

8. 原発性アルドステロン症の全国調査と肥満合併アルドステロン症患者の検討

○田村尚久¹、曾根正勝¹、園山拓洋¹、小山田尚史¹、田浦大輔¹、犬塚 恵¹、上嶋健治²、保野慎治²、中尾一和^{1,2}

京大大学 1) 大学院医学研究科内分泌代謝内科、2) EBM 研究センター

11:35~11:45 挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課

11:45~11:55 事務連絡

11:55~13:00 昼食

13:00~13:30 D. 副腎腫瘍

座長：上芝 元（東邦大学医学部）

9. 副腎皮質癌診断における PET の有用性と問題点

○佐藤文俊¹、森本 玲¹、工藤正孝¹、松田 謙¹、村上 治¹、高橋昭喜²、笹野公伸³、伊藤貞嘉¹
東北大学病院 1) 腎高血圧内分泌科、2) 放射線部、3) 病理部

10. 本邦における副腎癌の疫学的検討

○上芝 元¹、一城貴政¹、鈴木 滋²、向井徳男²、藤枝憲二²

1) 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科、2) 旭川医科大学小児科

13:30~14:30 E. 副腎酵素欠損症・副腎低形成症

座長：柳瀬 敏彦（九州大学大学院医学研究院）

11. 非古典的 StAR 欠損症の男子 4 例の遺伝学的、内分泌学的検討

○勝又規行¹、中井昭夫²、長谷川奉延³、柴田洋孝⁴

1) 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部、2) 福井大学医学部小児科、
3) 慶應義塾大学医学部小児科、4) 同腎臓内分泌代謝内科

12. ヒト Adrenocortical Dysplasia (ACD) 遺伝子は副腎疾患の成因か

○田島敏広

北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学講座小児科学分野

13. DAX-1 相互作用因子の探索

○向井徳男、鈴木 滋、中村英記、藤枝憲二

旭川医科大学小児科

14. AGA (appropriate for gestational age) および SGA (small for gestational age) の
新生児早期副腎ステロイド分泌-在胎週数別評価-

○本間桂子¹、小山雄平²、三輪雅之³、池田一成³、長谷川奉延³

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、2) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学、3) 同小児科

14:30~15:30 F. 副腎の発生・分化・再生

座長：諸橋 憲一郎（九州大学大学院医学研究院）

15. 胎仔副腎皮質から成獣副腎皮質への分化転換

○諸橋憲一郎

九州大学大学院医学研究院

16. ヒト副腎網状層の発育についての形態学的および免疫組織学的検討

○赤平純一、恵小剛、笹野公伸

東北大学大学院医学系研究科病理診断学

17. Ad4BP/SF-1 遺伝子のメチル化制御

○田中智子¹、柳瀬敏彦¹、白水久男¹、名和田新²、高柳涼一¹

1) 九州大学大学院病態制御内科、2) 福岡県立大学

18. 間葉系幹細胞のステロイドホルモン産生細胞分化における LRH-1 の役割

○矢澤隆志、宮本 薫

福井大学医学部分子生体情報学

15:30~15:40 閉会の挨拶

研究代表者：藤枝 憲二（旭川医科大学小児科）

1. グルココルチコイドレセプター(GR)による炎症制御メカニズム解析

○北川 浩史¹, 加藤 茂明^{1,2}

1) 東京大学分子細胞生物学研究所核内情報、2) ERATO・JST

グルココルチコイドレセプター(GR)は副腎皮質ステロイドをリガンドとして、エネルギー代謝や、炎症応答を制御する核内受容体である。その主な抗炎症メカニズムは転写因子 AP-1 や NF- κ B のリガンド依存性の転写抑制であることが知られているが、その制御メカニズムの理解には未だにコンセンサスが得られていない。そこで我々は生化学的手法を用いてその転写制御に関わる因子を同定し、新しい炎症疾患治療法発見の糸口にしたいと考えている。

マクロファージ内では GR はその転写抑制メカニズムを介して、サイトカイン分泌を抑制し、炎症制御の一翼を担っていると考えられる。そこで我々はマクロファージ由来の Raw 264.7 細胞の大量培養系を用いて、炎症刺激存在下における様々な転写制御メカニズムを想定して、細胞質内、核内両方における GR 結合因子の同定を開始した。GR にはリガンド依存性、細胞内シグナル依存性の様々な修飾がなされている。このような修飾の関与も含めての解析を行うため、われわれは GR 抗体カラムを作成し、修飾された細胞内 GR に結合する因子の同定、解析を行うことにした。現在精製した候補因子のさらなる RNAi screening により、いくつかの因子が、GR 蛋白や、標的転写因子の安定化などを介して核内での転写活性化、抑制化を制御していることが明らかになりつつある。

本年度の発表ではこのような解析アプローチの途中経過を報告する。

2. グルココルチコイド(GC)応答性遺伝子発現の HEXIM1 による組織特異的制御機構

清水宣明、吉川賢忠、森本幾夫、○田中廣壽

東京大学医科学研究所先端医療研究センター 免疫病態分野、同附属病院アレルギー免疫科

哺乳類細胞に普遍的に発現している Na⁺-K⁺ATPase α 1 や α ENac は、コルチステロイド、カリウム、甲状腺ホルモンなどによる mRNA 発現調節をうけて細胞内外の適切な電解質濃度勾配の維持に重要な役割を果たしている。また特に腎においてはコルチステロイドの電解質貯留作用のエフェクター分子として機能し、ホルモンシグナルを介した全身の電解質バランスの精緻な調節に寄与している。一方、肝におけるこれら遺伝子の mRNA 発現はコルチステロイドへの応答性を特異的に欠く。かかるコルチステロイドによる遺伝子発現制御の組織特異性を決定する分子機構の全貌は明らかでない。我々は、GC レセプター(GR)と直接結合して GR 標的遺伝子の mRNA 発現を抑制する核タンパク質 HEXIM1 の発現が、マウス腎やヒト腎由来 293 細胞に比べてマウス肝やヒト肝由来 HepG2 細胞に多いことに着目し、GC/GR 依存的な mRNA 発現における内在性 HEXIM1 の役割を解析した。HepG2 細胞において GR の過剰発現は Na⁺-K⁺ATPase α 1 および α ENac mRNA 発現の GC 応答性を惹起すること、また内在性 HEXIM1 のノックダウンも同様の効果を示すことから、これら GR 標的遺伝子 mRNA 発現の GC 応答性制御に、HEXIM1 と GR の発現量バランスが重要であることが示された。さらにこれと同時に、HepG2 では観察されなかった Na⁺-K⁺ATPase α 1 プロモーター上への GR および RNA ポリメラーゼ II の GC 依存的リクルートメントが、HEXIM1 ノックダウンにより惹起されることも示された。以上より HEXIM1 は転写装置のプロモーター上への集合を阻害して、Na⁺-K⁺ATPase α 1 および α ENac など少なくとも一群の GC 応答性遺伝子の組織特異的な GC 感受性の決定に関わることが示された。

3. アルドステロン産生腺腫におけるトロンボスポンジン発現の検討

○稲葉 聡¹、藤井美紀¹、島山治彦²、宮森 勇¹

1) 福井大学医学部内科学3、2) 加藤医院内科

【背景】トロンボスポンジン (TSP) は細胞外マトリックスに沈着する細胞の接着や遊走、血管新生にかかわる糖蛋白質であり、そのアイソフォーム TSP1 は p53 の制御で腫瘍血管新生を抑制するなど腫瘍増殖抑制因子としても注目される。また TSP1 と TSP2 はウシ副腎に発現し、TSP2 は副腎細胞の球体化を促進することからも TSP による副腎皮質細胞の遊走、腫瘍形成への関与が想定される。

【目的】副腎皮質腫瘍患者の ACTH 分泌能を測定し、またアルドステロン産生腺腫 (APA) および非機能性腺腫 (NF) での TSP、ACTH 受容体発現を評価することで副腎腫瘍組織での ACTH による TSP の制御を確認、腫瘍形成への関与を検討した。

【方法】副腎腫瘍と診断された 8 症例 (APA5 例、NF3 例) の ACTH、副腎皮質ホルモン分泌能を評価、また摘出標本から TSP1、TSP2 および ACTH 受容体発現をノーザンブロッティング法にて確認した。

【結果】*in vivo* での ACTH 分泌能は APA、NF 群間に差は認めなかった。ヒト副腎組織で TSP1、TSP2 の発現が確認され、正常あるいは NF 組織と比べ APA 組織では TSP1 の減少と TSP2 の増加が優位であった。各々の組織での ACTH 受容体発現は正常副腎と比較して APA において高く、NF で低かった。さらに APA での ACTH 受容体発現は TSP1 と負の、TSP2 と正の高い相関が確認された。

【考察】一般に ACTH 依存性とされる APA では ACTH によって TSP1、TSP2 発現はそれぞれ抑制され、増加していると考えられ、それは個体の ACTH 分泌量ではなく ACTH 受容体発現量に依存するものと思われた。ACTH は副腎の発生段階で皮質の分化、増殖に関与すること、さらに TSP1 の腫瘍抑制作用などから TSP が ACTH 制御により APA 発生に関与している可能性が想定された。

4. 原発性アルドステロン症における副腎静脈サンプリング時のコルチゾール迅速測定の有効性

○米田 隆、武田仁勇

金沢大学大学院臓器機能制御学 (内分泌代謝内科)

【目的】原発性アルドステロン症 (PA) の診断、治療法の決定には副腎静脈サンプリング検査 (AVS) が必要不可欠であり、副腎静脈からの検体採取成功率を高めることが臨床重要である。副腎静脈からの検体採取成功の最終判断は副腎静脈のコルチゾール (F) 濃度により判定するが、この結果が得るのは AVS 施行後であり、失敗と判明した場合、再度 AVS をする必要がある。以上の点から少量の血液サンプルですぐに結果の得る F 迅速測定系の開発が臨床に極めて重要と考えられる。そこで我々は F 迅速測定キットを開発し AVS 時の F 迅速測定の有用性を検討した。

【対象と方法】当院で平成 18 年 4 月から平成 19 年 3 月までに PA と診断され AVS が行われた 46 例を対象とした。19 例は従来どおりの AVS を行い、採血部位の確認および透視化で行った (コントロール群)。27 例に AVS 時に F の迅速測定をし、そのデータをもとに AVS を終了した (迅速測定群)。最終的な AVS の成功の判定は検体の F を AVS 後に従来どおり ELISA で測定し、副腎静脈の F 濃度が下大静脈の濃度より高値 (2 倍以上) であれば成功と判定した。AVS の術者は当院の放射線科医 4 名で行い、同等の熟練度であり、両群での担当に偏りはなかった。

【結果】コントロール群では 19 例中 15 例が成功 (成功率 79%)、迅速測定群では 27 例中 25 例が成功であった (成功率 93%)。迅速測定群の失敗は副腎静脈の走行異常のため、カテーテルがどうしても副腎静脈を選択できないという理由によるものであった。全例を通して、迅速法による判定と AVS 後の ELISA による F 値の結果に相違は認めなかった。

【考察】AVS 時の F 迅速測定は副腎静脈からの検体採取成功率をあげ臨床的に有用であると考えられた。

5. 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血による副腎皮質疾患診断の試み

○大村昌夫¹、牧田幸三²、西川哲男³

横浜労災病院 1)健康診断部、3)内分泌代謝内科、2)東京北
社会保健病院放射線科

【緒言】副腎皮質疾患でのホルモン過剰産生部位診断法のゴールドスタンダードである副腎静脈採血は、左右各々の副腎からのホルモン過剰産生の有無の診断に有用であるが、両側副腎からのホルモン過剰産生例ではその原因が両側副腎過形成病変によるものか、両側副腎腫瘍性病変によるものかの鑑別は不可能であった。この問題を解決する目的で、今回我々は片側副腎内の複数箇所採血を行う超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血法(SS-ACTH-AVS)を開発したので報告する。

【方法】副腎静脈CT像は造影を行ない副腎静脈像を前部断で再構成した。SS-ACTH-AVSは先端両側径0.4mmの側孔を設けた2.2Frマイクロカテーテルを用いてACTH刺激後に左右副腎中心静脈よりさらにカテーテルを進めた複数箇所採血を行い、ACTH刺激後アルドステロン(A)濃度 $\geq 1400\text{ng/dl}$ をA過剰分泌、対側副腎コルチゾール(F)濃度 $\leq 400\mu\text{g/dl}$ をF過剰分泌の診断基準とした。

【結果】副腎静脈CTは、SS-ACTH-AVSの副腎内採血部位の決定に重要な情報を提供した。SS-ACTH-AVSを行うことで今まで困難であった両側副腎腺腫による原発性アルドステロン症と片側副腎腺腫によるサブクリニカルクッシング症候群の合併例や、片側副腎の非機能性腫瘍を合併した特発性アルドステロン症を診断することが可能となった。また副腎静脈内でのAとFの比は採血部位により大きく変動することも判明した。

【考案】副腎静脈CTとSS-ACTH-AVS併用により、副腎皮質機能的部位診断能を副腎内分枝レベルまで精緻化することで、今後外科治療における副腎切除範囲を縮小可能となることが期待される。

6. 原発性アルドステロン症のスクリーニング、確定診断、局在診断の現状と問題点

○柴田洋孝、栗原 勲、三石木綿子、本杉裕一郎、武田彩乃、伊藤 裕

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

原発性アルドステロン症(PA)の診療ガイドラインが日本内分泌学会および米国内分泌学会より発表された。いずれも、高血圧症全例またはPAの高リスク群を対象にして、アルドステロン/レニン比(ARR)高値によるスクリーニング、機能検査による確定診断、副腎静脈サンプリング(AVS)による局在診断の3段階よりなる。日本内分泌学会のガイドラインでは、確定診断において、立位フロセミド負荷試験、カプトプリル負荷試験、生理食塩水試験を採択し、具体的なカットオフ値を設定しているのに対して、米国内分泌学会のガイドラインでは、経口食塩負荷試験、カプトプリル負荷試験、フルドロコルチゾン抑制試験、生理食塩水試験を採択し、カットオフ値は異なっている。単一検査でのPAの確定診断は理論的にも不可能であり、総合的判断にゆだねられる。そして、局在診断で行うAVSでは、日本内分泌学会のガイドラインではACTH負荷後副腎静脈アルドステロン濃度またはアルドステロン/コルチゾール比を用いる方法の両者が示されたが、米国内分泌学会では後者のアルドステロン/コルチゾール比を用いる方法のみが示されている。当院の自験例を参照して現状と問題点を呈示したい。

7. 横浜と東京での二次性高血圧頻度調査とスクリーニング法の比較検討

○大村昌夫¹ 齊藤寿一² 西川哲男³

横浜労災病院 1)健康診断部、3)内分泌代謝内科、2)社会保険中央総合病院内科・糖尿病内分泌科

【緒言】横浜と東京で行なった二次性高血圧前向きスクリーニング検査について報告する。

【方法】横浜 1020 例、東京 415 例の初診無治療高血圧患者を対象にスクリーニング検査を行い二次性高血圧の頻度を調査した。

【結果】初診無治療高血圧患者に占める二次性高血圧の頻度は横浜で 9.1%、東京で 12.3%であり、1435 例全体では 10.0%であった。横浜では全例でコルチゾールとカテコールアミン測定を行なったが、東京では副腎腫瘍や肥満例に限定したため、横浜と比較して褐色細胞腫(Ph) 0.5%→0%、クッシング症候群(CS)は 2.1%→1.4%とその頻度が低下した。一方東京では原発性アルドステロン症(PA)スクリーニングのカットオフ値をアルドステロン 12.0ng/dl→10.0ng/dl、レニン活性 1.0ng/ml/h→1.2ng/ml/hへ拡大したため、PAの頻度は 6.0%→10.4%へと増加し、ROC 解析より PA のスクリーニングにアルドステロン-レニン活性比よりアルドステロン \geq 10.0ng/dlかつレニン活性 \leq 1.0ng/ml/h がカットオフ値として最適であることが判明した。また PA の二次スクリーニング検査として、横浜で採用したフロセミド-立位試験より東京で採用した ACTH 負荷試験が優れていることが判明した。【考案】初診高血圧の約 10 人に一人の原因となる二次性高血圧を発見するために、初診高血圧ではアルドステロン、レニン活性、コルチゾール、カテコールアミン測定による一次スクリーニング検査と ACTH 負荷試験を用いた PA の二次スクリーニング検査が有用であると考えられた。

8. 原発性アルドステロン症の全国調査と肥満合併アルドステロン症患者の検討

○田村尚久¹、曾根正勝¹、園山拓洋¹、小山田尚史¹、田浦大輔¹、犬塚 恵¹、上嶋健治²、保野慎治²、中尾一和^{1,2}

京都大学 1)大学院医学研究科内分泌代謝内科、2)EBM 研究センター

原発性アルドステロン症(PA)は従来、高血圧患者の 0.5%にも満たない稀少疾患と考えられて来たが、近年、病院を受診する高血圧患者を対象とした調査で、PA が高血圧患者の 5-10%を占めるという報告が、国内外から相次いでいる。PA の最も確実なスクリーニング法は血漿アルドステロン濃度と血漿レニン活性を測定することであるが、実地医家診療所で初診高血圧患者全例にホルモン検査を実施することには抵抗が強い。実地医家初診の段階でどこまでの検査を実施すべきかを考えるためには、実地医家初診高血圧患者における PA の頻度を明らかにすることが必要であり、全国調査を実施中である。登録症例数 1,000 例を目標にしているが、進行状況は必ずしも良くない。現在の問題点を整理し、今後の方向性について検討する。一方、近年、肥満を伴う PA 患者が増加しており、肥満者ではアルドステロンの自律性分泌が認められるとの報告が散見される。副腎静脈サンプリングで両側副腎からのアルドステロン過剰分泌が確認された肥満合併 PA 患者の病像を検討し、肥満関連高アルドステロン症の可能性について考察する。

9. 副腎皮質癌診断における PET の有用性と問題点

○佐藤文俊¹、森本玲¹、工藤正孝¹、松田謙¹、村上治¹、高橋昭喜²、笹野公伸³、伊藤貞嘉¹
東北大学病院 1) 腎高血圧内分泌科、2) 放射線部、3) 病理部

PET-CTの導入により、全身の癌検索、転移性腫瘍検索で新しい臨床形態を生じさせたが、また副腎腫瘍の悪性度診断ではきちんとしたデータベースはない。

今回、東北大学病院で肺癌、食道癌等の癌手術前後に発見された偶発副腎腫瘍、悪性を疑わせる副腎腫瘍、副腎に発生した悪性リンパ腫にPET-CTを施行し、その有用性を検討した。病理で確定した副腎皮質腺腫及び臨床で確定できる副腎皮質腺腫ではほとんどがSUVmaxは2~3の範囲であったが、一部高値を経験した。副腎癌ではSUVmaxが10を超えている。悪性リンパ腫では高値であった。詳細は本会で述べる。

10. 本邦における副腎癌の疫学的検討

○上芝 元¹、一城貴政¹、鈴木滋²、向井徳男²、藤枝憲二²
1) 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科、2) 旭川医科大学小児科

副腎癌は一般人口における発症率は10万人に3人と、非常にまれな疾患であり、本邦においてまとまった検討はなされていらない。さらに副腎癌は非常に予後が不良で、発見時には既に根治術が施行できないことも多く、また、腫瘍の産生するホルモンによる臨床症状の有無により、活性型、非活性型に大別されるが、両者ともに、診断には既に進行している例が多く、かつ有効な抗癌剤が少ないことから予後不良であると報告されている。今回、副腎偶発腫瘍の疫学調査(1999年から2003年の症例50例)から報告された副腎癌と、副腎癌の実診療患者の疫学調査(2002年から2006年の症例50例)とを比較検討した。平均年齢は副腎偶発腫瘍の疫学調査症例58.8歳、実診療患者の疫学調査症例54.2歳で、副腎偶発腫瘍によるものがやや年齢が高かった。しかし、性差は両調査ともになかった。平均腫瘍径は副腎偶発腫瘍の疫学調査症例8.3cm、実診療患者の疫学調査症例9.8cmで、実診療患者の疫学調査によるものが大きかった。ホルモン産生性では、血中DHEA-S高値症例は両調査ともに50~56%であった。実診療患者の疫学調査症例の発見の契機として、腹部症状の精査(34%)につぎ、無症状(偶発腫瘍)(24%)が2番目の原因としてあげられた。このことから副腎偶発腫瘍として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することの重要性が再認識された。

11. 非古典的先天性副腎リポイド過形成症の男子 4例の性腺機能の検討

○勝又規行¹、中井昭夫²、長谷川奉延³、柴田洋孝⁴

1)国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部、2)福井大学医学部小児科、3)慶應義塾大学医学部小児科、4)同腎臓内分泌代謝内科

2006年にBakerらは幼児期に発症する副腎不全と正常男性型外性器を呈する男児で、*STAR*遺伝子異常を同定し、非古典的先天性副腎リポイド過形成症として報告したが、二次性徴の発現、造精能などの性腺機能については明らかにされていない。そこで、非古典的先天性副腎リポイド過形成症の本邦男子4例で、性腺機能の検討をした。症例1は現在15歳の男子。生後6ヵ月から下痢、体重増加不良、全身皮膚色素沈着を認め、9ヵ月のとき副腎不全と診断。症例2は現在10歳の男子。症例1の弟で、双胎第2子。双胎第1子は正常。家族歴と症例2のみ皮膚色素沈着を認めたため、新生児期に精査され、副腎不全と診断。症例1、2ともに*STAR*遺伝子のR188C変異とQ258X変異の複合ヘテロ接合体。症例3は現在30歳の男子。幼少時から皮膚色素沈着あり、4歳時に副腎不全と診断。6歳時に左停留精巣固定術。*STAR*遺伝子のQ258X変異とR272C変異の複合ヘテロ接合体。症例4は36歳の男子。幼少時から皮膚色素沈着あり、4歳時に副腎不全と診断。*STAR*遺伝子のQ258X変異とR272C変異の複合ヘテロ接合体。症例2(10歳)の外性器は前思春期で、血清テストステロン(T)は<0.01 ng/ml。症例1(15歳)の外性器はTanner 5、精巣容積18 mlで、血清Tは3.61 ng/ml。症例3(30歳)の外性器はTanner 5、右精巣容積20 ml、左12 mlで、血清Tは4.46 ng/ml。精液検査で精液量正常、精子数軽度低下。症例4(36歳)の外性器はTanner 5、精巣容積20-25 mlで、血清Tは6.72 ng/ml。精液検査で精液量、精子数ともに正常。以上の所見から、非古典的先天性副腎リポイド過形成症の男子では、二次性徴が自然に発来、進行し、造精能を獲得することが明らかになった。

12. ヒト Adrenocortical Dysplasia (ACD) 遺伝子は副腎疾患の成因か

○田島敏広

北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学講座小児科学分野

【目的】先天性副腎低形成症(Adrenal hypoplasia congenital AHC)はその遺伝形式によりX-連鎖性、常染色体劣性の二つに分けられる。X-連鎖性AHCでは副腎皮質永久層の脱落、胎児層の残存を認めるいわゆるcytomegalic formであり、*NROB1*(*DAX-1*)遺伝子異常によって発症する。一方常染色体劣性AHCでは胎児層は消失しているが、皮質層が薄く、miniature formと呼ばれるが、その成因は不明である。*adrenocortical dysplasia* (ACD)マウスはminiature formの副腎低形成、性腺形成不全、成長障害などを呈するが、その責任遺伝子が同定された。ヒトでもそのホモログのACD遺伝子が染色体16q22.1に存在する。そこでACD遺伝子が副腎低形成、あるいは性腺形成不全の原因になりえるかについて検討を行った。

【対象と方法】対象は常染色体劣性遺伝と考えられる副腎低形成症の3例、IMAGe症候群を疑われた1例、副腎不全を示さない46,XY DSDの2例の計6例である。ACD遺伝子をPCR法で増幅し、直接塩基配列決定法にて解析した。副腎不全を呈した4例は*DAX-1*, *StAR*, *Ad4/BP*, *CYP11C*, *ACTH-R*, *MRAP*の解析では正常であった。46,XY DSDでは*SRY*, *Ad4/BP*の解析は正常であった。

【結果】副腎低形成の1例、IMAGe症候群では副腎不全に加え、子宮内発育遅延、成長障害を伴っていた。しかし今回の解析では46,XY DSDの症例を含めてACD遺伝子の異常を認めなかった。

【考案】マウス*acd*蛋白は一本鎖のテロメアDNAに結合する蛋白質でテロメア構造の維持に必要と考えられている。*acd*欠損マウスの表現型はヒト常染色体劣性AHCや、IMAGe症候群とオーバーラップし、ヒトACD遺伝子はその原因遺伝子である可能性が想定された。しかし、今回の検討では異常を同定できなかった。欧米からの報告でもIMAGe症候群、AHC、家族性のグルココルチコイド欠損症の合計40症例が解析されているが、ACD遺伝子の異常は同定されなかった。今回の我々の検討は症例数もすくないが、ACD遺伝子がAHCの原因になりえる可能性は低いと推定される。

13. DAX-1 相互作用因子の探索

○向井徳男、鈴木 滋、中村英記、藤枝憲二
旭川医科大学小児科

先天性副腎低形成症にはさまざまな原因が同定されているが、X連鎖性の主要原因としてDAX-1異常症が知られ、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の合併や、精巣での精子形成が障害される。発症時期の多くは新生児期～乳幼児期であるが、大人になってから発症する例もあり幅広く、DAX-1異常症の表現型は臨床的に多様であることが明らかになってきた。

DAX-1は核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属する抑制性の転写因子だが、未だ生体内リガンド不明のオーファン受容体に分類される。典型的なZnフィンガータイプのDNA結合領域が存在せず、約3回の繰り返し配列を有するのが特徴である。遺伝子異常により転写活性に影響を及ぼす、核内移行に影響するなどの機能異常が報告されているが、作成されたノックアウトマウスの表現型はヒトの症状とは一部乖離していた。相互作用因子についてもいくつか報告がなされているが、疾患との関連について現在のところ不明である。

今回我々は、DAX-1の新たな相互作用因子の存在を想定し、その同定を試みるため、作成したヒト副腎由来cDNAライブラリーのスクリーニングをyeast two-hybrid法を用いて行っている。その結果、候補因子として約30種が同定されてきており、それら候補因子についての結合実験、DAX-1の転写活性に与える影響などについての検討を行っている。これまでの途中経過について報告する。

14. AGA (appropriate for gestational age) およびSGA (small for gestational age)の新生児早期副腎ステロイド分泌—在胎週数別評価—

○本間桂子¹、小山雄平²、三輪雅之³、池田一成³、長谷川奉延³

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、2) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学、3) 同小児科

【はじめに】AGAとSGA(出生体重10%ile未満)の副腎ステロイド分泌の詳細は不明である。今回、AGA・SGAの新生児早期尿中ステロイド代謝物について在胎週数別基準範囲を設定し、AGAとSGAの副腎ステロイド分泌を比較した。

【対象】内分泌学的異常を認めず生後3-5日に採尿できた新生児1620名。在胎週数/出生体重/AGA/SGA数：
35w/1200-3730/40/19, 36w/1275-3464/95/19,
37w/1371-3776/191/17, 38w/1666-3946/289/22,
39w/1889-4148/313/20, 40w/2250-4200/299/7,
41w/1788-4248/146/6。

【方法】随時尿について、尿ステロイドプロフィールGMS法により、cortisol(F)代謝物(17種)、aldosterone(Ald)代謝物(1種)、pregnenolone(P5)代謝物(2種)、D代謝物(6種)を測定(mg/g creatinine)。在胎週数別にAGAとSGAをMann-Whitney testにより有意差検定した。

【成績】35, 36, 37, 38, 39, 40, 41wの中央値をAGA/SGAの順に示す。*: P<0.05

F 代謝物	6.6/4.6*	6.5/4.3*	5.9/6.7	5.9/7.1
	6.7/6.0*	7.5/6.8	7.5/7.6	
Ald 代謝物	0.15/0.15	0.15/0.13	0.14/0.20	0.16/0.27*
	0.22/0.21	0.28/0.34	0.36/0.43	P5 代謝物 57.8/15.3*
	43.1/10.7*	36.2/10.8*	21.5/15.0*	12.9/6.7*
	10.2/5.0*	8.4/6.6		
D 代謝物	82.5/42.9*	75.5/38.6*	60.6/40.4*	48.8/44.5
	33.8/22.4*	28.0/10.8*	24.8/27.3	

【考察】在胎週数の増加に伴い、AGA・SGAともにF分泌は微増、Ald分泌は増加、胎生皮質ステロイドP5・D分泌は著減した。F分泌においてSGAはAGAに比し35, 36wに有意に低値であったが37w以降ほとんど有意差なかった。Ald分泌においてはほとんど有意差なかった。胎生皮質ステロイド分泌においては、41wを除きSGAは有意に低値であった。35, 36w出生のSGAでは、Fと胎生皮質ステロイド、37-40w出生のSGAでは、胎生皮質ステロイドの分泌を低下させる要因が胎生期に存在したと推測された。

15. 胎仔副腎皮質から成獣副腎皮質への分化転換

○諸橋憲一郎

九州大学大学院医学研究院

副腎皮質の発生は他の組織と異なり、胎仔副腎皮質と成人(成獣)副腎皮質は質的に異なるとされている。しかしながらこの両者の発生学的関係は不明であった。我々は昨年の本会議で報告したように、Ad4BP/SF-1 遺伝子の胎仔副腎皮質エンハンサーを用い、胎仔副腎皮質のトレース実験を行ったところ、成獣副腎皮質は胎仔副腎皮質(胎仔副腎皮質エンハンサーを活性化した細胞)より分化することが明らかになった。今回は同様の実験系を用い、胎仔副腎皮質から成獣副腎皮質への分化の過程を更に詳細に検討した。その結果、胎仔副腎皮質は発生とともに細胞分裂が低下し、同時に成獣副腎への分化転換能力を消失することが分かった。また、この過程におけるDax-1の発現、ならびに胎仔副腎皮質エンハンサーの機能に対するDax-1の影響を検討したところ、Dax-1がエンハンサー機能に対し抑制的に働くことで胎仔副腎皮質の消失を招くことが強く示唆された。

16. ヒト副腎網状層の発育についての形態学のおよび免疫組織学的検討

○赤平純一、恵小剛、笹野公伸

東北大学大学院医学系研究科 病理診断学

【目的】Adrenarcheは人類に特徴的に認められる変化であるが、生後から成人早期までの間における、adrenarche前後の副腎網状層(ZR)の形態変化は未だ解明されていない。本研究では、ZRの形態学のおよび免疫組織学的変化と年齢の関係を検討することで、ZRのadrenarcheにおける役割を解明することを目的とした。

【対象と方法】東北大学病院および仙台医療センターにて解剖された計252例(1990-2007年)から適格例44例を選び検討した。副腎皮質全層およびZRの厚さを年齢(0-3, 4-12, 13-20)により3群にわけて形態学的に計測し、3 β HSDによる免疫染色とともに評価した。また、Ki67、Bcl2および17 β HSD5による免疫染色を施行した。

【結果】ZRは形態学的に4歳から認められはじめ、年齢増加に伴い厚くなった。男女ともに、13-20歳の群では、4-12歳より著しく増加した($p < 0.01$)。また、副腎全体に占めるZRの割合は、男女共に13-20歳の群が4-12歳より高値であった($p < 0.01$)。男女間には差はみられなかった。Ki67陽性細胞は男性では、13-20歳と比べ、他の二群のLabeling index(LI)が高かった($p < 0.05$)。一方で女性では、4-12歳のLIと比較して他の二群のLIが高かった($p < 0.05$)。Bcl-2陽性細胞は、年齢に関わらず束状層の外側に高頻度に認められた。HSD17B5は、男女ともに9歳頃からZRに認められ、ZRの厚さと正の相関が認められた。

【考察】免疫組織学のおよび形態学的に、ZRが年齢に伴い発育することが証明した。ZRの発育は皮質細胞の増殖とアポトーシスでバランスされ、またpubertyにも関与することが示唆された。

17. Ad4BP/SF-1 遺伝子のメチル化制御

○田中智子¹、柳瀬敏彦¹、白水久男¹、名和田新²、高柳涼一¹

1)九州大学大学院病態制御内科、2)福岡県立大学

【目的】Ad4BP/SF-1 は副腎及び性腺の発生・分化やステロイド合成関連遺伝子群の発現調節に必須の因子である。マウス Ad4BP/SF-1 遺伝子第1イントロンには約2 Kb にわたる大きな CpG アイランドが存在する。この大きな CpG アイランドは3つのアイランド(ICI-1, ICI-2, ICI-3 と命名)から成り、同様の構築は同ヒト遺伝子にも存在し、配列においても高い同一性を示した。これらの第1イントロン内 CpG アイランドが DNA メチル化修飾による制御を通じ Ad4BP/SF-1 遺伝子発現調節に関わっている可能性を検討した。

【方法、結果】DNA メチル化の関与をメチル化感受性制限酵素消化/定量的 PCR, bisulfite シークエンシング法を用いて解析を行った。Ad4BP/SF-1 遺伝子発現を認めるマウス Y1 副腎細胞、I-10 Leydig tumor 細胞では非発現細胞のマウス間葉系骨髄幹細胞 (BMC) に比して明らかに低メチル化状態であった。しかしながら、マウス組織において組織特異的あるいは時期特異的 Ad4BP/SF-1 の発現の違いを説明し得るようなメチル化状態の違いは見出せなかった。BMC を用いたステロイド産生細胞創生の観点から、BMC を脱メチル化剤の 5-aza-dC 処理したところ、503 倍の SF-1 発現誘導を認めたが、Y1 細胞の発現レベルにははるかに及ばず、ステロイド産生を誘導するには至らなかった。

【結語】脱メチル化機構は Ad4BP/SF-1 の発現調節の一部の機序として重要であるが、全てではなく、転写カスケードや他のエピジェネティック制御を介した発現調節も重要と考えられた。

18. 間葉系幹細胞のステロイドホルモン産生細胞分化における LRH-1 の役割

○矢澤隆志、宮本薫

福井大学・医学部・分子生体情報学

私たちは、骨髄間葉系幹細胞にステロイド産生器官のマスター遺伝子である SF-1 を安定導入し、培地に cAMP を添加することによりステロイドホルモン産生細胞へと分化させることに成功した。今回は、SF-1 と同じ NR5A ファミリーに属する LRH-1 のステロイド産生細胞分化における役割を調べた。LRH-1 は、SF-1 と同様ヒト生殖腺や副腎において発現が検出され、特に生殖腺での発現は SF-1 よりはるかに高かった。LRH-1 は、ステロイドホルモン合成系遺伝子のプロモーター活性を量依存的に活性化することができたが、それは SF-1 に比べて著しく低かった。しかしながら、LRH-1 は cAMP との協調作用により、SF-1 と同様に間葉系幹細胞をステロイドホルモン産生細胞に分化誘導することができた。分化した細胞は、CYP17 の発現が高く、テストステロンとコーチゾルの両方を産生していた。LRH-1 は、CYP17 遺伝子の 5' 上流域の 3 箇所の Ad4 サイトに結合し、その発現を制御することが分かった。また、CYP17 遺伝子は、発現の上昇に伴い、そのプロモーター領域が脱メチル化されていた。よって、LRH-1 は、SF-1 と同様に CYP17 を含むステロイドホルモン合成系遺伝子の発現を制御し、間葉系幹細胞をステロイドホルモン産生細胞へと分化させる master regulator となりうると考えられる。

会場案内図

興和創薬株式会社 本社 11階 大ホール

東京都中央区日本橋本町3-4-14

TEL : 03-3279-7480



最寄りの駅

JR「神田」駅より徒歩約10分

JR「新日本橋」駅より徒歩約3分（出口5番）

地下鉄銀座線「三越前」駅より徒歩約3分（出口A10番）

地下鉄半蔵門線「三越前」駅より徒歩約10分

地下鉄日比谷線「小伝馬町」駅より徒歩約5分

*ご自由に聴講できます（無料）。事前の申込は不要です。

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

VII. 研究成果刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okuhara K, Abe S, Kondo T, Fujita K, Koda N, Mochizuki H, Fujieda K, Tajima T	Four Japanese patients with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by DAX-1 gene mutations: mutant DAX-1 failed to repress steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and luteinizing hormone beta-subunit gene promoter activity.	Endocr J	55(1)	97-103	2008
Tanaka T, Fujieda K, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J	Efficacy and safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age in Japan.	J Pediatr Endocrinol Metab	21(5)	423-431	2008
Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K	OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary.	J Clin Endocrinol Metab	94(1)	314-319	2009
Al-Haggag M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, Darwish A, Al-Said A, Yahia S, Abdel-Hady D	Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: unusual clinical associations and novel claudin16 mutation in an Egyptian family.	Clin Exp Nephrol		in press	2009
Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T	Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: Identification and Characterization of Biallelic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 35 Japanese Patients.	J Clin Endocrinol Metab		in press	2009
藤枝憲二	副腎ホルモン産生異常における難病の現況とその対策	ホルモンと臨床	56	61-70	2008
藤枝憲二	原発性副腎機能低下症の診断 先天性副腎低形成	日本内科学会雑誌	97	736-742	2008
藤枝憲二	【処方計画法】内分泌・代謝疾患 先天性副腎過形成	総合臨床	57巻増刊	1230-1231	2008
藤枝憲二	性分化異常症の診断と治療 特に先天性副腎過形成症を中心に	日本小児泌尿器科学会雑誌	16	125-129	2008
藤枝憲二	【小児疾患診療のための病態生理】内分泌疾患 先天性副腎皮質過形成症	小児内科	40巻増刊	752-759	2008
藤枝憲二	【新生児内分泌疾患マス・スクリーニングの現状と問題点】新生児内分泌疾患マス・スクリーニングの現状 先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症	ホルモンと臨床	56	873-879	2008

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
Zubair M, Parker KL, Morohashi K	Developmental links between fetal and adult adrenal cortex revealed by lineage tracing.	Mol Cell Biol	28	7030-7040	2008
Sakai N, Terami H, Suzuki S, Haga M, Nomoto K, Tsuchida N, Morohashi K, Saito N, Asada M, Hashimoto M, Harada D, Asahara H, Ishikawa T, Shimada F, Sakurada K	Identification of NR5A1 (SF-1/AD4BP) gene expression modulators by large-scale gain and loss of function studies.	J Endocrinol	198	489-497	2008
Shima Y, Zubair M, Komatsu T, Oka S, Yokoyama C, Tachibana T, Hjalil TA, Drouin J, Morohashi K	Pituitary homeobox 2 regulates adrenal4 binding protein/steroidogenic factor-1 gene transcription in the pituitary gonadotrope through interaction with the intronic enhancer.	Mol Endocrinol	22	1633-1646	2008
Sato Y, Baba T, Zubair M, Miyabayashi K, Toyama Y, Maekawa M, Owaki A, Mizusaki H, Sawamura T, Toshimori K, Morohashi K, Katoh-Fukui Y	Importance of forkhead transcription factor Fkhl18 for development of testicular vasculature.	Mol Repro Dev	75	1361-1371	2008
Baba T, Shima Y, Owaki A, Mimura J, Oshima M, Fujii-Kuriyama Y, Morohashi K	Disruption of aryl hydrocarbon receptor (AhR) induces regression of the seminal vesicle in aged male mice.	Sex Dev	2	1月11日	2008
Ishimaru Y, Komatsu T, Kasahara M, Katoh-Fukui Y, Ogawa H, Toyama Y, Maekawa M, Toshimori K, Chandraratna RA, Morohashi K, Yoshioka H	Mechanism of asymmetric ovarian development in chick embryos.	Development	135	677-685	2008
Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, Sasaki S, Fukui Y, Koopman P, Morohashi K, Kohri K	Up-regulation of SOX9 in human sex-determining region on the Y chromosome (SRY)-negative XX males.	Clin Endocrinol	68	791-799	2008
Inaoka, Y., Yazawa, T., Mizutani, T., Kokame, K., Kangawa, K., Uesaka, M., Umezawa, A., Miyamoto, K.	Regulation of P450 oxidoreductase by gonadotropins in rat ovary and its effect on estrogen production.	Reprod Biol Endocrinol	16:6 (1)	62	2008
Yamada K, Ogata-Kawata H, Matsuura K, Kagawa N, Takagi K, Asano K, Haneishi A, Miyamoto K	ZHX2 and ZHX3 repress cancer markers in normal hepatocytes.	Front Biosci	14 (10)	3724-3732	2009
安部由美子、宮本 薫	インヒビン/アクチビン. ホルモン病態異常と検査 8.生殖関連	臨床検査	52(11)	1276-1280	2008

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
Mottershead D.G, Pulkko M, Muggalla P, Pastemach A, Tolone M, Myllymaa S, Korchynskyi Nishi Y, Yanase T, Lun S, Juengel J, Laitinen M, Rivos O	Characterization of human growth differentiation factor-9 signaling in ovarian granulosa cells.	Mol Cell Endocrinol	283	58-67	2008
Matoba Y, Inoguchi T, Nasu S, Suzuki S, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R	Optimal cut-points of waist circumference for the clinical diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population.	Diabetes Care	31	590-592	2008
Woods DC, Liu H K, Nishi Y, Yanase T, Johnson AL	Inhibition of proteasome activity sensitizes human granulosa tumor cells to TRAIL-induced cell death.	Cancer Lett	260	20-27	2008
Shirohzu H, Okabe T, Gondo S, Tanaka T, Ohe K, Morinaga H, Kawate H, Nomura M, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T	Methylation of a conserved intronic CpG island of mouse SF-1 is associated with cell-specific expression of SF-1 in a culture system but not with tissue-specific expression.	Biochem Biophys Res Commun	369	862-867	2008
Namiki M, Akaza H, Shimazui T, Ito N, Iwamoto T, Baba K, Kumano H, Koh E, Tsujimura A, Matsumiya K, Horie S, Maruyama O, Marumo K, Yanase T, Kumamoto Y	Working committee on clinical practice guidelines for late-onset hypogonadism; Japanese Urological Association/Japanese Society for Study of Aging Male. Clinical practice manual for late-onset hypogonadism syndrome.	Int J Urol	15	377-388	2008
Ito M, Muraki M, Takahashi Y, Imai M, Tsukui T, Yamakawa N, Nakagawa K, Ohgi S, Horikawa T, Iwasaki W, Iida A, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Miyado K, Kono T, Hosoi Y, Saito H	Glutathione S-transferase theta 1 expressed in granulosa cells as a biomarker for oocyte quality in age- related infertility.	Fertil Steril	90	1026- 1035	2008
Yanase T, Fan W, Kyoya K, Liu M, Takayanagi R, Kato S, Nawata H	Androgens and metabolic syndrome: lessons from androgen receptor knock out (ARKO) mice.	J Steroid Biochem Mol Biol	109 (3-5)	254-257	2008
Gondo S, Okabe T, Tanaka T, Morinaga H, Nomura M, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T	Adipose tissue-derived and bone marrow-derived mesenchymal cells develop into different lineage of steroidogenic cells by forced expression of steroidogenic factor 1.	Endocrinology	149 (9)	4717- 4725	2008
Fan W, Yanase T, Nishi Y, Chiba S, Okabe T, Nomura M, Yoshimatsu H, Kato S, Takayanagi R, Nawata H	Functional potentiation of leptin- STAT3 signaling by the androgen receptor.	Endocrinology	149 (12)	6028- 6036	2008

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
Maeda Y, Inoguchi T, Tsubouchi H, Sawada F, Sasaki S, Fujii M, Saito R, Yanase T, Shimabukuro M, Nawata H, Takayanagi R	High prevalence of peripheral arterial disease diagnosed by low ankle-brachial index in Japanese patients with diabetes: The Kyushu Prevention Study for Atherosclerosis.	Diabetes Res Clin Pract	82(3)	378-82	2008
Wu Y-L, Chuang H-H, Kou YR, Lee T-S, Lu S-H, Huang Y-C, Nishi Y, Yanase T	Regulation of LH α receptor and PGF2a signaling by the regulator of G protein signaling 2 (RGS2) in human and mouse granulosa cells.	Chinese J of Physiology	51(5)	282-291	2008
柳瀬敏彦	特集:副腎不全:診断と治療の進歩 2. 副腎ホルモンの補充療法の現状と問題点	日本内科学会雑誌	97	772-776	2008
伊藤 裕、柳瀬敏彦、笠山宗正、小島元子、大関武彦	副腎不全に対する副腎ステロイドホルモン補充療法の現状と展望	日本内科学会雑誌	97	777-796	2008
Okuhara K, Abe S, Kondo T, Fujita K, Koda N, Mochizuki H, Fujieda K, Tajima T	Four Japanese patients with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by DAX-1 gene mutations: mutant DAX-1 failed to repress steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and luteinizing hormone beta-subunit gene promoter activity.	Endocr J	55(1)	97-103	2008
Kojima-Ishii K, Fujiwara I, Katsumata N, Kanno J, Ogawa E, Tsuchiya S	Hypospadias in a male patient with 21-hydroxylase deficiency.	Endocr J	55(6)	1051-1054	2008
Goto M, Katsumata N	X-linked adrenal hypoplasia congenita caused by a novel intronic mutation of the DAX-1 gene.	Horm Res	71(2)	120-124	2009
勝又規行、堀川玲子、緒方勤、田中敏章	新規SF1 変異による副腎機能正常な46,XY女性の2例.	ホルモンと臨床	56(増刊)	185-189	2008
勝又規行	ACTH不応症と副腎低形成症	小児内科	40(増刊)	760-764	2008
Tanabe M, Kouzmenko AP, Ito S, Sawatsubashi S, Suzuki E, Fujiyama S, Yamagata K, Zhao Y, Kimura S, Ueda T, Murata T, Matsukawa H, Takeyama KI, Kato S	Activation of facultatively silenced Drosophila loci associates with increased acetylation of histone H2AvD.	Genes to Cells	13	1279-1288	2008
Zhao Y, Lang G, Ito S, Bonnet J, Metzger E, Sawatsubashi S, Suzuki E, Le Guezennec X, Stunnenberg HG, Krasnov A, Georgieva SG, Schlegel R, Takeyama K, Kato S, Tora L, Devys D	A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing.	Mol Cell	29	92-101	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okada M, Takezawa S, Mezaki Y, Yamaoka I, Takada I, Kitagawa H, Kato S	Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor- α .	EMBO Rep	9	563-568	2008
Yokoyama A, Takezawa S, Schule R, Kitagawa H, Kato S	Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1.	Mol Cell Biol	28	3995-4003	2008
Kimura S, Sawatsubashi S, Ito S, Kouzmenko A, Suzuki E, Zhao Y, Yamagata K, Tanabe M, Ueda T, Fujiyama S, Murata T, Matsukawa H, Takeyama K, Yaegashi N, Kato S	Drosophila arginine methyltransferase 1 (DART1) is an ecdysone receptor co-repressor.	Biochem Biophys Res Commun	371	889-893	2008
Ohtake F, Baba A, Fujii-Kuriyama Y, Kato S	Intrinsic AhR function underlies cross-talk of dioxins with sex hormone signalings.	Biochem Biophys Res Commun	370	541-546	2008
Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, Kato S	Ligand-dependent interaction between estrogen receptor α and adenomatous polyposis coli.	Genes to Cells	13	723-730	2008
Akimoto C, Kitagawa H, Matsumoto T, Kato S	Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5.	Genes to Cells	13	623-633	2008
Kouzmenko AP, Takeyama K, Kawasaki Y, Akiyama T, Kato S	Truncation mutations abolish chromatin-associated activities of adenomatous polyposis coli.	Oncogene	27	4888-4899	2008
Matsumoto T, Shiina H, Kawano H, Sato T, Kato S	Androgen receptor functions in male and female physiology.	J Steroid Biochem Mol Biol	109	236-241	2008
Murata T, Suzuki E, Ito S, Sawatsubashi S, Zhao Y, Yamagata K, Tanabe M, Fujiyama S, Kimura S, Ueda T, Matsukawa H, Kouzmenko A, Furutani T, Kuranaga E, Miura M, Takeyama K, Kato S	RNA-binding protein hoip accelerates polyQ-induced neurodegeneration in Drosophila.	Biosci Biotechnol Biochem	72	2255-2261	2008
Fujiki R, Chikanishi T, Hashiba W, Ito H, Takada I, Roeder RG, Kitagawa H, Kato S	Nuclear protein GlcNAcylation facilitates retinoic acid-induced granulopoiesis through histone activating methylation.	Nature		in press	2009
Suzuki E, Zhao Y, Ito S, Sawatsubashi S, Murata T, Furutani T, Shirode Y, Yamagata K, Tanabe M, Kimura S, Ueda T, Fujiyama S, Lim J, Matsukawa H, Kouzmenko AP, Aigaki T, Tabata T, Takeyama K, Kato S	Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity.	Proc Natl Acad Sci USA		in press	2009

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
Imai Y, Nakamura T, Matsumoto T, Takaoka K, Kato S	Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism.	J Bone Miner Metab		in press	2009
Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, Kato S	Regulation of bone metabolism by nuclear receptors.	Mol Cell Endocrinol		in press	2009
Ohtake F, Fujii-Kuriyama Y, Kato S	AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions.	Biochem Pharmacol		in press	2009
Kouzu-Fujita M, Mezaki Y, Sawatsubashi S, Matsumoto T, Yamaoka I, Yano T, Taketani Y, Kitagawa H, Kato S	Coactivation of estrogen receptor β by gonadotropin-induced cofactor GIOT-4.	Mol Cell Biol	29	83-92	2009
Yamashita T, Ohneda O, Nagano M, Iemitsu M, Makino Y, Tanaka H, Miyauchi T, Goto K, Ohneda K, Fujii-Kuriyama Y, Poellinger L, Yamamoto M	Abnormal heart development and lung remodeling in mice lacking the hypoxia-inducible factor-related basic helix-loop-helix PAS protein NEPAS.	Mol Cell Biol	28(4)	1285-1297	2008
Kagawa T, Watanabe N, Mochizuki K, Numari A, Ikeno Y, Itoh J, Tanaka H, Arias IM, Mine T	Phenotypic differences in PFIC2 and BRIC2 correlate with protein stability of mutant Bsep and impaired taurocholate secretion in MDCK II cells.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	294 (1)	G58-67	2008
Yoshikawa N, Shimizu N, Sano M, Ohnuma K, Iwata S, Hosono O, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H	Role of the hinge region of glucocorticoid receptor for HEXIM1-mediated transcriptional repression.	Biochem Biophys Res Commun	371 (1)	44-49	2008
Yamochi T, Ohnuma K, Hosono O, Tanaka H, Kanai Y, Morimoto C	SSA/Ro52 autoantigen interacts with Dcp2 to enhance its decapping activity.	Biochem Biophys Res Commun	370 (1)	195-199	2008
Shimizu N, Yoshikawa N, Wada T, Handa H, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Sawai T, Morimoto C, Tanaka H	Tissue- and context-dependent modulation of hormonal sensitivity of glucocorticoid-responsive genes by hexamethylene bisacetamide-inducible protein 1.	Mol Endocrinol	22 (12)	2609-2623	2008
Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T	Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease.	Nat Med	14 (12)	1370-1376	2008
Hozawa S, Nakamura T, Nakano M, Adachi M, Tanaka H, Takahashi Y, Tetsuya M, Miyata N, Soma H, Hibi T	Induction of matrix metalloproteinase-1 gene transcription by tumour necrosis factor alpha via the p50/p50 homodimer of nuclear factor-kappa B inactivated human hepatic stellate cells.	Liver Int	28 (10)	1418-1425	2008

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
Ohnuma K, Hosono O, Kawasaki H, Yoshikawa N, Katayose T, Oyaizu N, Tanaka H, Morimoto C	An adult case of Henoch-Schonlein purpura complicating common peroneal nerve mononeuropathy.	Mod Rheumatol		in press	
Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H	Ligand-based gene expression profiling identifies critical role of glucocorticoid receptor in rat neonatal cardiomyocytes.	Am J Physiol Endocrinol Metab		in press	
Leung AM, Sasano H, Nishikawa T, McAneny DB, Malaban AO	Multiple unilateral adrenal adenomas in a patient with primary hyperaldosteronism.	Endocr Pract	14 (1)	76-79	2008
Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y	Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients- Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention (CHIBA study).	Atherosclerosis		on line release	2008
Sone M, Shibata H, Homma K, Tamura N, Akahira J, Hamada S, Yahata M, Fukui N, Itoh H, Sasano H, Nakao K	Close examination of steroidogenesis disorders in a DOC- and progesterone -producing adrenocortical carcinoma.	Endocrine	35	25-33	2009
Nagasaki S, Suzuki T, Miki Y, Akahira JI, Shibata H, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H	Chicken obalbumin upstream promoter transcription factor II in human breast carcinoma: a possible regulator of lymphangiogenesis via VEGF-C expression.	Cancer Science		in press	2009
柴田洋孝	ミネラルコルチコイド受容体と疾患	ゲノム医学	8	33-36	2008
柴田洋孝	高血圧と「原発性アルドステロン症」	総合臨床	57	497-501	2008
柴田洋孝	副腎不全の原因と分類	日本内科学会雑誌	97	702-707	2008
柴田洋孝	内科必携画像診断—Cushing症候群	内科	101	1648-1651	2008
柴田洋孝	内科必携画像診断—原発性アルドステロン症	内科	101	1652-1655	2008
柴田洋孝	内科必携画像診断—褐色細胞腫	内科	101	1656-1659	2008
柴田洋孝	メタボリック症候群の修飾因子としてのアルドステロン	Mebio	25	72-81	2008
柴田洋孝	原発性アルドステロン症の治療—ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の有用性	ホルモンと臨床	56	95-104	2008
武田彩乃、柴田洋孝、栗原 勲、三石木綿子、本杉裕一郎、橋本 順、久保敦司、伊藤 裕	原発性アルドステロン症の局在診断—131I-アドステロールシンチグラムの有用性	ホルモンと臨床	56	75-82	2008