

局在を解析した。尚、本研究で用いた抗NOTCH抗体は、核内移行ドメインであるC末端側を特異的に認識できるため、染色結果では、NOTCH受容体の核内陽性像により、NOTCHシグナルの活性化状態を確認した。

- 2) WNT4および受容体FZD6について免疫組織化学染色を試行し、その発現を確認した。さらにFZD6を起点として活性化するシグナル伝達経路をWestern Blotting法により解析した。

### C. 研究結果

- 1) 正常下垂体において、NOTCH1は $\alpha$  SU陽性GH細胞の、NOTCH3はACTH細胞の細胞質もしくは細胞膜に確認された。しかしながら、核内陽性は認められなかった。また、リガンドDLL1は正常下垂体で陰性、JAGGED1は $\alpha$  SU陰性GH細胞に、JAGGED2はPRL細胞およびGn細胞に陽性であった(図1)。腺腫においては、正常下垂体とは異なり、NOTCHの核内陽性が認められた。GH産生腺腫の全例にNOTCH3の核内陽性が確認され、リガンドはJAGGED1が30%、JAGGED2が全例で細胞膜陽性であった。PRL産生腺腫では50%の症例にNOTCH1の核内陽性が認められ、リガンドはJAGGED1, 2が40%の割合で細胞膜陽性であった。TSH産生腺腫では、NOTCH1核内陽性、JAGGED2の細胞膜陽性が観察された。一方、ACTH産生腺腫の50%にNOTCH1の、70%にNOTCH3の核内陽性が確認され、リガンドはJAGGED2が50%に細胞膜陽性であった。ACTH産生腺腫同様にGn産生腺腫およびNull cell腺腫においてもNOTCH1,3の核内陽性例が確認された(図2)。

- 2) 正常下垂体におけるWNT4、FZD6はともにGn細胞の一部に発現していた(図3A, 図4)。腺腫におけるWNT4、FZD6発現は、GH産生腺腫、PRL産生腺腫、TSH産生腺腫で高頻度に確認された(図3B, 図4)。また、その下流シグナルである $\beta$  catenin経路の活性化( $\beta$  cateninの核移行)が報告されているにも関わらず、下垂体腺腫の全例では認められなかった(図5)。一方、MAPK経路(ERK1/2, c-Jun, p38, CaMK II)のうちERK1/2を介して機能することが示唆された。

### D. 考察

- 1) ヒト下垂体では腺腫化に伴うNOTCHシグナル伝達経路の亢進が考えられた。また、腺腫間で受容体の核陽性およびリガンドの細胞膜陽性パターンが異なることから、下垂体腺腫の機能分化におけるNOTCHシグナル伝達経路の関与が強く示唆された。
- 2) WNT-FZD6シグナル伝達経路は、ヒト下垂体の腺腫化に伴って、GH産生腺腫、PRL産生腺腫、TSH産生腺腫といったPIT1細胞系譜の腺腫タイプ特異的に発現し、ここではWNT/MAPKシグナル伝達経路が重要な役割を担うことが示唆された。

### E. 結論

- 1) ヒト下垂体におけるNOTCHシグナル伝達経路は、正常から腺腫への腫瘍化に伴ってホルモン産生細胞に特異的に活性化することが考えられた。
- 2) ヒト下垂体におけるWNTシグナル伝達経路は、主としてPIT1系譜の細胞の腫瘍化とともにMAPK経路を介して機能する可能性が明らかとなった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyakoshi T, Takei M, Kajiya H, Egashira N, Takekoshi S, Teramoto A, Osamura RY. Expression of Wnt4 in Human Pituitary Adenomas Regulates Activation of the beta-Catenin-Independent Pathway. *Endocr Pathol.* 19: 261-273, 2008.
- 2) Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol.* 130: 495-507, 2008.
- 3) Egashira N, Minematsu T, Miyai S, Takekoshi S, Camper SA, Osamura RY. Pituitary changes in Prop1 transgenic mice: hormone producing tumors and signet-ring type gonadotropes. *Acta Histochem Cytochem.* 41: 47-57, 2008.
- 4) Mizokami Y, Egashira N, Takekoshi S, Itoh J, Itoh Y, Osamura RY, Matsumae M. Expression of MSX1 in Human Normal Pituitaries and Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol.* 19: 54-61, 2008.
- 5) Suzuki M, Egashira N, Kajiya H, Minematsu T, Takekoshi S, Tahara S, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. ACTH and alpha-Subunit are Co-expressed in Rare Human Pituitary Corticotroph Cell Adenomas Proposed to Originate from ACTH-Committed Early Pituitary Progenitor Cells. *Endocr Pathol.* 19: 17-26, 2008.

### 2. 学会発表

- 1) 宮腰隆史, 梶谷華子, 竹井麻生, 竹腰 進,

寺本明, 長村義之. ヒト下垂体腺腫における Wnt シグナルの解析. 第97回日本病理学会総会, 2008.

- 2) 江頭 登, 竹井麻生, 竹腰 進, 寺本明, 長村義之. 下垂体細胞の腺腫化に伴う NOTCH シグナル伝達の活性化. 第12回日本内分泌病理学会学術総会, 2008.
- 3) 江頭 登, 竹井麻生, 竹腰 進, 寺本明, 長村義之. 下垂体における NOTCH シグナル分子の発現解析. 第49回日本組織細胞化学会総会・学術集会, 2008.
- 4) 飛田麻耶, 梶谷華子, 江頭 登, 竹腰 進, 長村義之, 東條克能, 田嶋尚子. ヒト下垂体腺腫における stem cell marker の免疫組織化学的解析. 第49回日本組織細胞化学会総会・学術集会, 2008.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 正常下垂体におけるNOTCHシグナル分子の発言

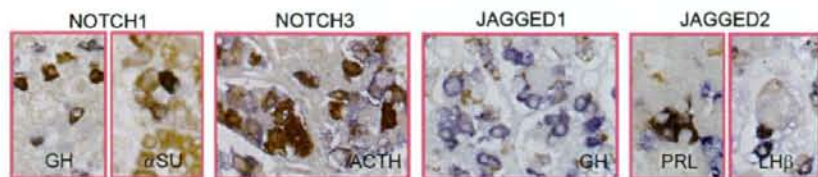


図2. 下垂体腺腫におけるNOTCHシグナル分子の発言

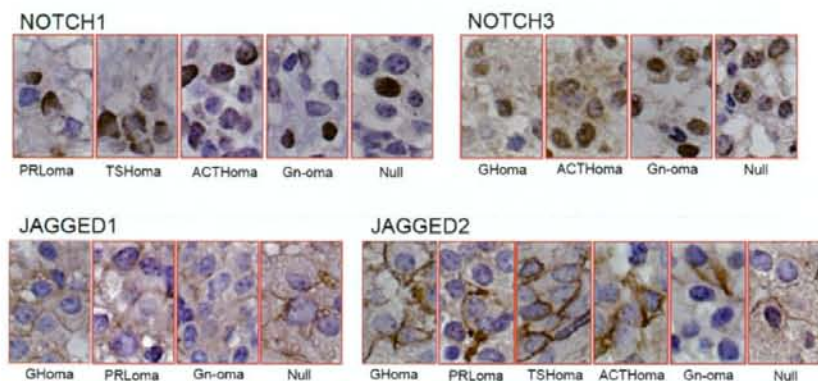


図3. 正常下垂体(A)および腺腫(B)におけるWNT4, FZD6の免疫組織化学検討

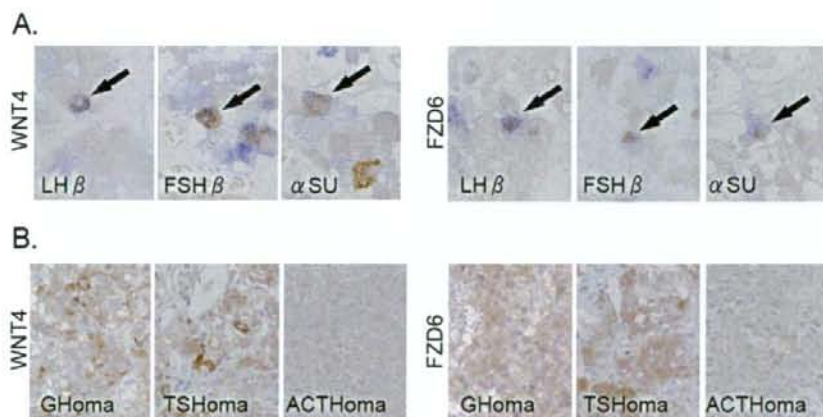




図4. 正常下垂体・下垂体腺腫におけるWNT4(A), FZD6(B)陽性率

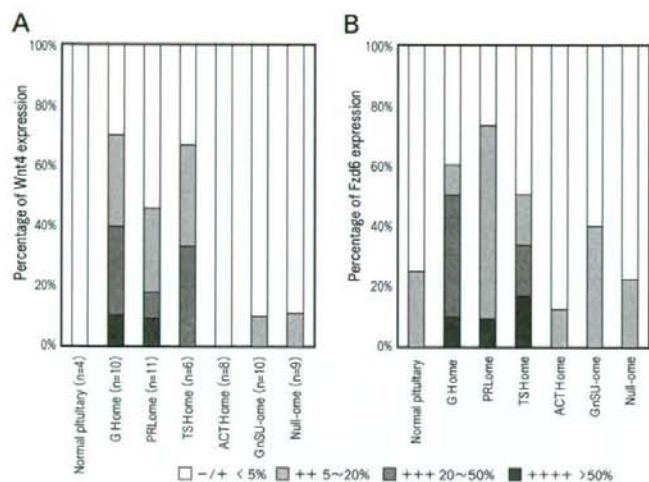
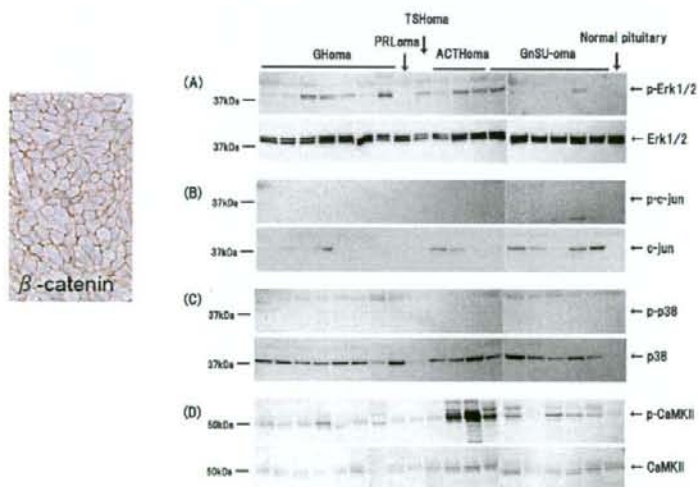


図5. 下垂体腺腫における $\beta$  catenin染色およびMAPK経路のWesternBlotting解析



## ACTH産生下垂体腫瘍と非機能性腫瘍における細胞周期関連遺伝子の発現プロファイルの解析

分担研究者 平田結喜緒 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学  
(内分泌・代謝内科)

研究協力者 谷 祐至 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学  
(内分泌・代謝内科)

**研究要旨:** Corticotroph adenomaはCushing徴候が診断契機となりマイクロアデノーマが多い、一方で非機能性下垂体腺腫(NFA)は局所圧排症状が発見契機となるため、一般的に機能性腫瘍より腫瘍径が大きい。近年、RB pathwayの異常に伴う下垂体腫瘍化の報告はあるが、腫瘍径との関連の報告は少なく、今回我々はACTH産生下垂体腺腫(Cushing病: CD、silent corticotroph adenoma: SCA)とNFAの間で細胞周期関連遺伝子発現の差異を検討した。CD(10例)、SCA(11例)、NFA(22例)の腫瘍組織における細胞周期関連遺伝子(p16<sup>INK4a</sup>, cyclins(cyclin D1, E1, A2, B1)、転写因子(E2F1, ETS1, ETS2), BUB1, BUBR1)の発現を定量的RT-PCR法で解析した。SCA, NFAに比べCDでは有意にp16<sup>INK4a</sup>の発現が亢進し、cyclin D1の発現低下を認めた。またNFAに比べCDではcyclin E1, cyclin B1の発現低下を認めた。CDではp16<sup>INK4a</sup>の発現亢進がRBのリン酸化を抑制し細胞周期を停止させることで腫瘍径増大の抑制に関与している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

Cushing病(CD)はマイクロアデノーマからのACTHの自律分泌によりコルチゾール過剰の特徴的な徴候(Cushing徴候)を呈する。一方、silent corticotroph adenoma(SCA)はマイクロアデノーマで、非機能性下垂体腺腫(NFA)と同様に、神経圧迫症状や下垂体機能低下症が診断の契機となる。近年、細胞周期関連遺伝子の発現の違い、特にCDK阻害因子(CKI) p16<sup>INK4a</sup>のメチル化、が腫瘍増大に関係すると報告されている。しかしメチル化は遺伝子発現制御の一部にすぎず、遺伝子のメチル化という普遍的な現象が実際に下垂体腫瘍増殖を制御しているかは全く明らかにされていない。そこで今回我々は、ACTH産生腫瘍(CD、SCA)とNFAにおいて、p16<sup>INK4a</sup>を代表とす

る各種細胞周期関連遺伝子の発現プロファイルを解析し、腫瘍径との関連性を検討した。

### B. 研究方法

TSSで摘出した腫瘍組織、内訳はCD(10例)、SCA(11例)、NFA(22例)、より全RNAを抽出、細胞周期関連遺伝子(p16<sup>INK4a</sup>, cyclins D1, E1, A1, B1)、転写因子(E2F1, ETS1, ETS2)、細胞周期チェックポイント遺伝子(BUB1, BUBR1)のmRNA発現をreal-time定量的RT-PCR法で評価した。標準精製cDNAによる検量線から、RNA 1 $\mu$ gあたりのコピー数を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は各施設での倫理委員会で承認され、各患者からICを得た上で実施された。

### C. 研究結果

CD、SCAはNFAに比し有意に女性に多かったが、年齢は3群間で有意差を認めなかった。腫瘍径は、CD(10.4±2.6mm)がSCA(40.2±9.0mm)、NFA(29.8±1.6mm)より有意(p<0.001)に小さかった。CDではSCAとNFAに比べ、p16<sup>INK4a</sup>の発現が約4倍亢進していた(CD; 14.0±3.0, SCA; 3.6±1.7, NFA; 3.8±0.9×10<sup>5</sup> copy number, p<0.05)(図1)。一方、CDではSCAやNFAに比べcyclin D1の発現が著明に低下し(CD; 7.7±2.4, SCA; 80.6±20.2, NFA; 105.6±26.5×10<sup>5</sup> copy number, p<0.001)、cyclin E1(CD; 4.9±1.4, NFA; 14.2±3.0×10<sup>4</sup> copy number, p<0.05)、およびcyclin B1(CD; 0.7±0.4, NFA; 18.2±9.6×10<sup>6</sup> copy number, p<0.001)ともに発現がNFTより有意に低下していた(図2)。またcyclin D1とcyclin E1の遺伝子発現量の間には有意な正の相関を認めた(r=0.63, p<0.0001)(図3)。転写因子および細胞周期チェックポイント遺伝子の発現は3群間で有意差を認めなかった(図4)。

### D. 考察

下垂体腫瘍化と細胞周期は強く関連しており、分裂抑制に関わるCKI(INK4およびCIP/KIP family)と、染色体分離に関わる下垂体腫瘍遺伝子(PTTG)が重要とされている。INK4 familyに属するp16<sup>INK4a</sup>は、ヒト下垂体腺腫で変異を認めないが、メチル化により遺伝子発現が抑制され、腺腫の発生に関与する主要な因子とされる。しかし、CDでマイクロアデノーマが多い理由は不明であり、p16<sup>INK4a</sup>とその下流の細胞周期関連遺伝子との関連性を研究した報告はない。今回、CDでp16<sup>INK4a</sup>遺伝子の発現が亢進していることを初めて見出し、腫瘍径増大の抑制に関与す

る可能性を示唆した。グルココルチコイドによる細胞周期回転抑制の作用機序として、GRを介する1)CKIの活性化、2)細胞分裂促進に関わる転写因子の抑制、3)GSK-3β活性化、などが考えられている。今回の検討からCDでp16<sup>INK4a</sup>の発現亢進がコルチゾール過剰によりp16<sup>INK4a</sup>の転写因子の発現を誘導している可能性が推定され、今後p16<sup>INK4a</sup>遺伝子のプロモーター解析が必要である。

### E. 結論

CDでのp16<sup>INK4a</sup>の発現亢進は、RBのリン酸化抑制を介して細胞周期を遅らせる結果、腫瘍径増大の抑制に一部関与している可能性が示唆される。またSCA、NFAでのp16<sup>INK4a</sup>の発現低下は、RBのリン酸化を介して下流のcyclin D1, cyclin E1の発現を亢進し、腫瘍増殖に関与している機序が想定される(図5)。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Sakurada M, Shichiri M, Imamura M, Azuma H, and Hirata Y.: Nitric oxide upregulates dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 via cyclic GMP induction in endothelial cells. *Hypertension*. 52: 903-909. 2008
- 2) Miyake A, Murata Y, Okazawa H, Ikeda H, Niwayama Y, Ohnishi H, Hirata Y, Matozaki T.: Negative regulation by SHPS-1 of Toll-like receptor-dependent proinflammatory cytokine production in macrophages. *Genes to Cells*. 13: 209-219. 2008
- 3) Minami I, Yoshimoto T, Hirono Y, Izumiyama H, Doi M, Hirata Y.: Diagnostic



- accuracy of adrenal venous sampling in comparison with other parameters in primary aldosteronism. *Endocr J.* 55: 839-846. 2008
- 4) Tani Y, Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T, Hirata Y.: Defective expression of prohormone convertase 4 and enhanced expression of insulin-like growth factor II by pleural solitary fibrous tumor causing hypoglycemia. *Endocr J.* 55: 905-911. 2008
- 5) Saito T, Dayanithi G, Saito J, Onaka T, Urabe T, Watanabe TX, Hashimoto H, Yokoyama T, Fujihara H, Yokota A, Nishizawa S, Hirata Y, Ueta Y.: Chronic osmotic stimuli increase salusin-beta-like immunoreactivity in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system: possible involvement of salusin-beta on  $[Ca^{2+}]_i$  increase and neurohypophyseal hormone release from the axon terminals. *J Neuroendocrinol.* 20: 207-219. 2008
- 6) Iwashima F, Yoshimoto T, Minami I, Sakurada M, Hirono Y, Hirata Y.: Aldosterone induces superoxide generation via Rac1 activation in endothelial cells. *Endocrinology.* 149: 1009-1014. 2008
- 7) Doi M, Sekizawa N, Tani Y, Tsuchiya K, Kouyama R, Tateno T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Hirata Y.: Late-night salivary cortisol as a screening test for the diagnosis of Cushing's syndrome in Japan. *Endocr J.* 55: 121-126. 2008
- 8) Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C, Iwashima F, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T, Tsujino M, Yamada S, Hirata Y.: Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J.* 55: 853-859. 2008
- 9) Terada Y, Kuwana H, Kobayashi T, Okado T, Suzuki N, Yoshimoto T, Hirata Y, Sasaki S.: Aldosterone-stimulated SGK1 activity mediates profibrotic signaling in the mesangium. *J Am Soc Nephrol.* 19: 298-309. 2008
- 10) Gereltzul E, Baba Y, Suda N, Shiga M, Inoue MS, Tsuji M, Shin I, Hirata Y, Ohyama K, Moriyama K.: Case report of de novo dup (18p)/del (18q) and r (18) mosaicism. *J Hum Genet.* 53: 941-946. 2008
- ## 2. 学会発表
- 1) 館野透, 渡会鳩子, 平石喜一郎, 関澤直子, 中野 妙, 谷 祐至, 神山隆治, 泉山 肇, 土井 賢, 吉本貴宣, 大山健一, 山田正三, 平田結喜緒. 下垂体ACTH産生腫瘍におけるソマトスタチンレセプター (sstr) サブタイプとドーパミンレセプター (D2R) の遺伝子発現の違い. 第81回日本内分泌学会学術総会抄録集 (2008.4 発表)
- 2) Tateno T, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T, Oyama K, Yamada S, Hirata Y.: Somatostatin receptor type 1-5 and dopamine receptor type2 expression in ACTH-secreting and nonfunctioning pituitary tumors. The Endocrine Society's 90<sup>th</sup> Annual Meeting ENDO08, San Francisco (2008.6 発表)
- 3) 谷 祐至, 加藤真子, 館野 透, 泉山 肇, 土井 賢, 大山健一, 山田正三, 七里真義, 平田結喜緒. ACTH産生下垂体腫瘍と非機能性腫瘍における細胞周期関連遺伝子発現の解析. 第19回日本間脳下垂体腫瘍学会 (2009.2 発表予定)
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

図1. CDK阻害因子p16<sup>INK4a</sup>と転写因子E2F1の遺伝子発現

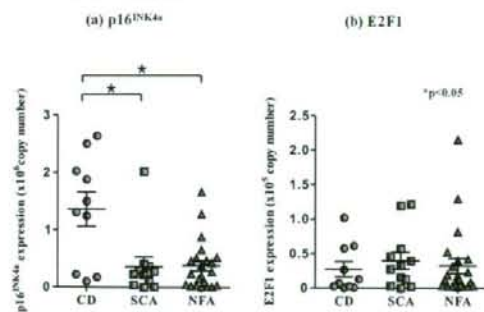


図4. BUB1, BUBR1と転写因子(ETS)の遺伝子発現

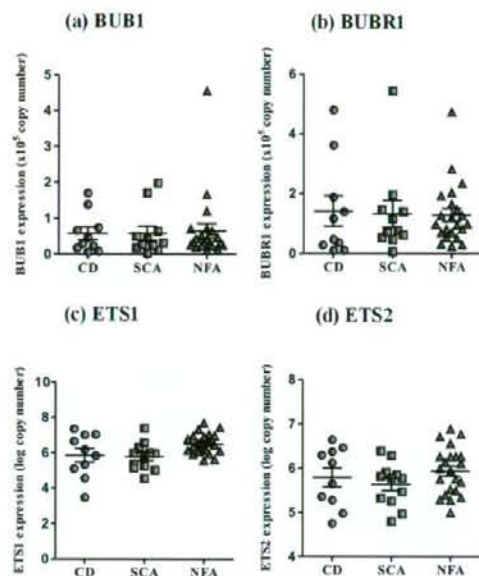


図2. cyclinの遺伝子発現

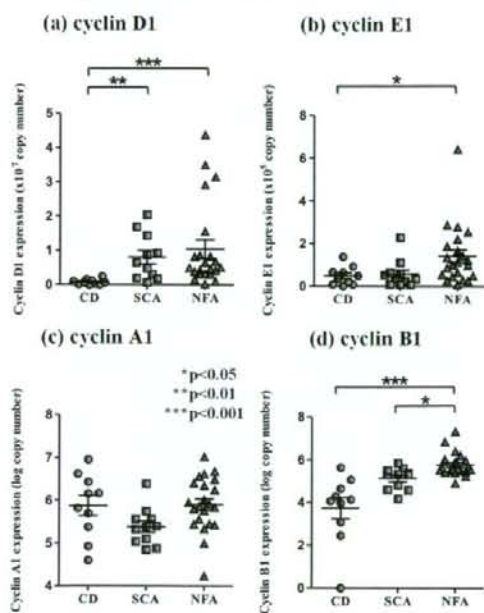


図5. 下垂体腫瘍増殖とp16<sup>INK4a</sup>/E2F/RB系

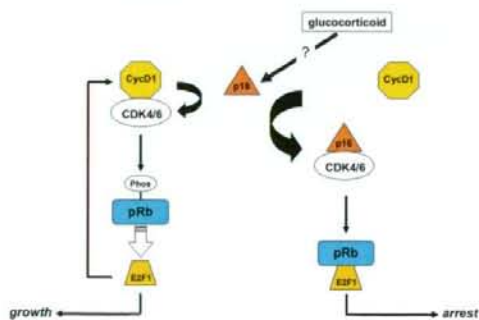
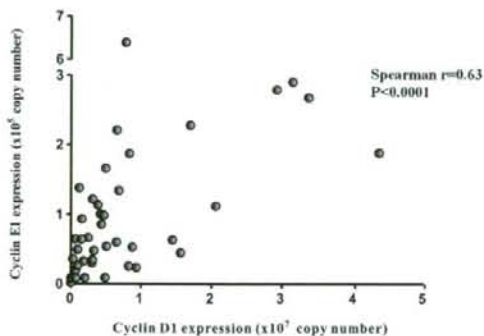


図3. cyclin D1, cyclinE1の遺伝子発現における相関





## ACTH産生およびプロラクチン産生下垂体異型腺腫の2例： 病態に関する考察

分担研究者	島津 章	(独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
研究協力者	白井 健	(独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
	成瀬 光栄	(独)国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
	革島 幸子	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	島津 智子	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	田上 哲也	(独)国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科
	佐野 壽昭	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学
	北条 雅人	京都大学医学部付属病院脳神経外科
	高橋 潤	京都大学医学部付属病院脳神経外科
	山田 正三	虎の門病院内分泌センター間脳下垂体外科
	大山 健一	虎の門病院内分泌センター間脳下垂体外科
	井下 尚子	虎の門病院病理部
	佐藤 健吾	横浜サイバーナイフセンター

**研究要旨：**WHO新分類(2004)において下垂体異型腺腫(atypical adenoma)は、高浸潤性、MIB-1係数3%以上、p53免疫染色陽性を示し、転移があれば下垂体癌と診断される。今回、2例の異型腺腫を経験し、その病態を解析した。

症例1、63歳女性。骨折、高血圧、低K血症、クッシング徴候があり、蝶形骨洞へ浸潤する大型腺腫を認めた。病理像で核分裂像、ACTH免疫染色陽性、MIB-1係数8%、p53免疫染色は約10%の細胞に陽性であった。クッシング病は術後早期に再燃した。腫瘍におけるp53遺伝子にL145Rのミスセンス変異を同定し、ヘテロ接合体喪失を世界初で証明した。

症例2、58歳女性。複視で発症し5年間のドパミン作動薬治療に抵抗性を示し、2回目の手術後、カベルゴリン増量によりPRL分泌促進・急速な腫瘍増大をきたした。減量およびサイバーナイフ照射後、PRL値の低下と腫瘍縮小を認めた。病理像で細胞異型、PRL免疫染色陽性、MIB-1係数は5-10%であった。細胞内情報伝達のスウィッチング機構の異常が示唆される。

### A. 研究目的

WHO新分類(2004)において、高浸潤性、MIB-1係数3%以上、p53免疫染色陽性を示す下垂体腺腫は異型腺腫(atypical adenoma)と分類されている。増殖能が高く、もし転移があれば下垂体癌と診断されることになる。

異型腺腫の位置づけはまだ十分に明らかでない。今回、ACTH産生およびPRL産生の2例の異型腺腫を経験し、その病態を解析した。

### B. 研究方法

症例1、クッシング病を呈し、画像上蝶形

骨洞への浸潤を認め、病理検査にてMIB-1係数8%、p53免疫染色陽性細胞を認めたことから、下垂体異型腺腫と診断された(図1)。下垂体手術後、早期にクッシング病の再燃を認めた。この下垂体腫瘍組織においてP53遺伝子の検索およびヘミ接合性をイントロン1に存在するvariable number of tandem repeats (VNTR)部位を用いてPCR法にて解析した。

症例2は、58歳、女性。53歳時、複視で初発した下垂体腺腫(PRL値900ng/ml)に対し他院でTSS施行。術後よりプロモクリプチン(Br)治療(10~15mg/日)が開始され、血中PRL値は約2年間は50ng/ml前後で安定していた。その後治療にも関わらず、57歳200~300ng/mlまで上昇し、2006年1月(58歳)、左眼瞼下垂、眼球運動障害をきたし、病院を受診。左動眼神経の完全麻痺、血中PRL値503ng/ml、左海綿静脈洞内に残存腫瘍と出血後状態が認められた。CABが再導入され、左動眼神経減圧目的にTSSが施行された。術後PRL値は180ng/mlまで低下し、継続治療のため転院となった。左動眼神経麻痺、高血圧、脂質異常症、高尿酸血症を認めた。CAB2mg/週投与下でPRL値262ng/ml。徐々にCABを増量(2→3→4→6→8→9mg/週)したところ、277→349→420→566ng/ml、最終的に909ng/mlとなり、同時に海綿静脈洞側上方の残存腫瘍の急激な増大を伴った(図2)。CABを3mg/週に減量するとともに、残存腫瘍に対し辺縁照射線量で21Gyを照射した。3ヵ月後PRL値261ng/ml、12ヵ月後63ng/ml、21ヵ月後36ng/mlまで低下した(図3)。12ヵ月後のMRIで腫瘍の著明な縮小も観察された。LH、FSH値とIGF-1値は徐々に低下している。2回目の病理組織は免疫染色はPRLのみ陽性、MIB-1係数が5-10%と高くp53免疫染色で約25%の細胞が陽性であ

り、PRL産生異型腺腫と診断された。本例の再発時の腫瘍組織でドパミンD2受容体発現を半定量PCRにより検討した。

(倫理面への配慮)

手術組織標本を用いた病理検査および遺伝子検査について、患者から文書による同意を取得した。

### C. 研究結果

症例1の下垂体腫瘍組織においてP53遺伝子のミスセンス変異(L145R)を同定した(図4)。さらに同遺伝子のヘミ接合性をイントロン1に存在するvariable number of tandem repeats (VNTR)部位を用いてPCR法にて解析した結果、患者末梢血DNAを鋳型にすると2本のバンドが検出されたが(informative case)、腫瘍DNAを鋳型にするとバンドは1本しか検出されず(図5)、ヘテロ接合性の消失(LOH)が証明された。

症例2の下垂体腫瘍組織におけるドパミンD2受容体の発現量は、GAPDH補正で0.446であった。通常ドパミン感受性プロラクチノーマでは1以上であることから、D2受容体の発現低下が認められた。

### D. 考察

P53は重要な癌抑制遺伝子の一つであり、その生殖細胞変異はLi-Fraumeni症候群を呈するが、多くの非遺伝性の癌においても体細胞変異がその腫瘍化に深く関与している。P53遺伝子の変異によるp53蛋白の機能異常はしばしばp53蛋白の蓄積により免疫染色陽性となる。下垂体腫瘍におけるp53免疫染色性は浸潤能と一定の関連は認めるものの、P53遺伝子変異を同定した報告はこれまでなかった。ごく最近下垂体癌の2症例でP53遺伝子変異が報告されたが、その変異はヘテロ



接合性とされている。今回検討した症例1では、p53遺伝子変異とそのヘテロ接合性の消失を世界で初めて証明できた。

症例2は、複視で発症し、5年間のドパミン作動薬治療に抵抗性を示し、2回目のTSS後、増量したCABにもかかわらずPRL分泌は抑制されず、逆にPRL分泌促進・腫瘍増大をきたしたと考えられる点、CAB減量とサイバーナイフ照射後速やかにPRL値の低下と腫瘍縮小を認めた点が特異的であった。細胞内機構としてドパミンD2受容体と共役するGTP結合蛋白質の変化やドパミン受容体以外の受容体(セロトニン2B受容体など)を介する可能性などが考えられるが、今後の検討課題である。通常、放射線療法は効果発現に長期間を要するが、症例2では比較的短期間に腫瘍縮小とともにPRL値の著明な減少が観察された。異型腺腫に対する放射線感受性のまとまった報告はないが、MIB-1係数が高く、増殖能に富んでいる腫瘍であったことが迅速な効果が得られた一因と考えられた。

## E. 結論

下垂体異型腺腫の2例を報告し、ACTH産生の1例ではp53遺伝子のミスセンス変異とそのヘテロ接合性の消失を証明した。PRL産生の1例ではドパミン抵抗性を示したが、ドパミンD2受容体の発現低下と放射線治療に対する迅速な臨床効果が得られた。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kawashima ST, Usui T, Sano T, Iogawa H,

Hagiwara H, Tamanaha T, Tagami T, Naruse M, Hojo M, Takahashi JA, Shimatsu A.: P53 gene mutation in an atypical corticotroph adenoma with Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2008 (E-Pub)

## 2. 学会発表

- 1) 島津智子, 他: サイバーナイフが著効したドパミン作動薬抵抗性プロラクチン産生下垂体異型腺腫の1例. 第19回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京, 発表予定 2009年2月
- 2) Shimazu S, Shimatsu A, et al.: Prolactin (PRL)-secreting pituitary atypical adenoma: Cyber knife radiosurgery induced tumor shrinkage and normalization of PRL level. 米国内分泌学会2009, Washington DC, USA 発表予定 2009年6月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

図1. 症例1の病理所見

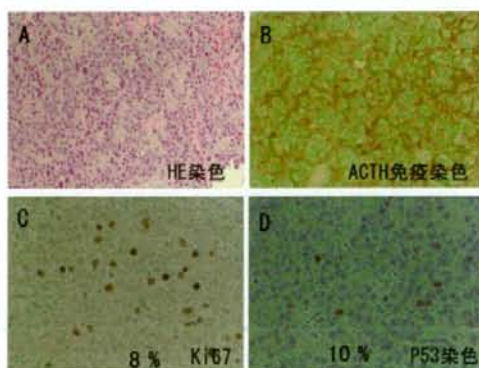




図2. 症例2の画像所見

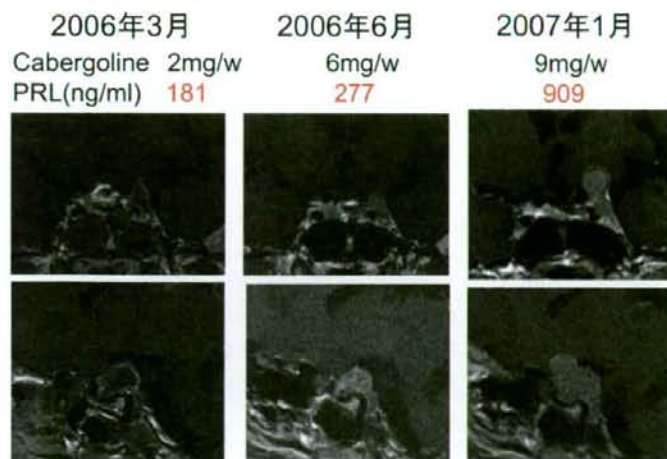


図3. 症例2の臨床経過

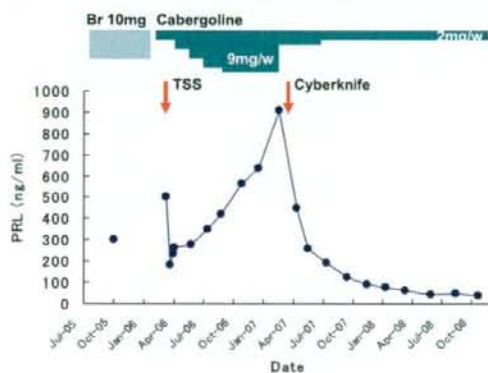


図4. Somatic mutation of P53

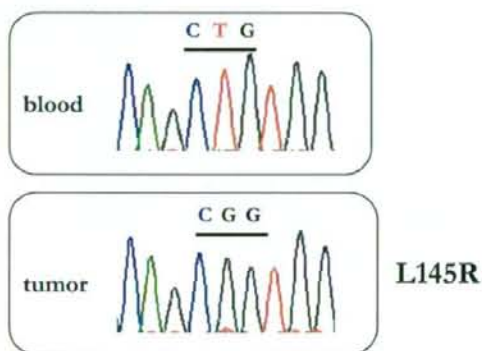
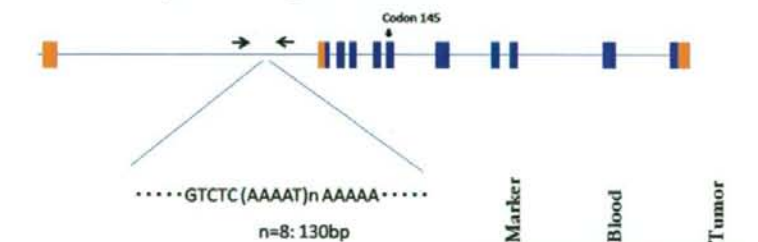


図5. LOH analysis of P53 gene



LOH analysis was performed by amplifying the highly polymorphic variable number of tandem repeats (VNTR) segment in intron 1 of the *P53* gene as described by Friedrich *et al.*



## 成長ホルモン産生腺腫におけるサイトケラチン染色パターンと臨床・病理像

分担研究者	有田 和徳	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科
	Yuriz Bakhtiar	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科
	平野 宏文	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科
	藤尾 信吾	鹿児島大学医歯学総合研究科脳神経外科
	富永 篤	広島大学医歯学総合研究科脳神経外科学
	栗栖 薫	広島大学医歯学総合研究科脳神経外科学
分担研究者	高野 幸路	東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科
	高野 順子	東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科

**研究要旨:** 成長ホルモン産生腺腫(GHoma)におけるサイトケラチン染色パターンと臨床・病理像との相関を検討した。対象はGHoma 141例。CAM5.2抗体を用いたサイトケラチン染色パターンは、sparsely granulated adenomaに相当するdot pattern (DP) 30例(21.3%)、densely granulated adenomaに相当するperinuclear pattern (PP) 83例(58.9%)、両者が混在するmixed pattern (MP) 28例(19.9%)であった。腫瘍径はDPが有意に大きかった。TRHやLHRHテストに対する奇異反応はDPで有意に少なかった。E-cadherinに対する細胞膜の染色性はDPで有意に弱かった。その他、PPに比較してDPではOcreotideに対する反応性が低い傾向、プロラクチン陽性率が低い傾向などが認められた。Gs蛋白の遺伝子変異については43例で検討した。GS蛋白の遺伝子変異(Arg201 or Gln227)は25例(58.1%)で認められた。GS蛋白の遺伝子変異はD型で少ない傾向であった(P=0.083)。サイトケラチン染色パターンに反映されるGHomaの2群(sparsely granulated adenoma & densely granulated adenoma)は臨床像、Gs蛋白の遺伝子異常の出現頻度、病理像、ホルモン産生性、負荷試験に対する反応性においても対照的な存在である。

### A. 研究目的

成長ホルモン産生下垂体腺腫は、電顕所見によってdensely granulated cell adenomaとsparsely granulated cell adenomaの2群に大別される。この2群は、サイトケラチン免疫染色によっても識別が可能で、densely granulated cell adenomaはサイトケラチン免疫染色上perinuclear pattern (PN)を呈し、sparsely granulated cell adenomaはサイトケラチン免疫染色上dot pattern (DP)を呈する。

実際には両者の移行型であるmixed pattern (MP)を含めた3群が存在することになる。この両群に、臨床像、ホルモン動態、他の病理所見上、どのような違いがあるのかはまだ明瞭にはなっていない。また、この2群と最近明らかになってきたGH受容体(GHR)遺伝子異常やGsタンパク(Gsp)遺伝子異常との関係も不明である。このような問題を明らかにするために下記の研究を行った。

## B. 研究方法

対象は鹿児島大学脳神経外科と広島大学脳神経外科で摘出された成長ホルモン産生腺腫141例。男性64例女性77例、患者の平均年齢は48.9±13.5(SD)歳であった。この141例中、CAM5.2によるサイトケラチン染色パターンはDP: 30例(21.3%)、PP: 83例(58.9%)、MP: 28例(19.9%)であった。

これらの腫瘍組織を対象として

- 1) 腫瘍細胞における下垂体ホルモン(GH, PRL, TSH)、Ki-67、E-cadherinの発現をABC法で免疫組織学的に検討した。
- 2) また、CD-34陽性管腔の頻度をカウントした。
- 3) 術前GH値、腫瘍径、腫瘍体積、腫瘍の周囲組織への浸潤の有無、腫瘍のGH producing index(術前GH値/腫瘍体積)を求めた。
- 4) 手術前のTRH負荷およびLHRH負荷試験は128例で施行した。
- 5) 手術前のOctreotide試験は39例で施行した。
- 6) 43例に関しては、GHR、Gsp蛋白の遺伝子変異の有無を検討した。

## C. 研究結果

- 1) 3群(DP, PP, MP)間の比較においてDP群は腫瘍径と腫瘍体積において有意に他の2群に比較して大きかった( $p<0.05$ )(表1)。
- 2) 2群(DP vs non-DP(PP+MP))間の比較においてもDP群は腫瘍径と腫瘍体積において有意に他の2群に比較して大きかった( $p<0.01$ )。また、DPは若年者に多い傾向にあった( $p=0.098$ )(table 2)。
- 3) 腫瘍の浸潤性は3群間、2群間で差はなかった。
- 4) TRH負荷やLHRH負荷に対するGHの異常反応例はDP群で有意に多かった

( $P<0.05$ )(表2)。

- 5) 手術前のOctreotide負荷試験は全体で39例に施行された。このうちOctreotide投与後のGH底値が前置の10%以下となり、Octreotide反応良好例と判断されたものは13例であったが、反応良好例はnon-DP群(PP並びにMP)で有意に多かった( $p<0.05$ )。
- 6) CD-34陽性管腔の数は3群間、2群間で差はなかった。
- 7) 胞間接着や細胞内骨格に関係する蛋白であるE-cadherinの出現はDP群では有意に乏しかった( $P<0.01$ )。
- 8) Mib-1 indexは3群間、2群間で差はなかった。
- 9) 遺伝子変異を検討した43例中、GH受容体蛋白の異常は1例も認められなかった。
- 10) 遺伝子変異を検討した43例中、Gsp変異は25例(58.1%)でWild typeは18例(41.9%)であった。
- 11) Arg201(C>T)CysなどのGsp遺伝子変異はDP群で38.5%、non-DP群で66.7%に認められ、non-DP群で頻発する傾向にあった( $p=0.083$ )(表3)。
- 12) Gsp遺伝子変異群25例では、Wild type群18例に比較して腫瘍径が有意に小さく、GH producing indexとPRL staining indexが有意に高かった( $p<0.05$ )。
- 13) Gsp遺伝子変異群25例では、Wild type群に比較してTRH負荷試験に対する異常反応の出現率が有意に高く( $p<0.01$ )、LHRHに対する異常反応は少ない傾向であった(表4)。

## D. 考察

自験の成長ホルモン産生腺腫におけるサイトケラチン染色性と臨床・病理像を要約すると表5の結果であった。この結果から、



サイトケラチン染色パターンに反映される GHoma の 2 群 (sparsely granulated adenoma & densely granulated adenoma) は、臨床像、病理像、ホルモン産生性、負荷試験に対する反応性においても、対照的な存在であることが示された。

従来から DP (sparsely granulated adenoma) と PP (densely granulated adenoma) ではその臨床・病理像に差があることが示唆されている。<sup>2,3,5,6)</sup> 最近 Obari A. らは、sparsely granulated adenoma は densely granulated adenoma に比較して、若年者に多い、大型腺腫 (macroadenoma) が多い、浸潤性腫瘍が多い、成長ホルモン、 $\beta$ -TSH、 $\alpha$ -サブユニット、E-カドヘリン、 $\beta$ -カテニンにそまり難いなどの特徴を有していることを報告している<sup>4)</sup>。これらの項目に関しては自験例での検討でも Obari A. らの報告とほぼ同様の結果であった。自験例では、これらの項目の他、DP (sparsely granulated adenoma) では、TRH-t や LHRH-t に対する異常反応が少ない、Octreotide に対する低下反応が乏しい、成長ホルモン分泌能 (GH producing index) が低いなどの特徴が認められた。

Gsp mutation は、GHoma の 50% 前後に認められることが報告されており、Gsp mutation 陽性腫瘍は TRH に対する異常反応が多い、LHRH に対する異常反応が少ない<sup>7)</sup>、Octreotide に対する低下反応が強い<sup>1)</sup> などの特徴があることが知られている。自験例では Gsp mutation は約 60% に認められ、Gsp mutation は非 DP に多い傾向であった ( $p=0.083$ )。Gsp mutation 群では、Wild type 群に比較して TRH 負荷試験に対する異常反応の出現率が有意に高く ( $p<0.01$ )、LHRH に対する異常反応は少ない傾向であった。

## E. 結論

サイトケラチン染色パターンと Gsp 遺伝子異常の発現の有無には相関が伺われる。またサイトケラチン染色パターンといくつかの臨床・病理所見の間には明瞭な相関が認められる。今後、成長ホルモンにおける腫瘍発生機序とその臨床・病理学的な発現を結ぶメカニズムについてさらに検討が必要である。

## F. 参考文献

- 1) Barlier A, et al.: Pronostic and therapeutic consequences of Gs alpha mutations in somatotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1604-1610, 1998
- 2) Buchfelder M, et al.: Clinical correlates in acromegalic patient with pituitary tumors expressing GSP Oncogenes. *Pituitary* 1: 181-185, 1999
- 3) Nishioka H, et al.: Fibrous bodies are associated with lower GH production and decrease expression of E-cadherin in GH-producing pituitary adenomas; *Clinical Endocrinology* 59: 769-72, 2003.
- 4) Obari A, et al.: Clinicopathological features of growth hormone producing adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including transitional form. *Endocrine Pathology* 19: 82-91; 2008.
- 5) Sano T, et al.: Cytokeratin distribution and functional properties of growth hormone-producing pituitary adenomas. *Endocrinol Pathol* 5: 107-13, 1994
- 6) Sano T, et al: Down regulation of E-cadherin and catenin in human pituitary growth hormone-producing adenoma. *Front Horm Res* 32: 127-32, 2004

7) Takano JY, et al. : Does the prevalence of gsp mutations in GH-secreting pituitary adenomas differ geographically or racially? Prevalence of gsp mutations in Japanese patients revisited. Clin Endocrinol (Oxf)

64: 91-96, 2006

G. 健康危険情報

なし

表1. サイトケラチン染色パターンと臨床像

A. 3群(DP, PP, MP)間の比較

Cytokeratin Pattern	Age	Diameter (mm)	Volume (cm <sup>3</sup> )	GH level	GH producing Index
Dot Pattern (30)	45 ± 16.07	23.5 ± 11.5	11.7 ± 18.3	115.7 ± 326.9	17.3 ± 22.2
Perinuclear Pattern (83)	50.6 ± 12.5	17.6 ± 8.9	5.4 ± 11.04	46.2 ± 130.5	23.1 ± 39.2
Mix Pattern (28)	48.7 ± 12.9	16.8 ± 8.2	4.6 ± 10.5	51.5 ± 65.8	23.8 ± 39.4
p (Kruskal Wallis test)	0.228	0.02	0.021	0.249	0.255

B. 2群間(DP vs non-DP(MP+PP))の比較

Cytokeratin Pattern	Age	Diameter (mm)	Volume (cm <sup>3</sup> )	GH level	GH producing Index
Dot Pattern (30)	45 ± 16.07	23.5 ± 11.5	11.7 ± 18.3	115.7 ± 326.9	17.3 ± 22.2
Non Dot pattern (111)	50.1 ± 12.6	17.4 ± 8.7	5.2 ± 10.8	47.5 ± 117.3	23.2 ± 39.1
p (Mann Whitney test)	0.098	0.006	0.006	0.184	0.145

表2. サイトケラチンパターンとTRH-t, LHRH-tに対する反応性

Cytokeratin Pattern	TRH test		Cytokeratin Pattern	LHRH test	
	Abnormal	Normal		Abnormal	Normal
Dot Pattern (27)	14(51.9%)	13(48.1%)	Dot Pattern (27)	1(3.7%)	26(96.3%)
Non Dot Pattern (101)	82(81.2%)	19(18.8%)	Non Dot Pattern (101)	20(19.8%)	81(80.2%)
P (Fisher's Exact Test)	0.003		P (Fisher's Exact Test)	0.034	

表3. サイトケラチン染色パターンとGsp遺伝子異常

A. 3群(DP, PP, MP)間の比較

Cytokeratin Pattern	Cell type for Gsp mutation	
	Mutation	Wild type
Dot Pattern (13)	5 (38.5%)	8 (61.5%)
Perinuclear Pattern (24)	15 (62.5%)	9 (37.5%)
Mix Pattern (6)	5 (83.3%)	1 (16.7%)
P (Contingency C)	0.148	

B. 2群間(DP vs non-DP(MP+PP))の比較

Cytokeratin Pattern	Cell type for Gsp mutation	
	Mutation	Wild type
Dot Pattern (13)	5 (38.5%)	8 (61.5%)
Non Dot Pattern (30)	20 (66.7%)	10 (33.5%)
P (Fisher's Exact Test)	0.083	

表4. サイトケラチン染色パターンとGsp遺伝子異常

Cell type for Gsp mutation	TRH test		Cell type for Gsp mutation	LHRH test	
	Abnormal	Normal		Abnormal	Normal
Mutation (25)	25(100%)	0(0%)	Mutation (25)	2(8%)	23(92%)
Wild Type (18)	9(50%)	9(50%)	Wild Type (18)	5(27.8%)	13(72.2%)
P (Fisher's Exact Test)	< 0.01		P (Fisher's Exact Test)	0.095	

表5. 成長ホルモン産生腺腫におけるサイトケラチン染色パターンと臨床・病理像  
— 結果の要約 —

	Dot pattern (Sparsely granulated)		Peri-nuclear pattern (Densely granulated)
GSP mutation	↓	(0.05<P<0.1)	↑
Abnormal response to TRH	↓	(P<0.05)	↑
Good response to Octreotide	↓	(P<0.05)	↑
E-cadherin expression	↓	(P<0.05)	↑
PRL staining	↓	(0.05<P<0.1)	↑
GH producing ability	↓	(P<0.05)	↑
Tumor volume	↑	(P<0.05)	↓
Propensity to young	↑	(0.05<P<0.1)	↓



## 下垂体機能障害における代謝異常・メタボリックシンドロームの発症機序 —成長ホルモンの糖質コルチコイド代謝に対する作用を中心として—

分担研究者	大関 武彦	浜松医科大学小児科
	中川 祐一	浜松医科大学小児科
	山口 理恵	浜松医科大学小児科
	齋 秀二	浜松医科大学小児科
	佐野伸一郎	浜松医科大学小児科
	佐竹栄一郎	浜松医科大学小児科
	永田 絵子	浜松医科大学小児科
	中西 俊樹	浜松医科大学小児科
	松下 理恵	浜松医科大学小児科

**研究要旨:** 成長ホルモン分泌不全と代謝異常の関連を明らかにする目的で、肝細胞において糖質コルチコイド代謝に対する成長ホルモンの作用を検討した。肝細胞(HepG2 cell)において成長ホルモン、IGF-IおよびH6PDHを添加し11 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素1型(11HSD1)のプロモーター活性を測定した。成長ホルモンないしIGF-I添加により11HSD1プロモーター活性は有意に減少した。生理的と考えられる濃度でもその反応は見られ、用量依存性も確認された。H6PDHによっても11HSD1プロモーター活性は低下したが濃度依存性は認められなかった。成長ホルモンはIGF-Iを介したまたは直接的に肝での11HSD1プロモーター活性を低下させることが示された。成長ホルモン欠乏は11HSD1を介する活性型の糖質コルチコイドの低下が生じないことにより、メタボリックシンドロームなどを生じやすいことが示唆される。

### A. 研究目的

間脳下垂体は多くのホルモン分泌能を有し、その異常は多様な内分泌疾患としての症状を呈する。現代世界における中心的な死亡原因となっている冠動脈疾患、脳血管障害などの動脈硬化性疾患においても、下垂体機能の変動が発症に関与しているとの報告が認められる。成人における成長ホルモン分泌不全症に対する成長ホルモン補償療法が我が国でも広く行われつつあるが、これは身長増加のためではなく、むしろ代謝異常の修正や、QOLそして生命予後の改善を目的としている。これについてのエビデンスは提示されて

いるが、未だ必ずしも十分ではない。血管病変は徐々に進行することから、その評価には長期間を要する。

メタボリックシンドロームは動脈硬化と深くかかわっており、内臓肥満、アディポサイトカイン、インスリン抵抗性などが発症に関与するとされている。糖質コルチコイドの過剰はクッシング症候群として知られているが、これはメタボリックシンドロームと類似した徴候を示す。しかしながら血中コルチゾール濃度は上昇していないため、組織中濃度の変動に興味を持たれる。これまで我々もこの系について検討を続けてきた。

今回の検討では成長ホルモンが糖質コルチコイド代謝酵素である11 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素1型(11 $\beta$ HSD1)に、どのように作用することを明らかとすることを目的とし以下の検討を行った。

## B. 研究方法

グルココルチコイドの主要な標的器官であるHepG2細胞(ヒト肝細胞癌細胞; Riken BRC Cell Bank)を用いて研究を行った。DMEM(Dulbecco's modification of Eagle's medium)により培養し、その後11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1(11HSD1)のプロモーター-pr11 $\beta$ 1(-1799/+49)-ルシフェラーゼ遺伝子(psVOL)をトランスフェクトした。成長ホルモンまたはIGF-Iを10ng/ml-2000ng/mlの濃度で添加し24時間後に11HSD1プロモーター活性に対する影響を解析するためにluciferase/beta-galactosidase活性を測定した。成長ホルモン添加後にはIGF-I mRNAの発現量を測定した。

NADPHの産生に關与し11HSD1の酵素活性に影響をあたえるH6PDHに対するGHの作用についても解析した。

## C. 研究結果

成長ホルモンを10, 100, 500, 1000, 2000 ng/mlの各濃度でHepG2細胞を24時間インキュベートすると、11HSD1のプロモーター活性は濃度依存性に減少した。生理的濃度と考えられる10 ng/mlにおいても対照と比較して統計学的な有意差( $p < 0.0001$ )が見られた(図1)。

IGF-I mRNAは成長ホルモン濃度の増加とともに発現が高まった(図2)。10ng/mlでは $p = 0.056$ であったが、100ng/ml以上では統計学的な有意差( $p < 0.05$ )をもって上昇して

いた。

IGF-Iを10, 100, 500, 1000, 2000 ng/mlでインキュベートすると、用量依存的に11HSD1 mRNAのプロモーター活性が減少した。10 ng/mlにおいても有意差( $p < 0.05$ )が認められた(図3)。

この11HSD1の反応に關与するNADPHを産生させるH6PDHについて検討した。成長ホルモン10-2000 ng/mlでH6PDH mRNAは有意に低下した。しかしながら濃度依存性は認められなかった(図4)。

## D. 考察

成長ホルモンの身長増加作用は広く知られ、間脳下垂体機能障害の小児における中心的課題としてあげられている。これに加え成長ホルモンの成人期における役割が注目されるようになった。これは動脈硬化やQOL、そして生命予後などとの関連が考えられ、身長増加と比べ勝るとも劣らない重要なテーマである。小児期のメタボリックシンドローム、動脈硬化の存在を示すエビデンスが集積されるなかで、成長ホルモンの代謝系や血管系に与える影響は成人のみならず小児においても興味ある問題であり、特に動脈硬化の簡便で的確な評価法の検討が進行している。

糖質コルチコイド代謝酵素である11HSDには1型、2型の2種の存在が知られ、我々はこれについて研究を続けてきた(1-10)。11HSD2は活性型の糖質コルチコイドであるコルチゾールを不活性型のコルチゾンへ転換する反応を触媒する。多くの臓器に分布しているが、腎の鉱質コルチコイド受容体部分では糖質コルチコイドによる受容体への結合、それによってもたらされる血圧の上昇を防いでいる。胎盤においては母体の糖質コルチコイドの変動から胎児を防御していると考えら



れる(3、4、8、10)。11HSD2系の破綻は血圧の上昇や、生活習慣病の進行と関連している可能性が指摘され、メタボリックシンドロームの要因の一つとしてあげられている。我々もインスリンの枯渇した糖尿病状態、胎盤における11HSD2阻害と低出生体重、そして胎児の各臓器などにおける動態を検討し報告してきた。

11HSD1は双方向性の酵素であるが、多くはコルチゾンからコルチゾールを産生する反応が優位であり、活性型コルチゾールを増加する酵素としての性質を有しているといえよう。Cushing症候群は中心性肥満と称される腹部の脂肪沈着を示し、これに加え血糖値や血圧の上昇、血中脂質異常などを伴うが、これらはメタボリックシンドロームに認められる症状と酷似している。しかしながら決定的な相違は血中コルチゾールの動態であり、メタボリックシンドロームではCushing症候群にみられる高コルチゾール血症は確認されていない。

糖質コルチコイドの役割を示唆する結果として、組織中の濃度の変動の可能性があげられている。11HSD1は肝や脂肪組織などにも発現していることが知られ、これが代謝系や循環系の病変と関連することが考えられている。

成長ホルモンは抗動脈硬化作用があるとの指摘がなされている。しかしながら動脈硬化の形成には長期間を要することから、ヒトにおける詳細な報告は必ずしも十分ではない。成長ホルモンは貯蔵脂質を動員し血中へ遊離脂肪酸として放出する作用があることは、脂質代謝からは望ましいことであるといえる。糖代謝の面からは抗インスリン作用と称される血糖上昇作用を示し、糖尿病の促進因子になる可能性を有している。

総合的に見た場合に成人の成長ホルモン分泌不全症に対する成長ホルモン療法は、代謝上からはヒトにとって望ましいとされる。動脈硬化と関連する肥満に対して、成長ホルモンの投与が有効であったとの論文も見られる。しかしながら成長ホルモンの多彩な作用のうち、どれがどのような機序で作用するかについては、必ずしも明確であるとはいえない。成長ホルモンが局所における糖質コルチコイド代謝にかかわっているとすれば、それが動脈硬化抑制的に作用している系の一つである可能性が考えられよう。今回の検討は諸種の糖脂質代謝の反応の場である肝細胞で検討したが、脂肪細胞にも11HSD1の存在が確認されており、今後は脂肪組織における検討もより興味深い。

その理由として動脈硬化と深く関連するメタボリックシンドロームにおいては腹部肥満、すなわち内臓脂肪の増加を本質的な要件として含んでいる。すなわち内臓脂肪において産生されるアディポサイトカイン(アディポカイン)の動態がその進行に関与していると考えられ、PPAR $\gamma$ を始めとする受容体を有し、11HSDの存在とその役割にも興味を持たれている。活性型の糖質コルチコイドは各種のアディポサイトカインとクロストークしている可能性も考えられ、今後のより詳細な検討が待たれよう。11HSDの調節系についても研究すべき点が多く残されている。11HSD2においては出生前の遺伝子変異(AMEなど)やエピジェネティックと考えられる機序により、胎盤や腎尿細管におけるこの酵素系が異常を示すことが報告されている。胎盤機能、胎児栄養、そして糖尿病などがこの系に影響する可能性があることが示されている。

我々は糖質コルチコイド自体が11HSD1ブ