

7. チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症： 日本人 35 例における遺伝子型表現型解析

深見真紀1、○鈴木 滋2、藤枝憲二2、緒方 勤1

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) 旭川医科大学小児科

【はじめに】チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症 (POR) は、骨奇形、副腎不全、男女共通性分化異常、妊娠中母体男性化を中核症状とする常染色体劣性遺伝疾患である。これまでに、世界で 60 例以上の患者が報告されている。しかし、一方のアリルに変異が同定されない症例の遺伝子異常や臨床症状の多様性を招く因子など、未解明の問題が残されている。

【対象と方法】日本人患者 35 例の分子遺伝学および臨床的解析。

【遺伝子変異】全アリルにおいて、機能喪失変異 (遺伝子内欠失、ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス変異、アミノ酸欠失・挿入、転写障害) が同定された。フレームシフト変異では、nonsense-mediated mRNA decay が確認された。日本人特異的創始者変異 R457H が全アリルの約 70% を占め、患者は R457H ホモ接合体と、R457H と無機能型変異の複合ヘテロ接合体とに大別された。

【遺伝子型—表現型解析】POR 残存活性は、骨奇形の重症度を決定し、副腎不全と男性性分化異常にある程度関与するが、女性性分化異常や妊娠中母体男性化の発症には影響しないことが見出された。さらに、POR に特徴的な成長パターンが存在すること、また、日本人患者では、女性外生殖器異常が高頻度であることが明らかとなった。

【考察】以上の成績は、POR の遺伝子異常に、通常の塩基配列決定で同定不可能な遺伝子内欠失と転写障害が含まれることを明確とする。また、本研究により、変異 POR の残存活性が一部の症状の臨床的多様性の原因となるが、他の症状には影響しないことが明らかとなった。これは、各症状の発症に関連する POR 依存性代謝経路の単純性または複雑性を反映するものである。さらに、人種特異的変異の存在が、臨床症状の人種差を招く可能性が見いだされた。

8. 副腎ホルモン産生異常症の実態把握のための全国疫学調査

藤枝憲二、○向井徳男、鈴木 滋

旭川医科大学小児科

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による副腎疾患に関する全国疫学調査は過去数回行われているが、平成9年度より名和田班で行われた調査を最後に実施されていない。この間の医学的進歩に伴い疾患概念や診断基準などが変更になったり、また遺伝子診断が広く行われるようになった疾患もあるため、改めて全国規模の疫学調査を行った。

内科、小児科、泌尿器科のいずれかを標榜する病床数 200 床以上の医療機関を対象に一次調査を実施した。調査対象疾患が稀少疾患であることを考慮して 200 床未満の一般病院は調査対象施設としなかった。対象疾患は前回調査を踏襲しつつ時代変化に合わせて副腎酵素欠損症、副腎低形成症、偽性低アルドステロン症、グルココルチコイド抵抗症、原発性アルドステロン症、pre clinical Cushing 症候群、アジソン病、褐色細胞腫とし、2003 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日の 5 年間における患者数についてのアンケート調査を行った。一次調査の対象となる診療科は計 5,397 診療科となり、本年 11 月時点での返答は 2,904 診療科 (回答率 53.8%) である。そのうち「対象患者あり」と返答のあった診療科は計 1,020 であり、二次調査を依頼した。二次調査の回答率は 37.5% と良好とはいえない状況が続いているため、期間を延長しての回答を再三依頼している現状である。

班会議において一次・二次調査の集計結果についてこれまでの経過を報告する。また、二次調査の回答率がこれまでのところ比較的高い副腎酵素欠損症についての途中集計を合わせて報告する。

9. 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン作成に向けて

○齋藤 淳、西川哲男、佐藤文俊 柴田洋孝、高橋克敏、田辺晶代、田村尚久、大村昌夫

日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会

緒言：日本内分泌学会と共同で本班会議では、PA 診断治療ガイドライン作成の検討を行ってきた。PA を、低K血症でスクリーニングすると見逃し易い。そこで、血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿レニン活性(PRA)の比、すなわち PAC / PRA (ARR) で高血圧患者をスクリーニングすると、PA は高血圧の 3.3%~10%前後を占める頻度の高い疾患であり、アルドステロン過剰による心血管障害を発症する見逃せない疾患である。そこで、本症の診断治療ガイドラインが待たれていた。

方法、結果：1) 一般医家向けでは、PRA, PAC 採血条件を座位15分後とし、厳格に規定することなく、初診高血圧症全例で積極的にスクリーニングする。2) 専門医療機関向けでは、高血圧症全例を対象とし、他の二次性高血圧の除外診断の一部として一般医家向けと同様のスクリーニングを行う。そして確認検査はカプトプリル負荷試験、生理食塩水負荷試験、フロセミド一立位試験を加え総合的に PA を診断することとした。さらに原発性アルドステロン症の治療法を選択する上で必須の検査である副腎静脈採血法やその診断基準について、日本人のエビデンスを基本に記載した。3) 治療：病型により治療法が異なるため、病型分類が重要である。副腎静脈採血で、片側副腎過剰分泌が原因と診断された場合は、腹腔鏡下内視鏡的副腎摘出術を行う。両側からの過剰分泌が原因の場合、または片側性と診断されても手術困難な場合や手術を望まない場合は、内科的治療(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)を行うことを推奨する。

考案：既に、米国内分泌学会(2008)、日本高血圧学会(2009)から PA 診断ガイドラインが公表されている。今回の我々の診療指針の特徴は初診時無治療高血圧患者で積極的にスクリーニングすべきであると強調している点が、他のガイドラインと大きく異なる点である。

10. アルドステロン産生腺腫におけるセロトニン受容体(5-HT4R)の解析

○稲葉 聡、宮森 勇、居軒功、藤井美紀、武田仁勇*
福井大学医学部第三内科、*金沢大学大学院臓器機能制御学

背景：これまでヒト副腎皮質において、血管周囲の肥満細胞にセロトニンが貯蔵されており、分泌されたセロトニンがアルドステロン産生を刺激していると考えられる。実際、副腎皮質組織の灌流実験においてセロトニンは用量依存的にアルドステロンを分泌刺激することが報告されている。

目的：アルドステロン産生腺腫(APA)のアルドステロン過剰分泌にセロトニン(5-HT)が関与する可能性を検討する。

方法：APA 9例、非機能性副腎腺腫(NF) 5例に対し各組織から mRNA を抽出しセロトニン受容体(5-HT4R)の遺伝子発現を RT-PCR により測定した。対照として非機能性腺腫およびAPA 腺腫に隣接する副腎皮質組織(AT)についても同様に検討した。さらに Gastric inhibitory peptide 受容体(GIPR)、プロレニン受容体(PRR)についても発現量を調べた。

結果：5-HT4Rの発現量はAPA: 1.8 ± 0.22 、NF: 0.48 ± 0.16 、AT: 0.45 ± 0.07 でありAPAにおいてATやNFと比して有意に高値であった(各 $p < 0.05$)。

GIPRの発現量はAPA: 0.19 ± 0.08 、NF: 0.29 ± 0.10 、AT: 0.69 ± 0.45 と各群間で有意差はなかった。PRR発現量はAPA: 1.3 ± 0.14 、NF: 1.8 ± 0.16 、AT: 1.6 ± 0.27 であり各群間で有意差は見られなかった。

考察：APA 腺腫では5-HT4Rが高発現しており、局所で産生されたセロトニンが受容体を介してアルドステロン分泌を刺激していると考えられた。今後、in vitro でセロトニンアゴニストであるシサブリドやCJ-033,466、アンタゴニストGR113808の作用を検討するとともに臨床応用を試みる予定である。

11. 原発性アルドステロン症における過形成副腎球状層における アンジオテンシン II 応答遺伝子発現の検討

○中村保宏 1、黒瀧悠未 2、小野克彦 2、佐藤文俊 3、笹野公伸 2

1) 東北大学病院病理部、2) 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野、3) 東北大学大学院医学系研究科腎高血圧内分泌学分野

【目的】原発性アルドステロン症の発症機序は、特発性アルドステロン症 (IHA) 及びアルドステロン産生性副腎皮質腺腫 (APA) を背景としたアルドステロン過剰産生である。APA と IHA の最終鑑別診断では、IHA 球状層 (ZG) の hyperplasia と APA の付随副腎 ZG での paradoxical hyperplasia の鑑別が重要であるが、両者でのアルドステロン産生や細胞増殖に関わる因子の発現はほとんど解明されていない。本研究では、アンジオテンシン II (ATII) の応答遺伝子のうち上記の機能に関与する因子の発現程度を両者で検討することで、組織診断への有用性を模索することを目的とした。

【対象と方法】東北大学病院にて手術で切除された IHA11 例、APA18 例、腎癌などで合併切除された正常副腎 20 例を対象とした。IHA、正常副腎、および APA の付随副腎における ZG および束状層 (ZF) において、ATII 応答遺伝子でアルドステロン合成酵素の発現に関与する NGFIB および細胞増殖を調節する EGR1 の発現を免疫染色で比較検討した。

【結果】NGFIB は、各群において ZG での発現が ZF に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。APA の付随副腎や IHA の ZG での発現は正常副腎の ZG に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、IHA の ZG での発現は APA の付随副腎 ZG に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$)。EGR1 は、正常副腎では ZG での発現が ZF に比べ有意に高値であった ($p < 0.05$) が、他群では有意差は無かった。APA の付随副腎や IHA の ZG での発現が、正常副腎の ZG に比べ有意に低値であった ($p < 0.05$)。

【考察】免疫組織学的に、EGR1 の発現低下が APA の付随副腎や IHA の ZG でみられており、レニン・アンジオテンシン系抑制の影響である可能性が考えられた。一方で、両者特に IHA の ZG では NGFIB の発現がレニン・アンジオテンシン系の抑制とは別の調節経路により誘導され、アルドステロン合成に関わる HSD3B2 や CYP11B2 の発現調節に関与している可能性が示唆された。

12. 原発性アルドステロン症における腎障害

○柴田洋孝、本杉裕一郎、栗原 勲、宮下和季、武田彩乃、三石 木綿子、城 理絵、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) は、心血管系合併症が多いことから、早期の診断と治療が重要である。日本内分泌学会および日本高血圧学会より発表された PA 診療ガイドラインでは、PA の治療は、アルドステロン産生腺腫に対しては片側副腎摘出術の適応となるが、手術を希望しない例や両側性副腎過形成による特発性アルドステロン症 (IHA) に対しては、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬を中心とする薬物療法の適応としている。

本研究では、PA と確定診断後に副腎静脈サンプリングにて片側性アルドステロン産生腺腫と診断されて片側副腎摘出術が施行された 22 例と、両側性病変と診断され薬物療法が選択された 58 例の計 80 例を対象として、1 年間の高血圧や腎機能障害の予後を検討した。

血圧値は、治療前では、手術療法群が $139 \pm 14/86 \pm 2$ mmHg、薬物療法群が $138 \pm 12/82 \pm 1$ mmHg と同程度であり、1 年後では $129 \pm 3/81 \pm 4$ mmHg、 $127 \pm 3/77 \pm 2$ mmHg まで低下しており両群間に有意差を認めなかった。一方、推算 GFR (eGFR) は、治療前では手術療法群が 71 ± 17 、薬物療法群が 72 ± 13 ml/min/1.73m² と同程度であったが、治療後には手術療法群では 69 ± 17 ml/min/1.73m² まで有意に低下を認めたと、薬物療法群では、エプレレノン投与群では 69 ± 12 ml/min/1.73m² と有意な低下を認めず、スピロラクトン投与群では 59 ± 12 ml/min/1.73m² まで低下を認めた。

手術療法と薬物療法はいずれも同程度に PA 患者の血圧を低下させた。eGFR は、手術療法とスピロラクトン投与ではアルドステロン過剰による糸球体過剰濾過の解除によると思われる有意な低下を認めたと、エプレレノン投与では eGFR は保たれていた。手術療法と薬物療法が行われる PA 患者の背景因子が異なっていることから、両治療法の有効性を単純に比較することは難しいが、アルドステロン産生量などの因子を階層化した比較検討や、片側性アルドステロン産生腺腫例に対する両治療法の比較が重要と考えられた。

13. 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血による原発性アルドステロン症とコルチゾール産生腺腫合併例の診断法の検討

○大村昌夫1、牧田幸三2、松井青史3、西川哲男1

1) 横浜労災病院内分泌代謝内科、2) 東京北社会保険病院放射線科、3) 横浜労災病院放射線 IVR 科

【緒言】原発性アルドステロン症(PA)の約10%にコルチゾール産生腺腫(CPA)が、CPAの約30%でPAが合併するため、PAとCPA合併例では病変の副腎内局在部位の正確な診断は治療法選択上重要である。今回我々は超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血(SS-ACTH-AVS)によるアルドステロン産生腺腫(APA)とCPAの副腎内局在診断法を検討した。

【方法】ACTH 負荷試験でPA、副腎腫瘍の存在とデキサメサゾン抑制試験でCPAの診断を行なったPA 40例、CPA 3例、PAとCPA合併例4例でSS-ACTH-AVSを行ない、ACTH刺激後の両側副腎中心静脈と静脈分枝で採血した血液中のアルドステロン(A)とコルチゾール(C)濃度を検討した。

【結果】特発性アルドステロン症(IHA)では全ての静脈で、またAPAでは腺腫から血液還流をうける副腎静脈分枝と中心静脈で $A > 14000 \text{ pg/ml}$ を示した。CPAから血液還流を受ける副腎分枝では $C > 380 \mu\text{g/dl}$ であったが、CPAの存在しない対側副腎の中心静脈と副腎分枝では $C < 380 \mu\text{g/dl}$ と抑制が見られた。PAとCPA合併症例でもAとCは同様の値を示したが、A/C比では診断が不能となった。

【考案と結語】SS-ACTH-AVSを行いACTH刺激後 $A = 14000 \text{ pg/ml}$ と $C = 380 \mu\text{g/dl}$ をcut-off値とすることでAPA、IHA、CPAの診断とAPAとCPAの副腎内での局在部位診断が可能となり、PAとCPA合併例においてもこの診断法は適応可能であった。SS-ACTH-AVSを行なうことによりCPAは腫瘍を含めた片側副腎全摘、APAは腫瘍を含めた全摘または全摘による外科治療の選択が可能となり、特にAPAとCPA合併例では、外科治療を行なう腫瘍の優先順位や切除範囲の決定に重要な情報を提供するものと考えられた。

14. 原発性アルドステロン症の薬物治療—ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による糖質及び脂質への影響—

○唐島成苗、米田 隆、出村昌史、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)

原発性アルドステロン症(PA)では糖尿病やメタボリック シンドロームの合併が多いことが報告されている。PA患者の内臓脂肪量を測定し、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の治療による血圧、電解質、糖質、脂質及び内臓脂肪量に及ぼす影響について検討した。

【対象】ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬により治療を行ったPA 18例(男7例、女11例、 53 ± 11 歳)を対象に治療前後で血圧、体重、Body mass index (BMI)、腹囲、血清カリウム(s-K)、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン(p-aldo)、内臓脂肪量を検討した。内臓脂肪量は腹部CTにより既存の報告に従って行った。

【結果】平均18ヶ月間の治療に伴い、収縮期血圧は 159 ± 21 から $121 \pm 14 \text{ mmHg}$ 、拡張期血圧は、 96 ± 15 から $77 \pm 12 \text{ mmHg}$ と正常化した。s-Kは、 4.0 ± 0.5 から $4.4 \pm 0.3 \text{ mEq/L}$ ($p < 0.01$)と増加し、p-aldo/PRA比(ARR)は、 704 ± 490 から 246 ± 178 と有意に低下した($p < 0.001$)。体重、BMI、腹囲、空腹時血糖、HOMA-IR、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロールには有意な変動は見られなかった。内臓脂肪量は $85.4 \pm 45.0 \text{ cm}^2$ から $74.6 \pm 38.6 \text{ cm}^2$ と有意に低下した($p < 0.05$)。

【結語】原発性アルドステロン症患者において薬物治療により血糖や脂質代謝に対する影響は見られなかったが、内臓脂肪量は有意に減少した。長期効果に関して症例を増やしてさらに検討が必要である。

15. 原発性アルドステロン症の疫学調査と肥満がホルモン検査値に与える影響の検討

○田村尚久、曾根正勝、福永康智、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、小嶋勝利、本田恭子、中尾一和
京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

近年、原発性アルドステロン症(PA)が高血圧患者の5%程度を占めるという報告が多いが、実地医家を受診する高血圧患者におけるPAの頻度は不明である。この頻度を明らかにする目的で、全国11施設の共同調査として「二次性高血圧症の全国調査」を行ってきたが、初診時の同意取得が困難であることなどにより、登録患者数が伸び悩んでいた。本年度より、初診高血圧患者に連続的に血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿レニン活性(PRA)を測定している場合には、事後の同意取得と登録を可能にしたので、調査の現状についてご報告する。一方、イタリアで高血圧専門外来の初診高血圧患者におけるPAの頻度を調べたPAPY試験のサブ解析では、本態性高血圧患者ではbody mass index (BMI)との間に、PACは有意の正相関を示すが、PRAは有意の相関を示さず、結果として肥満者ではアルドステロン/レニン比(ARR)が低下することが報告されているが、PA患者における検討は行われていない。今回、2004年11月1日以降に当院当科にて入院精査を受け、PAと診断された44症例について検討を行った。BMIとの間に、PAC、PRA、尿中アルドステロン排泄量(U-Aldo)は有意の相関を認めなかったが、ARRとU-Aldo/PRA比は有意な負相関を示した。アルドステロン産生腺腫(APA)に片側副腎摘除を行った場合、術後の高血圧治癒を規定する因子の中に、U-Aldo/血漿活性型レニン濃度比高値と、ARR高値が挙げられているため、APAに対して片側副腎摘除を行った場合、肥満者では高血圧が残存する危険が大きい可能性が示唆された。今回検討した症例において片側副腎摘除後に高血圧が治癒したのは、非肥満群12例中10例、肥満群4例中2例であった。

16. 自験の副腎腺腫症例に基づく副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準の再評価の試み

○明比祐子、蘆田健二、野村政壽*、高柳涼一*、柳瀬敏彦
福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学、*九州大学大学院医学研究科病態制御内科

副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)の診断基準は、96年に副腎班が設定した1.0mg DSTの血中コルチゾール(F)値 $3\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上が用いられている。当時のF測定はTFBのRIAキットを用いた測定が主流であったと思われる、EIAが主流となった現在、F値の異同や同カットオフ値の設定に関しては議論がある。福大と九大の院内F値測定がエクルーシス試薬(ロッシュ・ダイアグノステックス)によるEIA測定に切り替わって以降の症例について、診断のための適切なカットオフ値と診断基準項目の再検討を行なった。症例は福大と九大の副腎腫瘍(CS、PA、褐色細胞腫確診例は除外)102例、内訳は従来の診断基準下で非機能性(NF)82例、SCS20例。今回の検討結果や他施設から報告されている $2\sim 4\mu\text{g}/\text{dl}$ 領域のアッセイキットによるF値のばらつきを勘案し、1mg DSTにおけるFのカットオフ値を $2\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上に基準を引き下げることが提唱する。また、現在用いられている基準項目の中で、鑑別に有用と考えられた項目は、1)ACTH基礎値 $10\text{pg}/\text{ml}$ 未満、2)日内リズムの消失(夜間のF値 $5.0\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上)の2項目であり、さらに3)ACTH分泌刺激試験(CRH負荷)の低反応を加え、この3項目のうち2項目以上を満たせばSCSとする診断基準案を作成した。

本検討で0.5mgと1.0mg DSTをともに施行した21例(作成した診断基準案をもとにするとNF12例、SCS8例)において、単回帰分析すると、1.0mg DSTでの $2\mu\text{g}/\text{dl}$ は、0.5mg DSTの $2.98\mu\text{g}/\text{dl}$ ($r=0.79$, $P<0.0001$)に相当した。間脳下垂体班診断基準(06年度報告)によるサブクリニカルクッシング病の0.5mg DSTのカットオフ値 $3.0\mu\text{g}/\text{dl}$ に合致したが、SCSの診断基準を0.5mg DSTに合わせることの妥当性については、今後さらに検討する必要がある。

17. 副腎偶発腫として発見されたコルチゾール産生腺腫の解析

○上芝 元、一城貴政

東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

近年画像診断の進歩により、副腎偶発腫として発見されるコルチゾール産生腺腫が増えており、その鑑別はメタボリックシンドローム発症の観点から重要である。

平成 11 年度より 5 年間にわたり、副腎偶発腫についての全国疫学調査を行い、報告を受けた偶発腫 3,678 例のうち Subclinical Cushing 症候群を含む Cushing 症候群 386 例 (10.5%) の集計結果をもとに、副腎偶発腫として発見されたコルチゾール産生腺腫の解析を行なった。

平均年齢は 55.4 ± 13.3 歳、男女比 3 : 7 で、病側は左右差なく、診断時平均腫瘍径は 2.8 ± 1.4 cm であった。血清コルチゾールは $17.6 \pm 20.1 \mu\text{g/dl}$ 、高値例 23%、正常値例 76%、低値例 1% で、1mg デキサメサゾン抑制試験 (243 例で施行) では抑制なしが 65%、ありが 35% であった。一方、ACTH は 29.3 ± 58.4 pg/ml で低値例 26%、正常値例 59%、高値例 3%、未測定例 12% であった。さらにコルチゾールの日内変動 (137 例で施行) は、ありが 29%、なしが 71% であった。アドステロールシンチでの病側への集積または健側の取込み低下を示したものは 159 例であった。また、Subclinical Cushing 症候群であったと考えられるのは 23% であった。

以上より、副腎偶発腫が発見された場合、約 10% に Cushing 症候群が認められ、そのうちの約 20% が Subclinical Cushing 症候群であり、基礎値のみでは診断されない可能性がある。Cushing 症候群は、二次性に糖尿病、高血圧症、高脂血症などメタボリックシンドロームを来す代表的疾患であり、その対策の重要性が強調される現在、早期の的確な診断と治療が重要であると考えられる。

18. 18F-FDG/PET-CT による副腎腫瘍の質的診断に関する検討

○佐藤文俊 1、森本 玲 1、工藤正孝 1、村上 治 1、高瀬 圭 2、高浪健太郎 2、中村保宏 3、石戸谷滋人 4、高橋昭喜 2、荒井陽一 4、鈴木 貴 3、笹野 公伸 3、伊藤貞嘉 1

1) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野、
2) 同 量子診断学分野、3) 同 病理診断学分野、4) 同 泌尿器科学分野

【背景】近年の画像・内分泌検査の進歩により、副腎偶発腫瘍の診断機会が増加するなか、非侵襲的画像検査により、より正確な質的診断を得ることの重要性が増している。

【目的】副腎腫瘍の質的診断、特に良悪性の鑑別診断における 18F-FDG/PET-CT の有用性を検討した。

【方法】病理診断の確定した副腎腫瘍の自験 62 症例を対象とした (内訳: コルチゾール産生腺腫 33 例・アルドステロン産生腺腫 7 例・非機能性腺腫 13 例・副腎皮質癌 5 例・副腎非ホジキンリンパ腫 4 例)。副腎皮質癌は Weiss criteria に拠り診断した。18F-FDG/PET-CT は、Biograph LSO DUO PET/CT Scanner (Siemens) により核種投与後 60 分にて撮像、Multimodality computer platform (Siemens) により ROI を設定し SUV max を測定した。Kruskal-Wallis H 検定・Dunnett 多重比較検定を実施し $P < 0.05$ を有意水準とした。また、相関は Spearman 順位相関係数による検定を行った。

【結果】SUV max の中央値は、コルチゾール産生腺腫 2.4、アルドステロン産生腺腫 1.8、非機能性腺腫 2.1、副腎皮質癌 7.6、副腎非ホジキンリンパ腫 16.0 を認め、アルドステロン産生腺腫と非機能性腺腫において副腎皮質癌に比し有意差を認めた。副腎皮質腫瘍を対象とした検討では、SUV max と腫瘍径に有意な相関を認めた ($r = 0.4$, $P = 0.0013$)。加えて、副腎皮質腺腫と副腎皮質癌を対象に ROC 曲線による解析の結果、SUV max 6.0 をカットオフ値として、感度 99.5%・特異度 98.2% を認めた。

【結論】副腎腫瘍、特に皮質腫瘍における良悪性の鑑別診断において、18F-FDG/PET-CT による SUV max の検討が有用である可能性が示唆された。今後、更なる症例の蓄積と解析による検討が必要である。

19. 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)は炎症反応を制御する主要な核内受容体であり、そのリガンドであるグルココルチコイドは広く炎症疾患の治療薬として使用されている。しかし、その長期投与における副作用の重篤度から、治療効果を維持した上で副作用を軽減するための努力が長い間なされてきた。GRの主な抗炎症メカニズムは炎症制御転写因子 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おり、副作用は主に GR による転写活性化に起因することが知られている。しかし抗炎症作用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。

我々は、グルココルチコイドのリガンド依存性の AP-1 転写抑制メカニズムを明らかにするため、マクロファージ由来の細胞 (THP-1, Raw264.7 細胞) を用いて、AP-1 主要構成因子である c-Jun と GR に結合する因子群を生化学的手法を用いて解析している。今回はその過程で得られた知見を紹介させていただきたいと考えている。

本年度は、最近明らかになった 1) 核内でのエピゲノミックな制御メカニズム 2) タンパクの分解制御によるターンオーバー制御、という二つのメカニズムについて報告する。このような二つの制御メカニズムの協調作用によって、グルココルチコイドの長期的な作用や短期的な作用が調節されている可能性がある。我々は考えており、現在も解析を続けている。

20. グルココルチコイドと筋萎縮

○田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠、丸山崇子、森本幾夫
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

骨格筋は身体の40%を占める巨大臓器であり、グルココルチコイド(GC)の標的器官としても最大である。骨格筋は運動、姿勢保持機能に加え、グルコース、アミノ酸などのリザーバーとして代謝調節に密接に関与している。とくに、飢餓時においては、GCによって解糖系が亢進するとともに、タンパク分解を介してアミノ酸が産生される。ここで、ある種の病態や GC 過剰時 (クッシング症候群、外因性 GC 投与) においてかかるタンパク分解が II 型速筋線維が主に侵されて優位筋萎縮をもたらす。とくに、糖尿病においては、内因性 GC-GR レセプター系が筋萎縮の発現に関与していることが最近示された (JCI 2009)。したがって、超高齢化社会を迎えるにあたり、骨格筋代謝、萎縮における GC-GR 系の役割を明確にすることは急務と言える。

従来、骨格筋において GC はインスリン/IGF-1 に拮抗して異化を亢進させることが知られていたが、最近、GC-GR 系がその標的遺伝子発現を介して異化亢進とタンパク分解を積極的に制御することが明らかになりつつある。代表的な標的遺伝子に “atrogene” と総称されるユビキチンリガーゼ atrogin-1、MuRF1 がある。われわれは、GC-GR 系の標的遺伝子を網羅的に同定し、GC-GR 系の新規機能的意義を見だし、筋萎縮に至る遺伝子発現カスケードを明らかにしたとともに、GC-GR 系が栄養のセンサーかつ翻訳制御の鍵分子である mTOR と相互作用することを発見した。さらに、mTOR 活性化により GC-GR 系を介した遺伝子発現が抑制されることから、骨格筋萎縮の治療法開発に新機軸を提案可能と考えている。

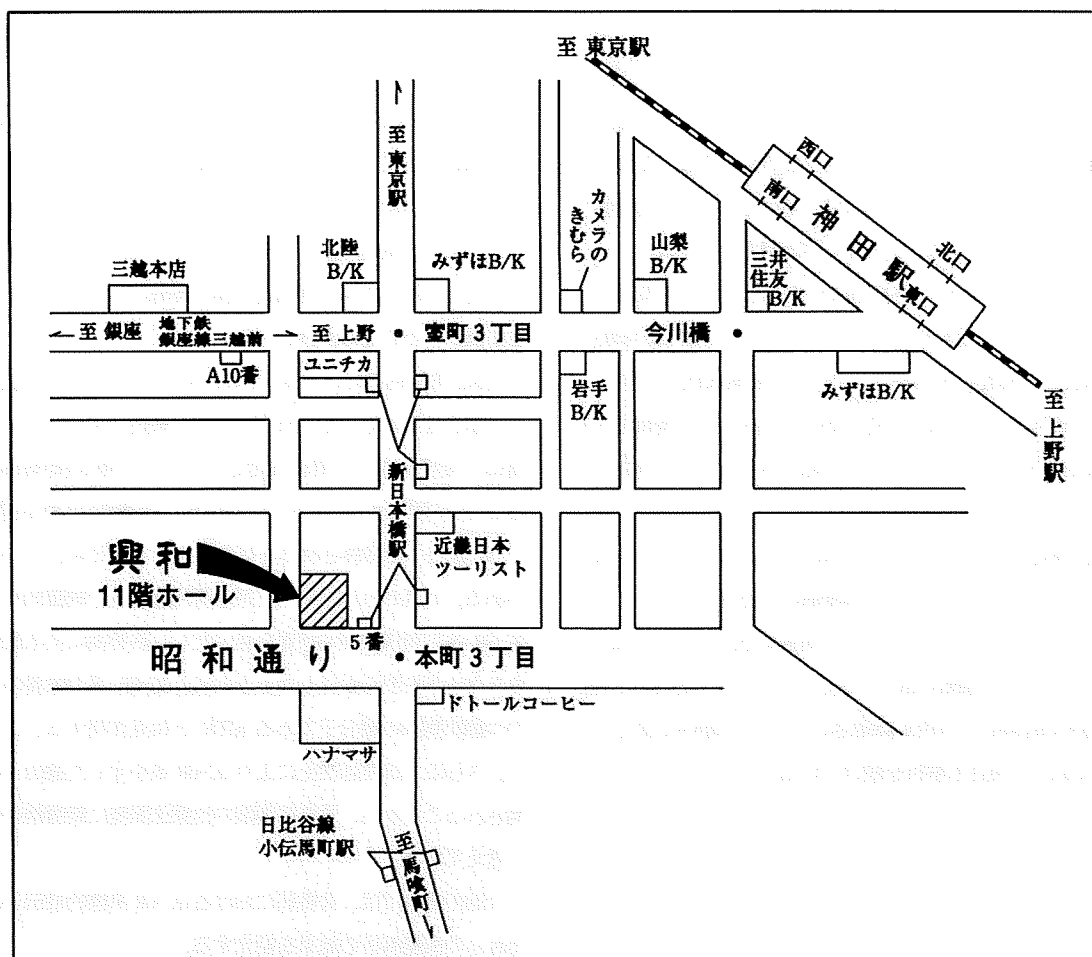
今回の発表では、骨格筋における GC-GR 系標的遺伝子の同定とそれらの機能解析の結果を紹介する。

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3-4-1 4

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

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|----------------------------------|--|------------------|----------|-----------|------|
| 藤枝憲二 | 性分化疾患に関するコンセンサス、Urology View | 小児泌尿器科診療の焦点 | 7(4) | 22-31 | 2009 |
| 藤枝憲二 | 新生児 副腎性器症候群、小児科診療 | 小児の症候群 | 72巻増刊 | 495 | 2009 |
| 矢澤隆志、梅澤明弘、宮本 薫 | 間葉系幹細胞からのステロイド産生細胞. | 産科と婦人科 | 76(10) | 1189-1194 | 2009 |
| 田村尚久 | 原発性アルドステロン症で手術適応例は全例手術すべきである | Pro、ホルモンと臨床 | 57 | 611-617 | 2009 |
| 武田仁勇 | コルチゾールの迅速測定 | カレントセラピー | 27 | 69 | 2009 |
| 武田仁勇 | アルドステロン | Heart View | 13 (増刊号) | 34-39 | 2009 |
| 武田仁勇 | 食塩と心血管および腎障害—食塩と組織レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系— | 医学の歩み | 231 | 805-808 | 2009 |
| 柴田洋孝 | クッシング症候群の診断ガイドライン | ホルモンと臨床 | 56 | 7-15 | 2009 |
| 栗原 勲、柴田洋孝、武田彩乃、三石木綿子、本杉裕一郎、伊藤 裕. | ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)の診断と治療 | ホルモンと臨床 | 56 | 55-60 | 2009 |
| 市原淳弘、柴田洋孝、伊藤 裕 | 内分泌性高血圧を見逃さないようにはどうするか | 治療 | 91 | 477-480 | 2009 |
| 三石木綿子、柴田洋孝 | クッシング症候群、クッシング病は体型のみで診断可能か | Modern Physician | 29 | 473-477 | 2009 |
| 柴田洋孝、市原淳弘、伊藤 裕 | レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の調節機構 | 診断と治療 | 97 | 680-687 | 2009 |
| 武田彩乃、柴田洋孝 | アルドステロン拮抗薬 | カレントセラピー | 27 | 72-77 | 2009 |
| 柴田洋孝 | 内分泌疾患における補充療法の実際：2. 鈣質コルチコイド補充療法 | 内分泌・糖尿病科 | 28 | 468-473 | 2009 |
| 柴田洋孝、伊藤 裕 | アルドステロン関連高血圧—ミネラルコルチコイド受容体活性化と治療抵抗性高血圧 | 最新医学 | 64 | 19-27 | 2009 |
| 本杉裕一郎、柴田洋孝、栗原 勲、伊藤 裕 | 原発性アルドステロン症で手術適応例は全例手術すべきである：Con | ホルモンと臨床 | 57 | 49-55 | 2009 |
| 栗原 勲、柴田洋孝、伊藤 裕 | 原発性アルドステロン症の確定診断では複数の内分泌負荷試験が必要である：Con | ホルモンと臨床 | 57 | 23-28 | 2009 |
| 柴田洋孝、伊藤 裕 | 二次性高血圧—概論 | 日本臨床 | 67 | 443-449 | 2009 |
| 柴田洋孝 | 原発性アルドステロン症の内科的治療の現状 | 血圧 | 16 | 52-56 | 2009 |
| 柴田洋孝 | 二次性高血圧が疑われる場合—原発性アルドステロン症 | 診断と治療 | 98 | 37-42 | 2009 |
| 柴田洋孝 | 副腎偶発腫 | 内科 | 104 | 1237-1243 | 2009 |
| 柴田洋孝 | 高血圧とアルドステロン | 循環器科 | 66 | 623-631 | 2009 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|-------|-----------|------|
| 稲葉 聡、 居軒 功、 宮森 勇 | 鉍質コルチコイド受容体 | 日本臨牀 | 67(6) | 304-308 | 2009 |
| 宮森 勇 | 副腎機能検査における尿検査 | 総合臨牀 | 58(5) | 1251-1254 | 2009 |
| 銭丸康夫、 鈴木仁弥、 木村朋子、 今川美智子、 藤井美紀、 牧野耕和、 若原成行、 稲葉 聡、 高橋貞夫、 此下忠志、 宮森 勇 | 低血糖昏睡と急性膵炎で発症した劇症1型糖尿病の1例 | 糖尿病 | 52(4) | 279-283 | 2009 |
| 宮森 勇 | 褐色細胞腫と白衣高血圧 | Modern Physician | 29(4) | 478-481 | 2009 |
| 宮森 勇 | 原発性アルドステロン症のスクリーニングは高血圧全例を対象とすべきである：Pro | ホルモンと臨床 | 57 | 573-579 | 2009 |
| 宮森 勇、 山本嘉治、 一二三宣秀、 水野清雄 | JSH2009における降圧薬治療～ARB・利尿薬併用療法の位置づけもふまえて～ | 血圧 | 16(3) | 71-76 | 2009 |
| 此下忠志、 Sebastien Fuchs、 宮森 勇 | メタボリックシンドロームにおけるレニン-アンジオテンシン系-遺伝子転写調節と組織発現 | 糖尿病合併症 | 23(2) | 165-168 | 2009 |
| 此下忠志、 藤井美紀、 牧野耕和、 若原成行、 居軒 功、 宮森 勇 | 高尿酸血症患者における尿酸排泄率とレニン-アンジオテンシン系 | 痛風と核酸代謝 | 33(1) | 82-83 | 2010 |
| 高橋貞夫、 銭丸康夫、 鈴木仁弥、 宮森 勇 | コレステリド服薬による血糖コントロール改善効果が確認できた家族性高コレステロール血症合併2型糖尿病の1例 | 日本老年医学会雑誌 | 46(6) | 545-550 | 2010 |
| 上芝 元、 芳野 原 | オルメサルタン、アゼルニジピン併用療法におけるインスリン抵抗性改善作用について | Progress in Medicine | 29(4) | 1099-1103 | 2009 |
| 上芝 元、 芳野 原 | カルシウム拮抗薬シルニジピンのインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲン増加作用 | Progress in Medicine | 29(6) | 1559-1562 | 2009 |
| 上芝 元、 中野三郎、 芳野 原 | 肥満高血圧症におけるバルサルタン長期投与のインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲン増加作用 | Therapeutic Research | 30(7) | 1229-1234 | 2009 |
| 上芝 元 | 副腎偶発腫の経過観察は生涯続けるべきである | Pro. ホルモンと臨床 | 57(7) | 641-646 | 2009 |

| | | | | | |
|--|---|--|----|-----------|------|
| 渡邊奈津子、 鎌田勇樹、 須江麻里子、 吉原 彩、 羽鳥 努、 廣井直樹、 上芝 元、 坪井久美子、 白神伸之、 渋谷和俊、 笹野公伸、 芳野 原 | Cushing症候群を呈した原発不明副腎皮質癌の1例 | 日内分泌会誌 85 (Suppl.) 第19回臨床内 分泌代謝 Update Proceeding | | 110-112 | 2009 |
| 杉野郁美、 渡邊奈津子、 須江麻里子、 吉原 彩、 宮城匡彦、 東條 靖、 磯 薫、 廣井直樹、 上芝 元、 久保木幸司、 坪井久美子、 芳野 原 | 清涼飲料水ケトーシスを契機に 診断されたCushing病の一例 | 日内分泌会誌 85 (Suppl.) 第19回臨床内 分泌代謝 Update Proceeding | | 152-154 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | 特集：クッシング症候群-新しい 展開-クッシング症候群診断 ガイドライン | 内分泌外科 | 26 | 65-72 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | 副腎腫瘍の診断と治療Update 「コルチゾール産生腫瘍の診断 と治療」 | カレントセラ ピー | 27 | 222-229 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | アンドロゲン-アンドロゲンレ セプターとメタボリックシンド ローム | Annual Review 糖尿 病・代謝・内 分泌2009 | | 141-146 | 2009 |
| | 副腎の再生研究の現状 | 総合臨床 | 58 | 98-103 | 2009 |
| 柳瀬敏彦、 田中智子 | トピックス 「ステロイド産生 細胞再生研究の現状」 | 日本生殖内分 泌学会雑誌 | 14 | 51-53 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | アンドロゲンの医学:DHEA(-S) +テストステロン | 日本抗加齢医 学会雑誌 | 5 | 42-46 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | 「アンドロゲンの見直されつつ ある生理作用-アンドロゲンの 抗メタボ作用」 | 実験医学 | 27 | 2276-2280 | 2009 |
| 権藤重喜、 権藤寿喜、 柳瀬敏彦、 高柳涼一 | ステロイドホルモン産生細胞の 再生 | Annual Review 糖尿 病・代謝・内 分泌2009 | | 153-157 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | 臨床内分泌入門2：ステロイド 補充療法の実際 | 日本内分泌学 会雑誌 | 85 | 210-211 | 2009 |
| 明比祐子、 蘆田健二、 柳瀬俊彦 | 技術講座(生化学) ホルモンの 測定シリーズ2：DHEA, DHEA- S, アルドステロン | 検査と技術 | 37 | 1447-1451 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | symposium第5回メタボリックシ ンドローム研究会proceeding 「アンドロゲン受容体とメタボ リックシンドローム」 | Therapeutic Research | 30 | 942-947 | 2009 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------|---------|-----------|------|
| 柳瀬敏彦、 明比祐子 | 副腎疾患の日常診療における賛否両論 (The Pros and Cons) 「原発性アルドステロン症のスクリーニングは高血圧全例を対象にすべきである: Con」 | ホルモンと臨床 | 57 | 581-584 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | ホルモンと体質-体質改善におけるホルモン補充療法の意義とは- | 日本体質医学会雑誌 | 71 | 233-238 | 2009 |
| 明比祐子、 蘆田健二、 竹之下博正、 工藤忠睦、 柳瀬敏彦 | グルココルチコイド補充療法と血圧 | 最新医学 | 64 | 85-89 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | 「新しい臨床検査」 DHEA(-S), アンドロステンジオン、テストステロン | 診断と治療 | 97(特大号) | 1892-1895 | 2009 |
| 権藤寿喜、 権藤重喜、 岡部泰二郎、 柳瀬敏彦 | ステロイドホルモン産生細胞再生療法の展望 | 内分泌・糖尿病科 | 28 | 512-516 | 2009 |
| 蘆田健二、 工藤忠睦、 明比祐子、 安西慶三、 柳瀬敏彦 | 内分泌疾患における補充療法の実際: 糖質コルチコイド | 内分泌・糖尿病科 | 28 | 459-467 | 2009 |
| 蘆田健二、 竹之下博正、 明比祐子、 柳瀬敏彦 | わかってきた男性ホルモンの作用 | 治療 | 91 | 2185-2191 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | アドレノポーズ-臨床症状とDHEA補充療法の現状- | Life-Cycle Care | 6 | 13-15 | 2009 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------|---------|-----------|------|
| 柳瀬敏彦 | 副腎疾患の日常診療における賛否両論 (The Pros and Cons) 「原発性アルドステロン症のスクリーニングは高血圧全例を対象にすべきである: Con」 | ホルモンと臨床 | 57 | 581-584 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | ホルモンと体質-体質改善におけるホルモン補充療法の意義とは- | 日本体質医学会雑誌 | 71 | 233-238 | 2009 |
| 明比祐子、 蘆田健二、 竹之下博正、 工藤忠睦、 柳瀬敏彦 | グルココルチコイド補充療法と血圧 | 最新医学 | 64 | 85-89 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | 「新しい臨床検査」 DHEA(-S), アンドロステンジオン、テストステロン | 診断と治療 | 97(特大号) | 1892-1895 | 2009 |
| 権藤寿喜、 権藤重喜、 岡部泰二郎、 柳瀬敏彦 | ステロイドホルモン産生細胞再生療法の展望 | 内分泌・糖尿病科 | 28 | 512-516 | 2009 |
| 蘆田健二、 工藤忠睦、 明比祐子、 安西慶三、 柳瀬敏彦 | 内分泌疾患における補充療法の実際: 糖質コルチコイド | 内分泌・糖尿病科 | 28 | 459-467 | 2009 |
| 蘆田健二、 竹之下博正、 明比祐子、 柳瀬敏彦 | わかってきた男性ホルモンの作用 | 治療 | 91 | 2185-2191 | 2009 |
| 柳瀬敏彦 | アドレノポーズ-臨床症状とDHEA補充療法の現状- | Life-Cycle Care | 6 | 13-15 | 2009 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表雑誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|-----------------|--------|-----------|------|
| 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 |
| Dateki S, Hizukuri K, Tanaka T, Katsumata N, Katavetin P, Ogata T. | An immunologically anomalous but considerably bioactive GH produced by a novel GH1 mutation (p.D116E). | Eur Jendocrinol | 161(2) | 301-306 | 2009 |
| Katsumata N, Ogawa E, Fujiwara I, Fujikura K. | Novel CYP17A1 mutation in a Japanese patient with combined 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency. | Metabolism | 59(2) | 275-278 | 2010 |
| R. Hiramatsu, S. Matoba, M. Fujisawa, M. Kanai-Azuma, N. Tsunekawa, M. Kurohmaru, K. Morohashi, D. Wilhelm, P. Koopman, Y. Kanai | A critical time window of Sry action in gonadal sex determination. | Development | 136 | 129-138 | 2009 |
| C. Yokoyama, T. Komatsu, H. Ogawa, K. Morohashi, M. Azuma, and T. Tachibana | Generation of rat monoclonal antibodies specific for Ad4BP/SF-1. | Hybridoma | 28 | 113-119 | 2009 |
| M. Zubair, S. Oka, K. L. Parker, and K. Morohashi | Transgenic expression of Ad4BP/SF-1 in fetal adrenal progenitor cells leads to ectopic adrenal formation. | Mol Endocrinol | 23 | 1657-1667 | 2009 |
| H. Ogawa, T. Komatsu, Y. Hiraoka, and K. Morohashi | Transcriptional suppression by transient recruitment of ARIP4 to sumoylated nuclear receptor Ad4BP/SF-1. | Mol Biol Cell | 20 | 4235-4245 | 2009 |
| Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K | A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure | Endocr J. | 56(4) | 619-624 | 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 | 94(5) | 1723-1731 | 2009 |
| Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K | Prevalence and Risk Factors of Vitamin D Deficiency Rickets in Hokkaido, Japan, | Pediatr Int, | 51 | 559-562 | 2009 |
| 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 | 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 claudin 16 mutation in an Egyptian family. | Clin Exp Nephrol, | 13 | 288-294 | 2009 |
| Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K: | A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. | Exp Clin Endocrinol Diabetes | in press | | 2009 |
| Yazawa, T., Inaoka, Y., Okada, R., Mizutani, T., Yamazaki, Y., Usami, Y., Kuribayashi, M., Orisaka, M., Umezawa, A., Miyamoto, K. | Peroxisome proliferator- activated receptor-gamma coactivator-1 alpha regulates progesterone production in ovarian granulosa cells with steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1 | Mol. Endocrinol. | in press | | 2010 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------|----------------------------------|-----------|------|
| Yazawa, T., Inaoka, Y., Mizutani, T., Kuribayashi, M., Umezawa, A., Miyamoto, K. | Liver Receptor Homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. | Endocrinology | 150(8) | 3885-3893 | 2009 |
| Omura M, Nishikawa T | Adrenal venous sampling is essential for detecting unilateral or bilateral adrenal lesion in primary aldosteronism, | Endocrine Journal | 56 | 533 | 2009 |
| Zhu A, Yoneda T, Demura M, Karashima S, Usukura M, Yamagishi M, Takeda Y. | Effect of mineralocorticoid receptor blockade on the renal renin-angiotensin system in Dahl salt-sensitive hypertensive rats | J Hypertension | 27 | 800-805 | 2009 |
| Usukura M, Zhu A, Yoneda T, Karashima S, Yagi K, Yamagishi M, Takeda Y | Effects of a high-salt diet on adipocyte glucocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in salt-sensitive hypertensive rats. | Steorids | 74 | 978-982 | 2009 |
| Takeda Y. | Effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist, on clinical and experimental salt-sensitive hypertension | Hypertension Res | 32 | 321-324 | 2009 |
| A. Murai- Takeda, H. Shibata, I. Kurihara, S. Kobayashi, K. Yokota, N. Suda, Y. Mitsuishi, Rie Jo, H. Kitagawa, S. Kato, T. Saruta, H. Itoh. | NF- κ B is a corepressor of agonist-bound mineralocorticoid receptor. | J. Biol. Chem, | Jan. 6, epub ahed of print | | 2010 |
| K. Nishimoto, K. Nakagawa, D. Li, T. Kosaka, M. Oya, S. Mikami, H. Shibata, H. Itoh, F. Mitani, T. Yamazaki, T. Ogishima, M. Suematsu, K. Mukai. | Adrenocortical zonation in humans under normal and pathologic conditions. | J Clin Endocrinol Metab | in press | | 2010 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------------|----|---------|------|
| Ye P, Yamashita T, Pollock DM, Sasano H, Rainey WE | Contrasting Effects of Eplerenone and Spironolactone on Adrenal Cell Steroidogenesis. | Horm Metab Res | 41 | 35-39 | 2009 |
| Nakamura Y, Vargas Morris C, Sasano H Rainey WE | DAX-1A (NROB1A) Expression Levels are Extremely Low Compared to DAX-1(NROB1) in Human Steroidogenic Tissues. | Horm Metab Res | 41 | 31-34 | 2009 |
| Nakamura Y, Gang HX, Suzuki T, Sasano H Rainey WE | Adrenal changes associated with adrenarche | Rev Endocr Metab Disord | 10 | 19-26 | 2009 |
| 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 |
| Sakamoto N, Tojo K, Saito T, Fujimoto K, Isaka T, Tajima N, Ikeda K, Yamada H, Furuta N, Sasano H | Coexistence of Aldosterone- Producing adrenocortical adenoma and Pheochromocytoma in an ipsilateral adrenal gland. | Endocr J | 56 | 213-219 | 2009 |
| Ebisawa T, Tojo K, Tajima N, Kamio M, Oki Y, Ono K, Sasano H | Immunohistochemical Analysis of 11-beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 and Glucocorticoid Receptor in Subclinical Cushing's Disease due to Pituitary Macroadenoma | Endocr Pathol | 19 | 252-260 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------|-----|-----------|------|
| Takayama K, Tsutsumi S, Suzuki T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Kaneshiro K, Fujimura T, Kumagai J, Urano T, Sakaki Y, Shirahige K, Sasano H, Takahashi S, Kitamura T, Ouchi Y, Aburatani H, Inoue S | Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth | Cancer Res | 69 | 137-142 | 2009 |
| Nakamura M, Miki Y, Akahira JI, Morimoto R, Sato F, Ishidoya S, Arai Y, Suzuki T, Hayashi Y, Sasano H | An Analysis of Potential Surrogate Markers of Target- Specific Therapy in Archival Materials of Adrenocortical Carcinoma | Endocr Pathol. | 20 | 17-23 | 2009 |
| Nigawara T, Sakihara S, Kageyama K, Terui K, Takayasu S, Hatakeyama S, Ohyama C, Sasano H, Suda T | Endothelial cyst of the adrenal gland associated with adrenocortical adenoma: preoperative images simulate carcinoma | Intern Med | 48 | 235-240 | 2009 |
| Kimura T, Usui T, Inamoto S, Minamiguchi S, Okuno H, Sasano H, Hagiwara H, Nagata D, Tagami T, Narusue M | Image in endocrinology. Pheochromocytoma with Subclinical Cushing's Syndrome Caused by Corticomedullary Mixed Tumor of the Adrenal Gland. | J Clin Endocrinol Metab. | 94 | 746-747 | 2009 |
| Nakamura Y, Hornsby PJ, Casson P, Morimoto R, Sato F, Xing Y, Kennedy MR, Sasano H, Rainey WE | Type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) contributes to testosterone production in the adrenal reticularis | J Clin Endocrinol Metab | 94 | 2192-2198 | 2009 |
| Nakamura Y, Xing Y, Sasano H, Rainey WE | The mediator complex subunit 1 enhances transcription of genes needed for adrenal androgen production. | Endocri- nology | 150 | 4145-4153 | 2009 |

| | | | | | |
|--|--|-------------------------------------|-----|-----------------|------|
| Nagasaki S, Miki Y, Akahira J, Suzuki T, Sasano H | Transcriptional regulation of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 12 by SREBP-1 | Mol Cell Endocrinol. | 307 | 163-168 | 2009 |
| Miyoshi Y, Oue T, Oowari M, Soh H, Tachibana M, Kimura S, Kiyohara Y, Yamada H, Bessyo K, Mushiake S, Homma K, Hasegawa T, Sasano H, Ozono K | A Case of Pediatric Virilizing Adrenocortical Tumor Resulting in Hypothalamic-pituitary Activation and Central Precocious Puberty Following Surgical Removal | Endocr J | 56 | 975-982 | 2009 |
| Sasano H | Steroid hormones are produced at the sites of action | Endocr J | 56 | 825-826 | 2009 |
| Hong Y, Li H, Ye J, Miki Y, Yuan YC, Sasano H, Evans DB, Chen S | Epitope characterization of an aromatase monoclonal antibody suitable for the assessment of intratumoral aromatase activity | PLoS One. | 4 | 8050 | 2009 |
| Nomura M, Sasano H, Okada Y, Watanabe T, Sakamoto S, Sakiyama Y, Sakamoto R, Abe I, Horiuchi T, Yanase T, Takayanagi R | Adrenal failure caused by a retroperitoneal malignant mesothelioma | Intern Med | 48 | 2109-2114 | 2009 |
| J. Suzuki, M. Ueno, M. Uno, Y. Hirose, Y. Zenimaru, S. Takahashi, J.I. Osuga, S. shibashi, M. Takahashi, M. Hirose, M. Yamada, Kraemer FB, I. Miyamori | Effects of hormone-sensitive lipase-disruption on cardiac energy metabolism in response to fasting and refeeding | Am J Physiol Endocrinol Metab | 297 | E1115- E1124 | 2009 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------------|--------|-------------|------|
| Y. Umeda, Y. Demura, T. Ishizaki, S. Ameshima, I. Miyamori, Y. Saito, T. Tsuchida, Y. Fujibayashi, H. Okazawa | Dual-time-point 18F-FDG PET imaging for diagnosis of disease type and disease activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia | Eur J Nucl Med Mol Imaging | 36 (7) | 1121-1130 | 2009 |
| T. Konoshita, N. Kato, Fuchs S., S. Mizuno, C. Aoyama, M. Motomura, Y. Makino, S. Wakahara, I. Inoki, T. Miyamori | Genetic Variant of the Renin-Angiotensin System and Diabetes Influences Blood Pressure Response to Angiotensin Receptor Blocker | Diabetes Care | 32(8) | 1485-1490 | 2009 |
| Sawatsubashi, S., Murata, T., Lim, J., Fujiki, R., Ito, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Zhao, Y., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Umetsu, D., Ito, T., Takeyama, K. and Kato, S. | Histone chaperone DEK coactivates a nuclear receptor: a functional link to leukemia | Genes Dev. | 24 | 159-170 | 2010 |
| Ochiai, E., Kitagawa, H., Takada, I., Fujiyama, S., Sawatsubashi, S., Kim, M.- S., Mezaki, Y., Tshushima, Y., Takagi, K., Azuma, Y., Takeyama, K., Yamaoka, K., Kato, S. and Kamimura, T | CDP/Cut is an osteoblastic co-activator of the vitamin D receptor (VDR) | J. Bone Miner. Res. | | in press | 2010 |
| Oya, H., Yokoyama, A., Yamaoka, I., Fujiki, R., Yonezawa, M., Youn, M.-Y., Takada, I., Kato, S. and Kitagawa, H. | Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling complexes | J. Biol. Chem. | 284 | 32472-32482 | 2010 |