

E. 結論

日本人成人におけるインスリン様成長因子-1 (IGF-1)の年齢別性別基準値を設定するため、28歳から83歳までの総数1118例を対象にIGF-1 IRMA「第一」キットを用いて血中IGF-1を測定した。LMS法および3次スプライン関数による平滑化曲線から血中IGF-1濃度の基準範囲を求め、男女別1歳刻みでSDスコア (Zスコア) 表示が可能となった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

島津 章, 千原和夫, 肥塚直美, 寺本 明, 田中敏章, 巽 圭太, 立花克彦, 勝又規行, 横谷 進, 藤枝憲二: 日本人成人における血中インスリン様成長因子-1濃度の基準範囲について. ホルモンと臨床 55: 印刷中, 2007年

2. 学会発表

島津 章, 千原和夫, 肥塚直美, 寺本 明, 田中敏章, 巽 圭太, 立花克彦, 勝又規行, 横谷 進, 藤枝憲二: 日本人成人における血中インスリン様成長因子-1(IGF-1)濃度の基準範囲の設定. 第80回日本内分泌学会学術総会, 東京, 発表予定 2007年

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

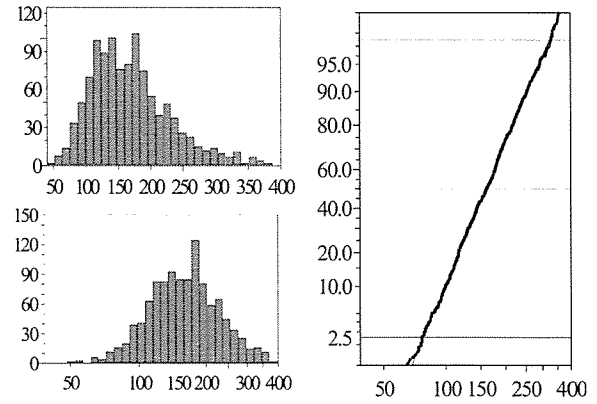


図1. 全対象における血中IGF-1濃度のヒストグラム(上段)、べき乗変換(べき乗 0.222 変換原点 24.077)による正規化(下段)および正規確率紙上のプロット(右カラム)。

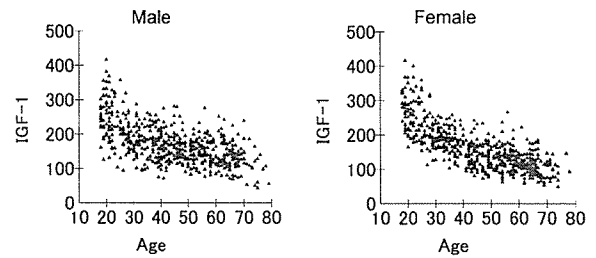


図2. 日本人成人における血中IGF-1濃度の年齢別分布

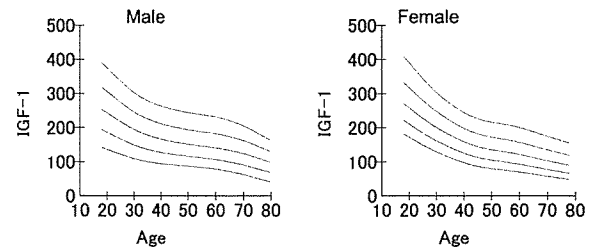


図3. 日本人成人における血中IGF-1濃度の基準範囲 (曲線は基準範囲の上限値+2SD、+1SD、中央値、-1SD、下限値-2SDを示す)。

表1. 対象の年齢および性別分布とBMI値 (平均値±SD)

Age (yr)	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-
Number							
male	25	101	100	100	102	102	24
female	24	104	103	99	100	1015	25
BMI							
male	21.5±2.0	21.4±2.2	23.0±2.4	23.5±2.5	23.6±2.8	23.5±2.5	22.5±2.8
female	19.4±1.2	20.0±1.8	21.3±2.4	20.8±2.2	21.7±2.5	22.8±2.7	21.9±2.4

表 2 a. 20-70歳の代表例における男女別基準範囲の
上限値および下限値

Age (yr)	20	30	40	50	60	70
male						
+2SD	375	303	263	245	232	206
-2SD	136	109	94	87	79	63
female						
+2SD	391	304	245	216	201	175
-2SD	168	129	98	80	70	57

表 2 b. 20-70歳の代表例における男女別のL,M,S値

Age (yr)	20	30	40	50	60	70
male						
L	0.582	0.537	0.417	0.283	0.300	0.506
M	243	195	166	152	141	124
S	0.246	0.249	0.252	0.255	0.268	0.289
female						
L	-0.059	0.158	0.268	0.241	0.172	0.185
M	253	201	159	135	121	103
S	0.204	0.213	0.229	0.248	0.263	0.278

日本人血中IGF-I濃度基準範囲(「第一」キット)

平成19年3月改訂

男性					年齢	女性				
-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD		-2SD	-1SD	中央値	+1SD	+2SD
142	195	254	320	391	18	182	222	271	333	410
139	191	249	313	383	19	178	217	265	325	401
136	187	243	306	375	20	173	211	259	318	391
133	182	238	300	368	21	168	206	253	310	382
130	178	233	293	360	22	163	201	246	303	373
127	174	228	287	352	23	159	195	240	296	363
124	170	222	280	344	24	154	190	234	288	354
121	166	217	274	336	25	150	185	229	281	345
119	163	212	268	329	26	146	180	223	274	336
116	159	208	262	322	27	141	176	217	267	328
114	155	203	256	315	28	137	171	212	261	320
111	152	199	251	309	29	133	166	206	254	312
109	149	195	246	303	30	129	162	201	248	304
107	146	191	241	297	31	126	158	196	242	297
105	143	187	237	292	32	122	154	192	237	290
103	141	184	233	287	33	119	150	187	231	283
102	138	181	229	283	34	115	146	183	226	277
100	136	178	226	279	35	112	142	178	221	271
99	134	175	222	275	36	109	139	174	216	265
97	132	173	219	272	37	106	135	170	211	260
96	131	171	217	269	38	103	132	166	207	254
95	129	168	214	266	39	100	129	163	203	250
94	127	166	212	263	40	98	126	159	199	245
94	126	165	209	261	41	95	123	156	195	240
93	125	163	207	259	42	93	120	153	191	236
92	124	161	206	257	43	90	117	150	188	233
92	123	160	204	255	44	88	115	147	185	229
91	122	159	202	253	45	87	113	145	182	226
90	121	157	201	251	46	85	111	142	180	224
90	120	156	199	250	47	83	109	140	177	221
89	118	154	197	248	48	82	108	138	176	219
88	117	153	196	246	49	81	106	137	174	218
87	116	152	194	245	50	80	105	135	172	216
87	115	151	193	243	51	79	104	134	171	215
86	114	149	192	242	52	78	102	133	169	213
85	114	148	190	240	53	77	101	131	168	212
84	113	147	189	239	54	76	100	130	167	211
84	112	146	188	238	55	75	99	129	165	210
83	111	145	187	237	56	74	98	128	164	208
82	110	144	186	236	57	73	97	126	162	207
81	109	143	185	235	58	72	95	125	161	205
80	108	142	184	233	59	71	94	123	159	203
79	107	141	182	232	60	70	93	121	157	201
77	105	140	181	230	61	69	91	120	155	198
76	104	138	180	228	62	68	90	118	153	196
75	103	137	178	226	63	66	88	116	151	194
73	101	135	176	224	64	65	87	114	149	191
72	100	134	174	221	65	64	85	112	146	188
70	98	132	172	219	66	62	84	110	144	186
68	96	130	170	216	67	61	82	109	142	183
66	95	128	168	213	68	60	80	107	139	180
65	93	126	165	209	69	59	79	105	137	177
63	91	124	162	206	70	57	77	103	135	175
61	89	122	160	202	71	56	76	101	133	172
58	87	119	157	198	72	55	75	100	131	170
56	84	117	153	194	73	54	73	98	129	167
54	82	114	150	190	74	53	72	96	127	165
52	80	112	147	185	75	52	71	95	125	163
50	78	109	144	181	76	50	69	93	123	160
48	75	106	140	177	77	49	68	92	121	158
46	73	104	137	172	78	48	67	90	119	155
43	71	101	133	167	79					
41	69	98	130	163	80					
39	66	95	126	158	81					
37	64	93	123	154	82					
35	62	90	119	149	83					

Pre(sub)-clinical Cushing病の診断基準に関する検討 —dexamethasone 0.5mg抑制試験と深夜血中コルチゾール値の比較検討—

分担研究者	須田 俊 宏	弘前大学医学部内分泌・代謝・感染症内科
研究協力者	二川原 健	同上
	崎原 哲	同上
	蔭山 和 則	同上
	村上 宏	同上

研究要旨：平成17年度Pre(sub)-clinical Cushing病 (preCD) 診断のてびきにある深夜睡眠時血中コルチゾール値（深夜F）の基準は、前年度全国調査の結果に基づいて決定された。しかしその後、健常者の一部はこの基準を上回る可能性が指摘された。そこで今回は深夜Fの妥当性について再検討を行った。平成17年10月から18年12月までの当科糖尿病教育入院症例をコントロール群として深夜Fを測定したところ、 $2.5\mu\text{g/dl}$ 以上を示すものが55.9%にのぼり、病的意義を判断することは困難と考えられた。一方overnight 0.5 mg デキサメサゾン抑制試験での血中コルチゾール値 $3\mu\text{g/dl}$ 以上をカットオフとして14例のpreCD症例と対比したところ、感度100%、特異度98.5%という良好な数値が得られた。今後スクリーニング検査として、深夜Fに代わる有効な基準を模索する必要がある。

研究目的

平成17年度の本報告書で発表されたPre(sub)-clinical Cushing病 (preCD) 診断の手引きにある深夜睡眠時血中コルチゾール値（深夜F）の基準は、前年度本研究班による全国調査で得られたデータに基づいて決定された。しかしその後、健常者でもこの基準を上回る場合があることが指摘された。そこで今回我々は、深夜Fの妥当性について、overnight 0.5 mg デキサメサゾン抑制試験（0.5mgDST）での血中コルチゾール値と併せて再検討した。

A. 研究方法（表1）

平成16年6月から同18年12月までに当科で精査したクッシング病（CD）、preCD、異所性ACTH症候群（EAS）、副腎性クッシング症候群（CS）症例のうち、深夜F（午前0時採血）および0.5mgDSTの両者を行い得た各7, 14, 1, 2

例を対象とした。また平成17年10月から同18年12月までに当科に教育入院した糖尿病患者80例に同様の検査を行った。これは糖尿病というクッシング症候群の高リスク群においてこれを除外する目的で行ったもので、通常の診療の範囲内であると考えられたため、特に説明同意文書を設けなかった。この中で12例がpreCDのスクリーニング検査で陽性だったので前述の症例数の一部に加え（厳密にはこのうち10例のpreCDはMRIで下垂体腫瘍が描出されなかったため、疑診扱い）、残った68例をコントロール群とした。

血中コルチゾール値は、テイエフビー社の「コルチゾールRIAキット TFB」を用いて測定した。

B. 研究結果

図1に各群の早朝採血（基礎値）、深夜採血、および0.5mgDSTによる血中コルチゾール濃度

を示す。コントロール群では基礎値にばらつきが大きいものの（error barは±2 SD）、深夜F、更に0.5mgDSTとなると値が収束してくることがわかる。顕性のクッシング症候群では深夜Fも0.5mgDSTも著しく高値で、preCDではその中間の値をとっている。

これらのデータのうち顕性のクッシング症候群について、深夜F対0.5mgDSTをプロットしたものが図2である。平成17年度の（顕性）クッシング病の診断基準ではこれらの判別値がいずれも5 μ g/dlとなっているが（左下の点線）、0.5mgDST後Fが4.8 μ g/dlとなった一症例（手術でクッシング病の診断は確定）を除けば、ここに示した症例は他の病型を含めて両方の基準を満たしている。

同様の項目をpreCD群で検討したのが図3である。MRIで下垂体腫瘍が描出された症例でむしろ0.5mgDST後の血中Fは低い傾向にあるが、一例を除いてすべてが（13例／14例）3 μ g/dl以上に入っている。

コントロール群68例で同様の項目の分布を示したものが図4である。深夜Fは2.5 μ g/dl以上をとる症例が55.8%（38例／68例）もあり、かなりばらつきが大きい。しかしこれらは深夜Fが高値を示す症例を含め、ほぼ全例（67例／68例、98.5%）が0.5mgDSTでは3 μ g/dl以下となった。

以上の全症例の検査値を総合して示したものが図5である。この分布を元に、preCD群対コントロール群で、0.5mgDSTでの血中Fカットオフ値を検討したものが表2である。特異度は、3 μ g/dlでも5 μ g/dlでも満足の数値であるが、感度については、5 μ g/dlと決めた場合には45%まで落ちる。

C. 考察

従来深夜血中コルチゾール値（深夜F）は日

内変動の底値を反映するものと考えられ、その低下不良はACTHないしコルチゾールの自律性分泌を示す有力な所見とみなされてきた。海外の報告では健常者での深夜Fは2.5～5 μ g/dlを下回るとするものが多い。本邦ではこれに準じて、平成17年度の（顕性）クッシング病の診断基準では深夜F5 μ g/dl以上を病的な所見と解釈している。

平成16年度のpreCD全国調査では深夜Fが5 μ g/dlを下回るものが64%もあり、深夜Fのcut-off値を引き下げる必要があると考えられた。ただしこの時点ではコントロール群の調査を同時に行っていなかったため、preCDのほとんどが2.5 μ g/dl以上を示していたことと文献的データを参考として、深夜F 2.5 μ g/dl以上を病的と見なすことを暫定的に取り決め、平成17年度preCDの診断基準に盛り込んだ。

この時点で既に、深夜Fは採血条件（直前まで被検者の安眠が保たれた状態で、短時間に疼痛少なく採血できたかどうか）による影響を受けやすいものと予測されていたが、今回の結果ほどの数値のばらつきの大きさは、予想を上回るものであった。

深夜Fのスクリーニング検査としての評価に問題があることがわかったので、これに代わる評価項目を入れることが望ましい。ACTHの自律性分泌を証明する所見としてはDSTでの抑制不良、DDAVP試験における奇異反応のほかに、やはり日内変動異常を反映する検査所見があることが好都合である。現在（1）深夜スポット尿中の遊離コルチゾール／クレアチニン補正值、（2）深夜唾液中コルチゾール値、などを考えて、検討を進めている。

D. 結論

今後preCDの診断法が更に改良され、深夜Fの代替となる簡便で的確なスクリーニング検

査項目が追加されることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Kageyama K, Terui K, Tsutaya S, Matsuda E, Shoji M, Sakihara S, Nigawara T, Takayasu S, Moriyama T, Yasujima M, Suda T. Gene analysis of the calcium channel 1 subunit and clinical studies for two patients with hypokalemic periodic paralysis. *J Endocrinol Invest* 29 : 928-933, 2006
- (2) Kageyama K, Hanada K, Nigawara T, Moriyama T, Terui K, Sakihara S, Suda T. Urocortin induces interleukin-6 gene expression via cyclooxygenase-2 activity in aortic smooth muscle cells. *Endocrinology* 147 : 4454-4462, 2006
- (3) Kageyama K, Kimura R, Suga S, Ogawa Y, Suda T, Wakui M. Modulation of Ca(2+) influx by corticotropin-releasing factor (CRF) family of peptides via CRF receptors in rat pancreatic beta-cells. *Peptides* 27 : 1814-1819, 2006
- (4) Kageyama K, Hanada K, Moriyama T, Nigawara T, Sakihara S, Suda T. G Protein-coupled receptor kinase 2 involvement in desensitization of corticotropin-releasing factor (CRF) receptor type 1 by CRF in murine corticotrophs. *Endocrinology* 147 : 441-450, 2006
- (5) Nigawara T, Iwasaki Y, Asai M, Yoshida M, Kambayashi M, Sashinami H, Hashimoto K, Suda T. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase eliminates impaired

glucocorticoid suppression and induce apoptosis in corticotroph tumor cells. *Endocrinology* 147 : 769-772, 2006

- (6) Terui K, Shoji M, Yamashiki J, Hirai Y, Ishiguro A, Tsutaya S, Kageyama K, Yasujima M, Suda T. A novel mutation of the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter gene in a Japanese family with Gitelman syndrome. *Clin Nephrol* 65 : 57-60, 2006
- (7) Takayasu S, Sakurai T, Iwasaki S, Teranishi H, Yamanaka A, Williams SC, Iguchi H, Kawasaki YI, Ikeda Y, Sakakibara I, Ohno K, Ioka R, Murakami S, Dohmae N, Xie J, Suda T, Motoike T, Ohuchi T, Yanagisawa M, Sakai J. A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 7438-7443, 2006
- (8) Kudo T, Wu J, Ogawa Y, Suga S, Hasegawa N, Suda T, Mizukami H, Yagihashi S, Wakui M. Novel mechanism of chronic exposure of oleic acid-induced insulin release impairment in rat pancreatic β -cells. *J Pharm Exp Ther* 318 : 1203-1210, 2006

学会発表

- (1) Sakihara S, Kageyama K, Kasckow J, Suda T. Leptin is involved in the transcription of corticotrophin-releasing factor (CRF) in immortalized hypothalamic neuron. The 6th International Congress of Neuroendocrinology, June 19-22, 2006, Pittsburgh, USA
- (2) Takayasu S, Sakurai T, Iwasaki S, Ioka RX, Yamanaka A, Iguchi H, Imamura Y, Williams SC, Ikeda Y, Teranishi H, Sakakibara I, Ohno K, Murakami S, Dohmae N, Xie J, Suda T,

- Motoike T, Ohuchi T, Yanagisawa M, Sakai J. G protein-coupled receptor GPR103: Purification of its native peptide ligand, a regulator of appetite, arousal, and blood pressure via the central nervous system. ENDO 2006, June 24-27, 2006, Boston, USA
- (3) Sakihara S, Kageyama K, Kasckow J, Suda T. Leptin can suppress the transcription of corticotropin-releasing factor in the immortalized hypothalamic neuron. ENDO 2006, June 24-27, 2006, Boston, USA
- (4) Takayasu S, Ohuchi T, Sakurai T, Iwasaki S, Iguchi H, Yamanaka A, Teranishi H, Williams SC, Kawasaki Y, Ikeda Y, Dohmae N, Suda T, Motoike T, Yanagisawa M, Sakai J. A neuropeptide ligand of the G protein-coupled receptor GPR103 regulates feeding, behavioral arousal, and blood pressure, and is implicated in metabolic syndrome. The 21st Scientific Meeting of International Society of Hypertension, October 10-17, 2006, Fukuoka, Japan
- (5) 二川原 健、照井 健、崎原 哲、蔭山和則、高安 忍、川原昌之、須田俊宏、山崎道生、長村義之. くも膜下腔への播種を認め、下垂体癌と判明したACTH産生腫瘍の一例. 第16回日本間脳下垂体腫瘍学会, 平成18年2月3日 兵庫県
- (6) 二川原 健、蔭山和則、崎原 哲、高安 忍、須田俊宏、笹野公伸、臼井 健. 60歳代で発見された非古典的21OHase欠損症の一例 -副腎偶発腫のピットフォール. 第16回臨床内分泌代謝Update, 平成18年3月25日 石川県
- (7) 高安 忍、二川原 健、蔭山和則、崎原 哲、照井 健、須田俊宏、笹野公伸. Vascular cyst of the adrenal gland; 画像上副腎癌と酷似する腫瘍の一例. 第16回臨床内分泌代謝Update, 平成18年3月25日 石川県
- (8) 蔭山和則、花田小巻、高安 忍、崎原 哲、二川原 健、森山貴子、岩崎泰正、John Kasckow、須田俊宏. 視床下部4B細胞におけるCRF遺伝子転写活性作用とその抑制機構について. 第17回CRH-ACTH研究会, 平成18年3月18日 東京都
- (9) 二川原 健、平田結喜緒、橋本浩三、須田俊宏. Cushing病およびsubclinical Cushing病の診断基準について (シンポジウム). 第79回日本内分泌学会学術総会, 平成18年5月19日 兵庫県
- (10) 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. 血管平滑筋細胞におけるurocortinのinterleukin-6合成と分泌作用. 第79回日本内分泌学会学術総会, 平成18年5月21日 兵庫県
- (11) 崎原 哲、蔭山和則、二川原 健、高安 忍、須田俊宏. Leptinの中樞作用における corticotrophin-releasing factor (CRF) の関与. 第79回 日本内分泌学会学術総会, 平成18年5月19-21日、兵庫県
- (12) 川原 昌之、岩崎泰正、坂口和成、西山 充、田口 崇文、次田 誠、品原 正幸、高尾 俊弘、須田 俊宏、橋本 浩三. 転写因子GCM2およびVDRによるPTH遺伝子の転写制御 -PTH産生細胞株 (PT-r) を用いた検討-. 第79回日本内分泌学会学術総会, 平成18年5月19-22日 兵庫県
- (13) 花田小巻、蔭山和則、崎原 哲、二川原 健、須田俊宏. ストレス反応と生体防御機構の分子生物学的解明-視床下部におけるcorticotropin-releasing factor (CRF) 遺伝子発現調節機構について. 第18回青森県内

分泌研究会,平成18年9月30日 青森県

(14) 川原昌之、岩崎泰正、坂口和成、須田俊宏、橋本浩三. 転写因子GCM2およびVDRによるPTH遺伝子の転写調節. 第13回日本内分泌学会東北地方会,平成18年10月14日 山形県

(15) 花田小巻、蔭山和則、崎原 哲、二川原 健、岩崎泰正、John Kasckow、須田俊宏. 視床下部CRFニューロンにおけるCRF遺伝子転写調節機構についての検討. 第33回日本神経内分泌学会,平成18年10月27日 神奈川県

(16) 蔭山和則、花田小巻、崎原 哲、二川原 健、岩崎泰正、John Kasckow、須田俊宏. 視床下部PACAPのストレス反応における働きとその作用機構についての解明. 第33回日本神経内分泌学会,平成18年10月27日 神奈川県

表1 調査対象

クッシング病 (CD)	8例(11例)
Pre(sub)-clinical クッシング病 (preCD)	14例(16例)
異所性ACTH症候群 (EAS)	1例(3例)
副腎性クッシング症候群 (CS)	2例(6例)

コントロール群:

当科で教育入院を行った糖尿病 68例
平均HbA1c 9.1%、平均BMI 25.9

括弧内は調査期間内の総症例数。
括弧外はそのうち深夜Fと0.5mgDSTが行われたもの。

図1 各群での血中コルチゾール基礎値、深夜F、0.5mgDST

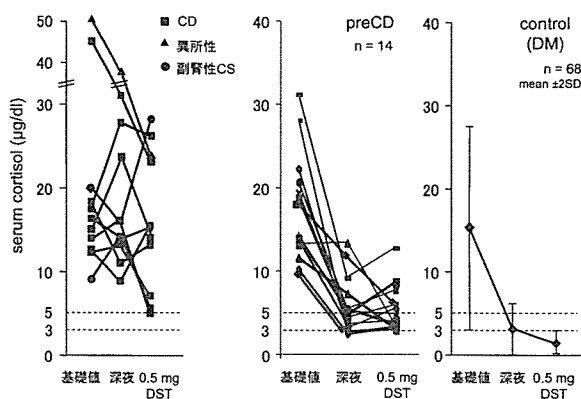


図2 クッシング症候群症例の検査値

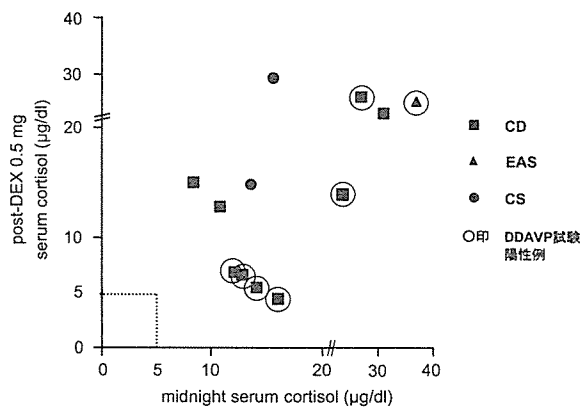


図3 preCS症例の検査値

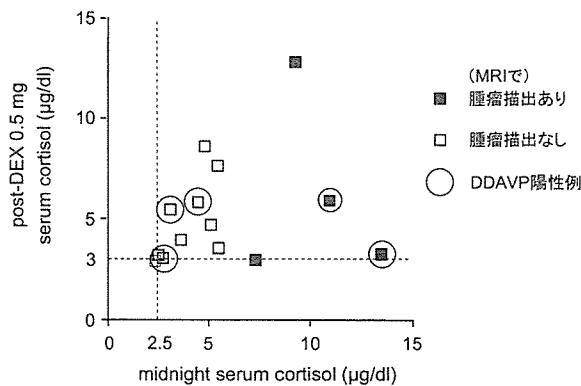


図4 コントロール症例の検査値

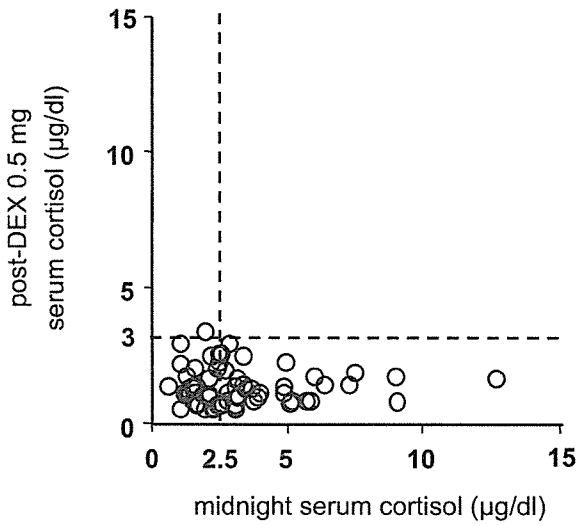


図5 全症例の検査値

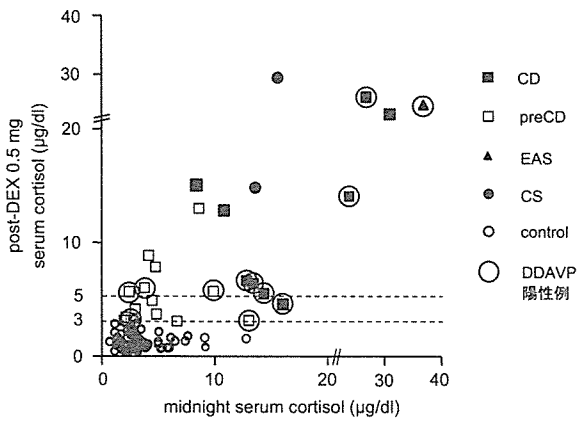


表2 0.5mgDSTにおける
血中cortisol値のカットオフ値と感度・特異度

カットオフ値	3 µg/dl		5 µg/dl	
	感度	特異度	感度	特異度
preCD vs. control	100	98.5	43.0	100

家族性の先天性下垂体ホルモン複合欠損症での 全ゲノムSNP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 宮田 市郎 東京慈恵会医科大学 小児科

研究要旨：これまでBodyMap法や公開されたMicroArrayデータベースを用いて下垂体特異的な遺伝子を明らかにし、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例2家系の病因候補として5遺伝子を検討してきたが、蛋白コード領域には患者に特異的な塩基置換を認めず、一番可能性の強い伴性劣性遺伝の病因遺伝子のあるX染色体では両家系でXq25-26に遺伝子多型を1つずつ認めた。そこで、本年度は、病因遺伝子がXq26以外のX染色体や常染色体のどのような領域に存在する可能性があるかを詳細にゲノム全体について家系内連鎖で検討するために、1家系に於いてMapping Array (MicroArray) を用いたSNP解析を行った。その結果、X染色体では153Mb余りの内、135Mbpから138Mbpにかけてにのみ同胞間でSNPの多型を認め、残る大部分のX染色体の領域では伴性劣性遺伝の病因遺伝子が存在する可能性が残存することを明らかにした。ゲノム全体のSNP解析は、病因遺伝子が存在する可能性のある染色体領域を詳細に絞り込むのに極めて有効であった。

A. 研究目的

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、宮田らは本邦で同様の第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。

このような先天性下垂体複合欠損症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と考えられる。そこで、我々はこれまで本症の病因となりうる新規の下垂体特異的ないし高発現する遺伝子をBodyMap法やMicroArrayの遺伝子発現レベルのデータベースを用いて単離し、PGSF(pituitary gland specific factor)1、PGSF2、FLJ30058、HTATSF1が下垂

体特異的ないし高発現する遺伝子であることを明らかにしてきた(巽 圭太, 網野 信行, 大久保 公策, 松原 謙一. 下垂体特異的遺伝子の単離. 厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害研究班 平成8年度総括研究事業報告書 1997 109-113、巽 圭太, 網野 信行, 大久保 公策, 松原 謙一. 下垂体特異的遺伝子の解析. 厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害研究班 平成9年度総括研究事業報告書 1998 115-118、巽 圭太, 田中 進, 網野 信行, 大久保 公策. 下垂体特異的遺伝子の構造解析. 厚生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12年度総括研究事業報告書 2001 94-98、巽 圭太. in silico での下垂体特異的遺伝子の解明. 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16年度 総括・分担 研究報告書 2005 59-62)。これらと最近X連鎖性の汎下

下垂機能低下症(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、本邦のAVPを含む先天性の下垂体ホルモン複合欠損症の2家系の病因かを解明すべく、遺伝子解析をしてきたが、どの遺伝子の蛋白コード領域にも患者に特異的な塩基置換を認めなかった(巽 圭太, 田中 進, 網野 信行, 大磯 ユタカ, 千原 和夫. 先天性下垂体ホルモン欠損症の遺伝子解析. 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、巽 圭太, 鬼形 和道, 宮田 市郎. 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. 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17年度 総括・分担研究報告書 2006 44-46)。さらに両家系の同胞間ではXq25-26の遺伝子に遺伝子多型を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を示唆した。

そこで、本年度は、病因遺伝子がXq26以外のX染色体や常染色体のどのような領域に存在する可能性があるかをゲノム全体について家系内連鎖で検討するために、1家系に於いてMicro Arrayを用いたSNP解析を行った。

B. 研究方法

【症例】

家系：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】

同胞例と両親で Mapping Arrayを用いてヒトゲノム上のSNP解析を行い、2人の同胞のSNP

のアリルと両親のSNPのアリルを比較して、SNPの家系内連鎖を調べた。

使用 Mapping Array(MicroArray) : Affymetrix GeneChip Mapping Array 250K

C. 研究結果

Mapping Arrayを用いたSNP解析の結果は、下記の通りであった。

解析した総SNP数：238,304個

同胞、両親の検体で全てSNP Callのあった数：196,071個

同胞が両親からどのアリルを受け継いだか判定可能なSNP数：53,188個

これらの判定可能なSNP数を染色体に並べると、ゲノム全体については図1のようになった。Xq25-27については図2のようになり、下垂体特異的ないし高発現する遺伝子ではHTATSF1 遺伝子のみ多型性を認め、FLJ30058、PGSF2、SOX3 遺伝子は同胞が母親から同じアリルを受け継いだことが明らかとなった。

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家系は男児同胞例なので、遺伝性となればX連鎖性を強く疑わせた。ところで、これまで我々が単離し、解析した下垂体で高発現する遺伝子4種類のうち染色体座がX染色体上にある遺伝子はPGSF2、FLJ30058、HTATSF1の3種類で全てXq25-q26に位置した。さらに、最近X連鎖性の下垂体機能低下症の病因遺伝子であることが報告された視床下部で発現するSOX3遺伝子(Woods, KS, et al, Am J Hum Genet, 76, 5, 833-849, 2005)もXq26.3と近傍に位置する。

昨年度までの解析で、これらX染色体上にあ

るPGSF2、HTATSF1、FLJ30058、SOX3 の4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。更に、今回解析した家系の同胞症例間ではHTATSF1遺伝子のエクソン9に多型を認めていたので、HTATSF1遺伝子はこの家系では家族性の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。そこで、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か、この他の可能性として、常染色体の遺伝子異常や遺伝子の発現異常の可能性があると考えた。

そこで、これまで行った数個の遺伝子の点としてではなく、本年はMapping Arrayを用いたヒトゲノム上のSNP解析を行い、2人の同胞のSNPのアリルと両親のSNPのアリルを比較して、SNPの家系内連鎖を、多数のSNPによる線として詳細に調べることにより、X染色体のHTATSF1遺伝子以外のPGSF2、FLJ30058、SOX3の3遺伝子の領域についても家系内連鎖を明白にした。

その結果、今回解析した家系の男児同胞例で母の異なるアリル由来の領域は、X染色体153Mb余りの内、僅か3.2Mbであり、X染色体の大部分の残る大部分の領域ではSNPの多型を認めず、母の同一のアリル由来であり、伴性劣性遺伝の病因遺伝子が存在する可能性を否定出来ないことを明らかにした。

以上より、家系内連鎖を検討するとき、両親からの染色体の伝達様式を確実に明らかにするには十分な数の遺伝子多型を調べる必要があることが明白となった。今後、Xq25-26に同胞間で塩基の多型を認めた他の一家系についても遺伝性疾患の時に一番可能性の強い伴性劣性遺伝の病因遺伝子のあるX染色体の領域を、今回と同様にMapping Arrayを用いたSNPのゲノム全体の解析により家系内連鎖を線として

詳細に調べて絞り込む重要性が示された。

E. 結論

Xq25-26に同胞間で塩基の多型を認めて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家系でも、SNPのゲノム全体の解析により家系内連鎖を線として詳細に調べて絞り込むことにより、X染色体では153Mb余りの内、135Mbpから138Mbpにかけてにのみ同胞間でSNPの多型を認め、X染色体の大部分の残る領域ではSNPの多型を認めず母の同一のアリル由来であり、伴性劣性遺伝の病因遺伝子が存在する可能性が残存することを明らかにした。

ゲノム全体のSNP解析は、病因遺伝子が存在する可能性のある染色体領域を詳細に絞り込むのに極めて有効であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nose, O, Tatsumi, K, Nakano, Y, Amino, N: Congenital combined pituitary hormone deficiency attributable to a novel PROP1 mutation (467insT). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 19, 4, 491-498, 2006
2. 巽 圭太: 先天性TSH・GH・PRL複合欠損症 (PIT1異常症・PROP1異常症). 新領域別症候群シリーズ No1 内分泌症候群 (I) -その他の内分泌疾患を含めて- (別冊・日本臨床);(第2版) p.77-80, 日本臨床社, 大阪, 2006.
3. 巽 圭太: 甲状腺発生異常. 新領域別症候群シリーズ No1 内分泌症候群 (I) -その他の内分泌疾患を含めて- (別冊・日本臨床);(第2版) p.536-568, 日本臨床社, 大阪, 2006.
4. 巽 圭太: 検査値のみかた、先天性下垂体前葉機能低下症. (中井 利昭, 尾崎 由基男, 小田原 雅人, 小室 一成, 野村 文夫 編) (第3版) p.854-859, 中外医学社, 東京, 2006.

5. 巽 圭太: 内科学、XIII 内分泌疾患 8. 下垂体疾患 3. 下垂体前葉機能低下症 2 下垂体ホルモン単独欠損症. (金澤 一郎編) 医学書院, 東京, 2006:2135-2139.

図1

両親 2 人の同じアレルを
同胞が受け継いだ染色体領域

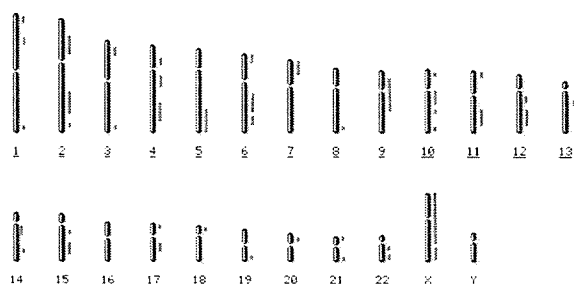
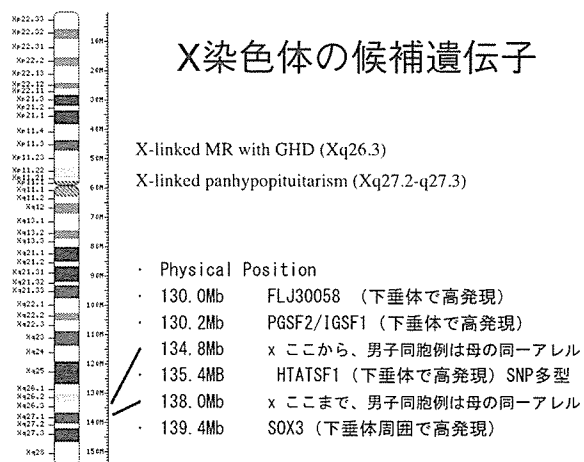


図2

X染色体の候補遺伝子



小児成長ホルモン分泌不全症の新規診断法に関する研究 小児におけるGHRP2負荷試験の有用性

分担研究者 田中敏章 国立成育医療センター臨床検査部

研究要旨：成長ホルモン（GH）分泌刺激ペプチドであるGHRP2を用いたGH分泌刺激試験（GHRP2負荷試験）の小児における成長ホルモン分泌不全症の新規診断法としての有用性を検討するため、低身長小児においてGHRP2負荷試験を行い、他のGH分泌刺激試験と比較し、カットオフ値を求めた。

【対象と方法】対象は低身長を主訴とする小児74名。年齢は1歳から14歳。2種類以上のすべての負荷試験でGH頂値が6ng/ml以下のGHDは31名。GHDのうち、GH頂値がすべて3ng/ml以下の重症GHDは15名。早朝空腹時にGHRP2 2 μ g/kg (max 100 μ g)を静脈内投与し、0. 15. 30. 60分に採血を行い血中GHを測定した。同じ症例にアルギニン、グルカゴン、クロニジン負荷試験を2つ以上の組み合わせで、また全例にGHRH負荷試験を行い、GHの反応頂値（pGH）を比較した。

【結果】GHRP2負荷におけるpGHは、クロニジン負荷（ $r=0.58$ 、 $P<0.01$ ）とアルギニン負荷（ $r=0.36$ 、 $P<0.01$ ）のpGHと有意な正の相関を認めたとしたが、その他の負荷試験とは相関しなかった。GHD診断のための感度、特異度を検討し、ROC曲線からカットオフ値を求めたところ15 ng/mlで、この値での感度・特異度は0.72であった。

【結語】GHRP2負荷試験は有意な副反応もなく短時間で済むこと、GHD診断の感度・特異度からも小児における他のGH分泌刺激試験と差はないと考えられることから、小児におけるGHD診断法として有用と考える。

A. 研究目的

下垂体からの成長ホルモン（GH）分泌を促進するペプチドとしてGH-releasing peptide（GHRP）あるいはGH secretagogue（GHS）が開発されてきた。本邦ではGHSのひとつであるGHRP2が、GH分泌刺激薬としてGH分泌予備能をみる負荷試験に保険適応となった。成人ではGH反応正常と低反応のカットオフが9ng/mlと規定されているが、小児におけるデータはまだ無い。本研究では、小児における成長ホルモン分泌不全症の新規診断法としての有用性を検討し、カットオフ値を求めた。

B. 研究方法

対象は、-2SD以下の低身長を主訴に国立成育医療センターを受診した74名の小児（年齢1歳9か月～14歳9か月）。低身長者に対し、成長ホルモン分泌能を精査する目的で、アルギニン、グルカゴン、クロニジン負荷試験を2つ以上の組み合わせで行い、また全例にGHRH（GH放出ホルモン）負荷試験を行った。GHRHを除く全ての負荷試験でpGH 6ng/ml以下のGHDは31名、うち15名が全ての負荷試験でpGH 3ng/ml以下の重症型GHDであった。

参照群として、年齢18歳以上、GH分泌不全症の診断でGH治療を受け、最終身長に達し治

療を終了した者7名も対象とした。

方法 GHRP2負荷試験を行った。GHRP2負荷試験は早朝空腹時に安静臥床にて行った。前採血後GHRP2 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重（最大 $100\mu\text{g}$ ）を1分間で静注し、15、30、60分に採血を行い血清中GHを測定した。

18歳以上の症例には原則としてGHRP2負荷試験のみを行った。

各症例における負荷試験のpGH、年齢・性別・思春期進行度・肥満度、血中IGF-I値、等の背景とGHRP2負荷試験pGHの関連を検討した。

C. 研究結果

1) GHRP2負荷試験のpGHと背景因子との相関

GHRP2負荷試験のpGHは $0.03\text{ng}/\text{ml}$ から $67.4\text{ng}/\text{ml}$ に分布した。反応頂値は全例で30分以内であった。GHRP2静脈注射にて副反応は特に認めなかった。

GH分泌正常者（nonGHD）においてもGHDを含めた全例を対象としても、pGHは暦年齢と有意な相関を示さなかった。身長SDとは負の相関傾向を認めたが、全体として $P=0.07$ 、nonGHDのみでは $P=0.0626$ と統計学的に有意ではなかった。思春期のタンナーステージとの関連は、二次性徴の進んだ例が少なかったため適当な解析は不能であった。肥満度とは全体としてもGHD、nonGHDのいずれにおいても有意な相関は認めなかった。また、血清IGF-I値とも有意な相関は認めなかった。

2) 他の負荷試験頂値との相関

GHRP2負荷試験のpGHはクロニジン負荷試験、アルギニン負荷試験のpGHとそれぞれ $r=0.58$ 、 $P<0.01$ 、 $r=0.36$ 、 $P<0.01$ の有意な正の相関を示した（図1 a,b）。グルカゴン負荷試験のpGHとは有意の相関は認めなかった。

GHRH負荷試験のpGHも有意な相関を認めなかった。GHRH負荷試験とGHRP2負荷試験の

pGHの分布において、GHRP2負荷への反応が低くGHRH負荷に対する反応が良好である群が認められた。この中には視床下部器質性疾患を有する者が含まれていた。一方、GHRH負荷に対する反応は低値であるが、GHRP2負荷に対しては有意な反応を示す群も存在した。これらの多くは特発性低身長症あるいは特発性GHDと診断されたが、自閉症、精神発達遅滞を有する者が含まれていた。

3) GHD診断における感度・特異度およびカットオフ値

GHRP2負荷試験におけるpGHの、GHD診断における感度と特異度を図2に示す。感度と特異度が交差した点をGHD診断のカットオフ値とすると、 $15\text{ng}/\text{ml}$ となった。このときの感度・特異度は 0.72 であった。

カットオフ値を $10\text{ng}/\text{ml}$ と設定すると、感度は 0.526 、特異度は 0.814 であった。 $9\text{ng}/\text{ml}$ とすると、感度 0.50 、特異度は 0.862 であった。

D. 考察

下垂体からの成長ホルモン（GH）分泌を促進するペプチドとしてGH-releasing peptide（GHRP）あるいはGH secretagogue（GHS）が開発されてきた。GHRPは視床下部及び下垂体のGHS受容体（GHSR）に結合し、GH分泌促進作用を発現するが、近年内因性GHSであるグレリンが発見され、その生理的役割が注目されている。臨床的には、GH分泌と関連してGH分泌負荷試験薬としての応用、低身長時に対する治療応用が試みられ、本邦ではGHSのひとつであるGHRP2が、GH分泌刺激薬としてGH分泌予備能をみる負荷試験に保険適応となった。

低身長小児において、GHRP2に対するGHの反応性は成人より高反応ではなかった。暦年齢、思春期のステージでも有意な差異は認めな

った。成人のGH分泌量は小児より低下し、既成の負荷試験に対する反応性も減少する。GHRP2で差異が認められなかった理由として、対象が低身長児であったこと、GHRP2のGH分泌刺激はGH分泌抑制系の抑制という作用機序も考えられているため成人での反応性が他の負荷試験より高値にでる可能性があることが考えられる。

現在成人GHDの診断には、GHRP2を除く負荷試験におけるpGHは3ng/mlと設定されている。GHRPのGH分泌刺激機序は、主として視床下部GHRH分泌促進及びソマトスタチン分泌抑制によるものと考えられている。また、下垂体にも少量であるがGHSRが存在することから、下垂体の直接刺激によるGH分泌促進作用もあるものと考えられる。従って、GHRP2は、他の負荷試験よりもGH反応性が高く、成人ではGH反応正常と低反応のカットオフが9ng/mlと規定されている。今回、小児での検討では成人より高い値がカットオフと考えられた。小児におけるGHDの診断基準では、負荷試験の反応頂値が6ng/ml以下とされており、その基準を考慮すると15ng/mlというカットオフ値は妥当と思われる。

GHD診断における有用性については、上記カットオフ値設定の感度及び特異度が0.72であり、一般にGH負荷試験の偽陽性率が20～30%であることから、他の負荷試験と同等の臨床的有用性を有すると思われる。また、特に副反応も認めなかったことから安全であり、短時間で終了するため被検小児の負担も少ない。アルギニン負荷試験、クロニジン負荷試験とは有意な正の相関を認めたが、グルカゴン負荷試験では相関を認めなかった。グルカゴン負荷における反応性が全体として低い傾向にあり、今回の対象例で特異的な傾向であるのか検討が必要である。

GHRH負荷試験とGHRP負荷試験を組み合わせることで、視床下部一下垂体GH分泌系の障害部位を推測する一助となることが示唆された。

E. 結論

小児におけるGHRP負荷試験のGHD診断における有用性について検討した。本試験の診断感度・特異度は従来の負荷試験と同等であり、副作用もみられず被検小児の負担も少ないことから、臨床的に有用であると思われた。また、カットオフ値は15ng/mlが妥当と考えられた。

下垂体偶発腫における増殖マーカーの発現

主任研究者 寺本 明 日本医科大学脳神経外科主任教授

研究要旨：(目的)下垂体偶発腫の増殖活性について免疫組織化学的手法(IHC)を用いて評価した。(方法)対象は下垂体偶発腫52症例である。内訳はgonadotroph cell adenoma 22例、null cell adenoma 21例、潜在性機能性腺腫9例であった。また、視力視野障害にて発生した症候性非機能性腺腫43例と下垂体偶発腫43例(潜在性機能性腺腫9例を除く)について、各々の増殖マーカーの発現を比較検討した。細胞増殖マーカーとしてはKi-67 (MIB-1)とTopoisomerase II α (Topo II α)を用いた。(結果) MIB-1 indexの平均は0.61%であった。年齢、性別、前葉ホルモンのIHCによる分類など、各パラメーターごとに分類したMIB-1 indexでは明らかな有意差は認めなかった。症候性非機能性腺腫との比較では年齢によるパラメーターでは有意差は認めず、サイズによるパラメーターではMIB-1 indexにおいて、小さなサイズの腫瘍群(1.5cm以下)にて下垂体偶発腫群が症候性非機能性腺腫群より有意に低値を示した。Topo II α indexでは海綿静脈洞への浸潤度が低い腫瘍群にて下垂体偶発腫群が有意に低値を示した。(結論)我々は、小さく、浸潤度が低い偶発腫群ではMRIで経過を追うべきであるという見解を持っているが、今回の検討で増殖活性という点においてもそれらが適当であるということが示唆された。

A. 研究目的

下垂体偶発腫 (pituitary incidentaloma) とは下垂体病変と関係がない原因によりCTやMRIといった画像診断にて偶然発見される下垂体腫瘍であり、かつその腫瘍によるホルモン上昇、下垂体機能低下症、視力視野障害などの臨床症状を呈さないものと一般的に定義される。近年のCTやMRIの普及により、下垂体偶発腫の発見例は増えてきており、2003年には当施設を含む多施設共同調査として下垂体偶発腫自然歴に関する調査報告が行われている。その際、MRIにて下垂体腺腫が疑われた下垂体偶発腫115例においてその20%が増大を示したと報告されている。当科においても、数多くの症例が発見され、今後腫瘍に起因する症状の出現が予想される症例には経蝶形骨手術が行われている。それらの予後、管理を決定する上で下垂体偶発腫の増殖活性についての検

討は重要である。今回、これらを明らかにする為、我々は下垂体偶発腫での増殖マーカーに関する免疫組織化学的検討を行った。

B. 研究方法

対象として、下垂体偶発腫52例(平均年齢55歳、31-78歳、潜在性機能性腺腫9例を含む)を用い、増殖マーカーとして広く一般的に用いられているKi-67 (MIB-1)に加え、近年下垂体腫瘍に関する増殖因子として報告されているTopoisomerase II alpha (Topo II α)を用い、それらの発現を免疫組織化学的手法を用いて検討した。そもそも、Topo II α はG1後期やS期早期に形成され、G2、M期に検出される増殖マーカーであり、リンパ腫、メラノーマ、乳癌などで用いられその有用性を示されている。下垂体偶発腫が発見された原因は、頭痛、脳ドック、眩暈、頭部外傷、他疾患精査などで

あった。偶発腫の中ではMRIにて強く鞍上部に進展し、視神経を圧排しているにも関わらず、症状を示さない症例も存在した。

また、視力視野障害などの臨床症状により発見された非機能下垂体腺腫43例(再発例、無症候性機能腺腫は除く)においても同様に増殖因子の発現を各々測定し、下垂体偶発腫との差異に関して検討した。差異を比較する際のparameterとしては腫瘍サイズ、患者年齢、海綿静脈洞への浸潤度を用いた。浸潤度の分類として、MRI冠状断所見により定義され、一般的に用いられているKnosp分類を用いた。

すべての症例検体は当施設にて経蝶形骨手術により摘出され、それらをパラフィン切片として用いた。抗体はそれぞれ50倍、100倍に希釈したMonoclonal anti Ki-67 antibody(DAKO), Monoclonal anti topoisomerase II α antibody(DAKO)を一次抗体として用い、内因性ペルオキシダーゼ活性処理、オートクレーブを用いた熱処理による賦活化を行い、二次抗体としてEnvision Kit (DAKO)、発色に3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB)を用い、細胞核に局限した発現を確認した。発現評価方法として腫瘍組織中の陽性細胞を多く含む部位(Hot spot)三ヶ所において各々細胞1000個中の陽性細胞の数を測定し、その平均をMIB-1, TopoII α 各々のindexとした。比較検討に関しては、統計ソフトStatFlex ver 5.0を用い、ノンパラメトリック検定であるMann-Whitney U testを用いて行い、p-valueが0.05以下を有意とした。

C. 研究結果

下垂体偶発腫全体のMIB-1 indexの平均値は0.61%であった。下垂体前葉ホルモンの免疫染色結果によって分類されるsubtypeでは潜在性非機能腺腫が他群に比較し、高い傾向を示したが有意差は認めなかった。性差での比較に

においても有意差を認めなかった。

また、症候性非機能性下垂体腺腫群との比較検討において両群全体での比較では偶発腫群が低い発現傾向を示したが、有意ではなかった(p=0.076)。parameterに注目した結果、最も小さい腫瘍群(径1.5 cm以下)にて症候性非機能腺腫との間に有意差を認めた(Fig.3B 0.61% vs 1.18%, p=0.032)。他のparameterである患者年齢、海綿静脈洞への浸潤度(各々43例中、MRIにて浸潤度を確認しえた下垂体偶発腫17例、症候性非機能腺腫19例を用いた)に関する比較では有意差を認めなかった。

Topoisomerase II α とMIB-1との発現の相関を検討した結果、過去の報告同様に強い相関関係を示していた(Spearman test: r=0.412, p=0.00008)。Topoisomerase II α indexに関する比較検討では、群全体での比較において有意に下垂体偶発腫群で低値を示しており、また海綿静脈洞への浸潤度での比較にて高浸潤度群にて有意差を認めないのに対し、低浸潤度群において下垂体偶発腫群が症候性非機能性下垂体腺腫群よりも有意に低値を示した。

下垂体非機能性腺腫の増殖マーカーに関する過去のいくつかの論文においてMIB-1 indexと腫瘍増大速度が有意に相関するとの報告がされている。その内の幾つかの論文ではサイズや浸潤度とは相関は示さないが、腫瘍増大速度とのみ相関を示したとしている。我々の以前の論文では最初の診断より腫瘍が増大するまでの時間は平均48.8ヶ月とされ、発見してから少なくとも4年近くはMRIでの慎重なfollow-upが必要とされている。今回用いた52症例の内4年以上経過している症例は30例であり、その内再手術を要した症例は3例と少なく、偶発腫における増殖マーカーの発現と腫瘍増大速度との関係を示すには不十分であった。

D. 考察

下垂体腫瘍は下垂体癌や一部のprolactinoma、silent corticotroph cell adenomaを除き、一般的に良性腫瘍であり、増殖因子の発現は極めて低い。非機能腺腫におけるMIB-1 indexの報告は0.02%~9.36%と幅広い。今回の検討が臨床的意義とどこまで相関するかは未知であり、今後さらなる検討を要する。しかし、下垂体偶発腫という特殊な群の増殖活性を明らかにしたという点では非常に重要であると考えられる。

Molitchらは径1cm以下の腫瘍は一般的に腫瘍増大が緩徐であり、無治療でも臨床症状を示すことが少ないと報告しており、無症状の場合、手術は必要でないとしている。我々の過去の報告より、下垂体偶発腫症例の20%が増大傾向を示すことが明らかになっており、それ故臨床症状が無くともMRIにて鞍上部に強く進展し、海綿静脈洞に強く浸潤しているような症例に対し、手術を行い、近い将来に視神経を圧迫し、症状を呈すると考えられる腫瘍例に関して手術は行われるべきと考えてきた。一方、小さく、浸潤度の低い腫瘍やラトケ嚢胞のような液体成分の多い腫瘍に関してはMRIでの経過観察を行ってきた。方針としては、昨年のも班会議でも報告したように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、とされていた。

今回の検討では一番サイズの小さな偶発腫群でのみ症候性非機能腺腫群との間に有意差が存在した。この結果より1.5cm以下のサイズが小さな腫瘍に関してはMRIでまず経過を追い、経過観察期間中に腫瘍が増大傾向を示し、臨床症状を呈するような症例に対し、手術が行

われるべきだと推測された。

現在、我々の施設には多くの下垂体偶発腫症例が外来患者として存在し、手術症例の増加が推測される。今後はまず初めに経過観察した結果、増大傾向を示し手術を要した偶発腫症例、再手術を要した偶発腫症例などにおける増殖マーカーの発現を検討し、下垂体偶発腫という特殊な群に対する詳細な検討を行っていく予定である。

E. 結論

症例により症状出現に関係する解剖学的差異(視神経と腫瘍間の距離など)、また腫瘍成分の性状の差異を認める為、一概には言えないが下垂体偶発腫は臨床症状により発見された下垂体腺腫よりも自然歴が若干良好となる可能性が示唆された。そして、今回の比較検討は改めて我々の下垂体偶発腫の治療指針が適切であるということを示した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Taoda T, Hara Y, Takekoshi S, Itoh J, Teramoto A, Osamura RY, Tagawa M. Effect of mitotane on pituitary corticotrophs in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2006 Aug;67(8):1385-1394.

Matsuno A, Mizutani A, Takekoshi S, Itoh J, Okinaga H, Nishina Y, Takano K, Nagashima T, Osamura RY, Teramoto A. Analyses of the mechanism of intracellular transport and secretion of pituitary hormone, with an insight of the subcellular localization of pituitary hormone and its mRNA. *Brain Tumor Pathol.* 2006 Apr;23(1):1-5

Hanew K, Tachibana K, Yokoya S, Fujieda K, Tanaka T, Igarashi Y, Shimatsu A, Tanaka H, Tanizawa T, Teramoto A, Nishi Y, Hasegawa Y, Hizuka N, Hirano T, Fujita K. Clinical characteristics, etiologies and pathophysiology of patients with severe short stature with severe GH deficiency: questionnaire study on the data registered with the foundation for growth science, Japan. *Endocr J*. 2006 Apr;53(2):259-265.

Ishii Y, Suzuki M, Takekoshi S, Egashira N, Yamazaki M, Miyai S, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Immunonegative "null cell" adenomas and gonadotropin (Gn) subunit (SUs) immunopositive adenomas share frequent expression of multiple transcription factors. *Endocr Pathol*. 2006 Spring;17(1):35-43

Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, Shimatsu A, Tachibana K, Tanaka H, Tanizawa T, Teramoto A, Nagai T, Nishi Y, Hasegawa Y, Hanew K, Fujita K, Horikawa R, Takada G, Miyashita M, Ohno T, Komatsu K. No Improvement of Adult Height in Non-growth Hormone (GH) Deficient Short Children with GH Treatment. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2006 Feb;15(1):15-21

Taoda T, Hara Y, Masuda H, Nezu Y, Sanno N, Teramoto A, Takekoshi S, Osamura RY, Tagawa M. Functional and morphological changes in the hypothalamus-pituitary posterior lobe system after hypophysectomy in the dog. *J Vet Med Sci*. 2006 Jan;68(1):1-7

Yasufuku-Takano J, Takano K, Morita K, Takakura K, Teramoto A, Fujita T. Does the

prevalence of gsp mutations in GH-secreting pituitary adenomas differ geographically or racially? Prevalence of gsp mutations in Japanese patients revisited. *Clinical Endocrinology*. 2006 January;64(1): 91-96

Minematsu T, Suzuki M, Sanno N, Takekoshi S, Teramoto A, Osamura RY. PTTG overexpression is correlated with angiogenesis in human pituitary adenomas. *Endocr Pathol*. 2006 Summer;17(2):143-153.

Yoshida D, Teramoto A. Enhancement of pituitary adenoma cell invasion and adhesion is mediated by discoidin domain receptor-1. *J Neurooncol*. 2006 Sep 26; [Epub ahead of print]

Yoshida D, Kim K, Noha M, Teramoto A. Anti-apoptotic action by hypoxia inducible factor 1-alpha in human pituitary adenoma cell line, HP-75 in hypoxic condition. *J Neurooncol*. 2006 Jul;78(3):217-225.

Chihara K, Kato Y, Kohno H, Takano K, Tanaka T, Teramoto A, Shimatsu A. Efficacy and safety of growth hormone (GH) in the treatment of adult Japanese patients with GH deficiency: a randomised, placebo-controlled study. *Growth Horm IGF Res*. 2006 Apr;16(2):132-142.

Morimoto D, Yoshida D, Noha M, Suzuki M, Osamura RY, Teramoto A. Phosphorylation of cAMP response element binding protein (CREB) as a marker of hypoxia in pituitary adenoma. *J Neurooncol*. 2006 Sep;79(2):143-150.

Wang N, Sugama S, Conti B, Teramoto A,