POMC 転写活性に及ぼす効果を評価した。さらに SOM (100nM), Oct (100nM), CRH (100nM) 24 時間添加下での細胞生存率に及ぼす効果を検討した。POMC 遺伝子の転写活性は luciferase assay で、ACTH 濃度は IRMA 法で、細胞生存率は MTT assay を用いて評価した。

長期効果及び併用効果の予備実験として、AtT-20 細胞を E₂(1 μM)、T(1 μM)、SOM (100nM)、Oct (100nM) 添加下で 2 週間培養後、sst2 mRNA、sst5 mRNA を Taqman real-time RT-PCR 法を用いて評価した。また免疫染色によるエストロゲンレセプター α、β の発現を評価した。さらに E₂ (10-1000nM) の 24 時間添加下での POMC 基礎転写活性に及ぼす効果を検討した。併用効果の検討として、E₂ (1 μM) の 2 週間添加培養群と非添加培養群とで、SOM (1 μM, 6時間) による POMC 転写活性抑制効果の差異を検討した。

C. 研究結果

AtT-20 細胞にはソマトスタチン受容体 (sst) 1-5 のいずれの発現も確認された(図1)。SOM230 は 2 型受容体に強い結合親和性を有す Oct と同様に、CRH により約 1.5 倍に上昇した POMC 遺伝子転写活性を有意に減弱させた(図2A)。同等の効果は ACTH 分泌レベルにおいても認められた(図2B)。以上の SOM230 による POMC 転写活性減弱効果は、Gi/o 蛋白阻害剤である pertussis toxin (PTX) によりほぼ完全に解除された(図3)。一方、MTT アッセイでは SOM は Oct 同様に、細胞生存率に対す影響を示さなかった(図4)。

さらに長期的な効果として、sst2 mRNA は 2 週間の E₂ 添加により有意に増加したが、T、SOM230、Oct は影響を示さなかった(図5)。一方、sst5 mRNA は、SOM230、Oct (同 2 週間添加) により増加したが、E₂、T の添加は影響を示さなかった。

AtT-20 細胞にはエストロゲンレセプターの α、β いずれの発現も確認され(図6)、また E₂ の単独添加は、24 時間の検討において、いずれの濃度も POMC 基礎転写活性には影響を与えなかった(図7A)。E₂ (1 μM) の 2 週間添加培養群は、非添加培養群に比し、SOM230 (1 μM, 6 時間) による POMC 転写活性抑制作用は、基礎値に対し -16% (非添加群 -9%) と軽度抑制増強傾向は示したが、E₂ 添加群・非添加群を単純比較すると、SOM230 の POMC 転写活性抑制効果には統計学的な有意差は得られなかった(図7B)。

D. 考察

AtT-20 細胞を用いた in vitro の系において、ACTH 分泌調節に関連しているとされる sst2 や sst5 受容体 への拮抗作用を有する (1, 2) SOM230 が、Oct 同様に ACTH 分泌や POMC 発現を抑制することが明らかとなった。以上

の SOM230 による POMC 転写活性減弱効果が、Gio 蛋白阻害剤である pertussis toxin によりほぼ完全に解除されたことから、SOM230 の POMC 発現抑制効果には sst 受容体に結合後、Gi/o 蛋白を介した作用機序が推測された。さらに SOM230 は POMC 基礎転写活性に対しても抑制的に作用することから、Kイオンチャンネルを介した直接的な抑制作用も推測された (図8)。

SOM230 は sst5 のみならず sst1, sst3 にも Oct に比し高い結合親和性を有し (1)、プロラクチン・GH・ACTH などの同時産生腫瘍に対す治療薬としての有用性が示唆される。一方で、本検討においては、SOM230 は腫瘍細胞の生存率には影響を及ぼさず、また POMC 基礎転写活性抑制効果も比較的軽微であった。このため SOM230 の効果を増強させるためには、sst 受容体の発現を増加させる薬剤との併用が有効である可能性が推測された。

我々は本研究において、sst binding site の増加効果が報告されている E₂ との併用による相加効果の有無を検討した。過去の報告において、E₂ は約1-2週間の添加により、sst2 の発現を増加させ、この sst 発現増加効果は ソマトスタチンアナログの PRL 分泌抑制効果を増強させたことが報告されている (3-5)。

またソマトスタチンアナログは、一般にクッシング病における ACTH 分泌抑制効果は示さずも、一部のネルソン症候群や、副腎摘除例には効果を示すが報告されている。Lambert (1)らは、この原因として、cortisol が sst2 mRNA を減少させることが原因ではないかと推測している。彼らによると、dexamethasone 存在下では、2型受容体に親和性の強い Oct の ACTH 分泌抑制効果は減弱するが、5型受容体に親和性の強い SOM230 は dexamethasone 存在下でも ACTH 分泌抑制作用を示した。これ

らの報告は、sst 発現調節はホルモン分泌に影響を及ぼす一つの regulator であることを示しており、我々は、sst の発現を増加調節することが、ソマトスタチンアナログの ACTH 分泌抑制作用の増強に繋がるのではないかと推測した。

本研究において、2週間の E₂ 添加は sst2 mRNA を増加させ、sst5 mRNA は SOM230、Oct により増加した。SOM230、Oct の sst5 mRNA 増加効果は過去に報告されておらず、2週間の長期添加培養による影響の可能性もあり、再現性を評価中である。さらに sst2 mRNA 発現増加が確認された E₂ の 2週間添加培養群、非添加培養群での SOM230 による POMC 転写活性抑制作用には、統計学的な有意差は得られなかった。この原因として、ACTH 分泌には sst2 及び 5 が関与しているが、sst5 の優位性が推測されていること(1)、また AtT-20 細胞は sst2 の発現に比し、sst5 の発現が恒常的に強いこと (1) が報告されており、今回用いた E₂ による sst2 発現増加ではなく、sst5 を発現増加させる薬剤との併用が、ACTH 分泌抑制効果の増強に繋がる可能性を推測した。

E. 結論

SOM230 は ACTH/POMC 発現を、Gi/o 蛋白を介した機序により抑制することが明らかとなった。

Sst5 受容体発現を増加させる薬剤との併用は、SOM230 による POMC 転写抑制効果を増強させる可能性が示唆された。

【参考文献】

1. van der Hoek J, Lamberts SW, Hofland LJ 2005 The Role of Somatostatin Analogs in Cushing's Disease. Pituitary

2. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Spruij Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW 2005 The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol* 152:645-654

3. Djordjijevic D, Zhang J, Priam M, Viollet C, Gourdj D, Kordon C, Epelbaum J 1998 Effect of 17beta-estradiol on somatostatin receptor expression and inhibitory effects on growth hormone and prolactin release in rat pituitary cell cultures. *Endocrinology* 139:2272-2277

4. Visser-Wisselaar HA, Van Uffelen CJ, Van Koetsveld PM, Lichtenauer-Kaligis EG, Waaijers AM, Uitterlinden P, Mooy DM, Lamberts SW, Hofland LJ 1997 17-beta-estradiol-dependent regulation of somatostatin receptor subtype expression in the 7315b prolactin secreting rat pituitary tumor in vitro and in vivo. *Endocrinology* 138:1180-1189

5. Xu Y, Song J, Berelowitz M, Bruno JF 1996 Estrogen regulates somatostatin receptor subtype 2 messenger ribonucleic acid expression in human breast cancer cells. *Endocrinology* 137:5634-5640

図1. AtT-20細胞におけるSomatostatin receptor subtypeの発現

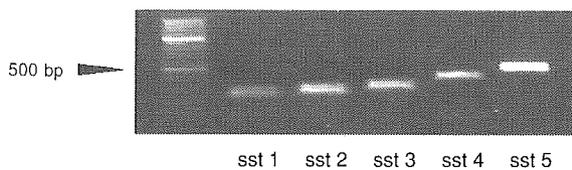


図2. SOM230 (SOM) 及び Octreotide (Oct) のCRH刺激下【A】POMC転写活性及び【B】ACTH分泌に及ぼす影響

(0.5% FBS-5days, POMC-Luc: 6hr treatment, ACTH: 3hr treatment, SOM/Oct/CRH 100nM, ** p<0.01 vs control)

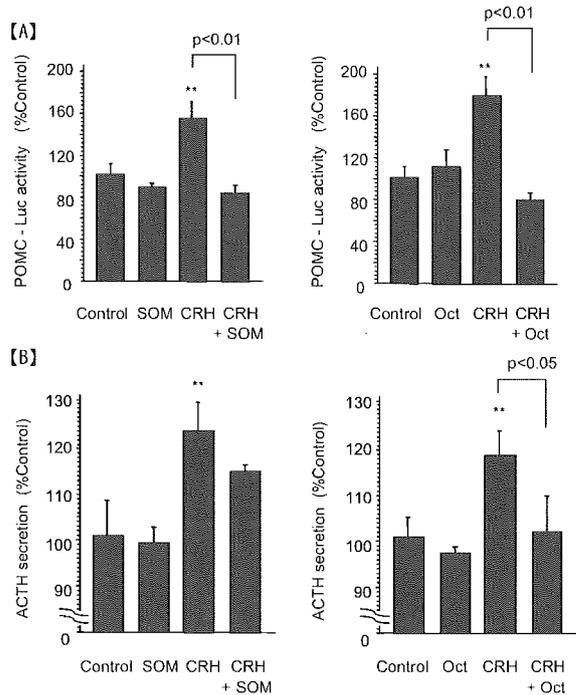


図3. SOM230 (SOM) 及び Pertussis toxin (PTX) のCRH刺激下POMC転写活性に及ぼす影響

(0.5% FBS-5days, 6hr treatment of SOM/CRH 100nM, * p<0.05 vs control)

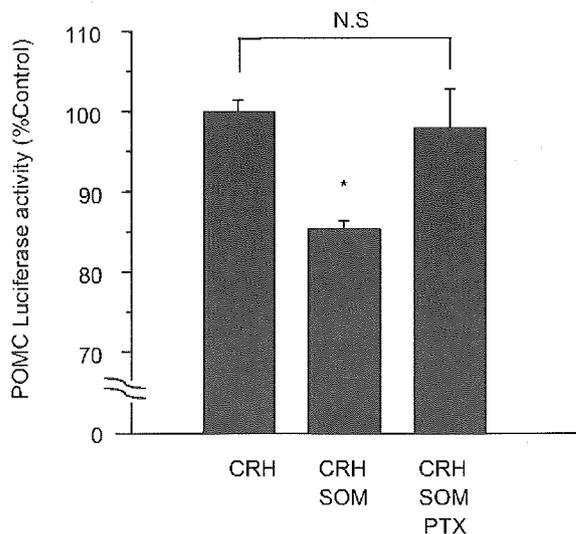


図4. SOM230 (SOM), Octreotide (Oct) 及び CRHの細胞生存率に及ぼす影響

(10% FBS, 24hr treatment of SOM/Oct/CRH 100nM)

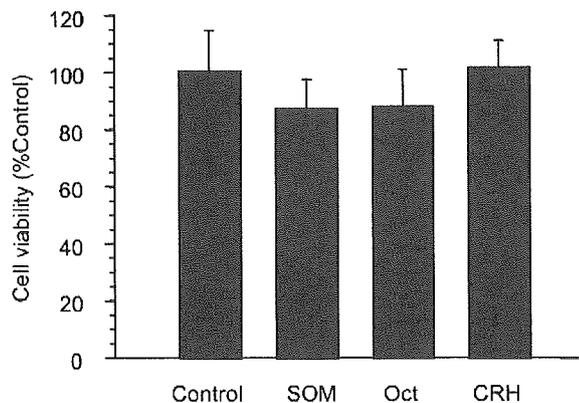


図5. Estrogen (E), Teststerone (T), SOM230 (SOM) 及び Octreotide (Oct) の14日間添加培養がsst2及びsst5 mRNAに及ぼす影響

(10% FBS, 14days treatment of E/T 1 μ M and SOM/Oct 100nM, ** p<0.01 vs control)

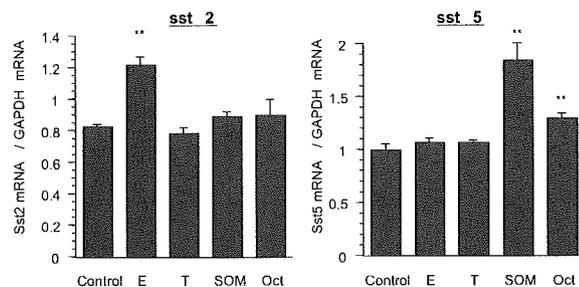


図6. 免疫染色におけるAtT-20細胞でのEstrogen receptor (ER) α , β の発現

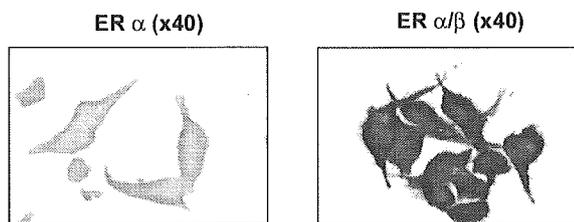


図7. E2のPOMC転写活性に及ぼす効果

【A】 E2単独添加によるPOMC転写活性に及ぼす影響

(10% FBS, 24hr treatment of E2 10-1000nM)

【B】 2週間のE2添加培養群・非添加培養群におけるSOM230 (SOM) のPOMC転写活性抑制効果に及ぼす影響

(10% FBS, 14days treatment of E2 1 μ M, 6hr treatment of SOM 1 μ M, ** p<0.01/* p<0.05 vs E2非添加control群)

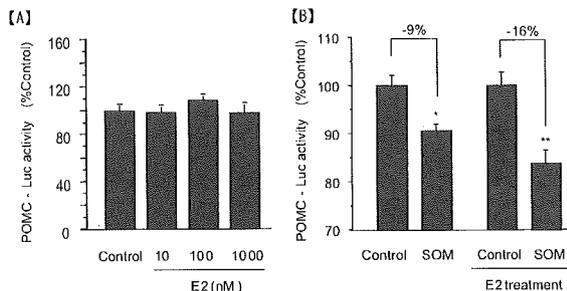


図8. SOM230の作用分子機構仮説

