

200906126A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

ADH分泌異常症(尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の  
診断マーカーの開発に向けた患者検体の収集

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大 磯 ユタカ

平成22(2010)年3月

# 目 次

## [ I ] 総括・分担研究報告書

研究代表者 大磯ユタカ ..... 1

[ II ] 参考資料 ..... 11

[ III ] 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 13



[ I ] 総括・分担研究報告書

## ADH分泌異常症(尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーの開発に向けた患者検体の収集

研究代表者 大磯ユタカ 名古屋大学大学院医学系研究科  
糖尿病・内分泌内科学 教授

**研究要旨:** リンパ球性漏斗下垂体後葉炎は他の中枢性尿崩症を呈する下垂体腫瘍などとの鑑別診断が困難なことも多く、生検を要しない非侵襲性の診断法が開発が望まれている。研究分担者及び研究協力者の施設または関連施設よりリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者の血清検体を収集管理し血清検体を用いてプロテオミクスを施行し、いくつかの新規病因自己抗原候補を同定した。今後、自己抗原候補の中から有効な診断マーカー、また病態を反映するようなバイオマーカーを開発するため、より多くの臨床検体を収集し検証を行っていく予定である。

### 研究分担者氏名

石川 三衛 自治医科大学附属さいたま医療  
センター内分泌代謝科 教授  
梶村 益久 名古屋大学医学部附属病院糖  
尿病・内分泌内科 助教

### A. 研究目的

本研究は横断的基盤研究分野、つまり臨床調査研究や他の先端の厚生労働科学研究(ヒトゲノム・遺伝子治療研究、免疫・アレルギー研究等)における研究者との情報交換、技術的支援等の連携のもと、特定疾患に係る基盤的・基礎的な科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てることを目的とする研究のうちの「生体試料等の収集に関する研究」の公募(二次)で採択され施行された。生体試料等の収集に関する研究(二次公募分)の目的は難治性疾患の研究を一層推進するため、特定疾患調査研究分野に含まれる疾患のうち、平成21年度一次採択予定の研究課題において取り込まれる疾患以外の疾患について、患者への適切な説明及びそれに基づく患者からの同意取得の下、生体試料等を収集し、ヒト細胞・

遺伝子・組織バンク等に当該試料等を提供し、もって、当該疾患に関する共同研究等を加速させ、革新的な治療法・診断法が開発に資するものとするものである。なお、ヒト細胞・遺伝子・組織バンク等については、品質管理が厳格に実施されていること、さらに、臨床調査研究分野に関連する領域の研究班がある場合には、既存の研究班との連携を図ることが求められている。

本研究は難治性疾患克服研究事業特定疾患調査研究分野の対象疾患であるADH(バゾプレシン)分泌異常症の中でもバゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の血清試料を収集するものである。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎は下垂体にリンパ球や形質細胞が浸潤する自己免疫性の慢性炎症性疾患と考えられている。しかし、疾患特異的な自己抗原、自己抗体は未だ同定されておらず、病態も十分に解析されていない。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の臨床診断は、多飲、多尿などの中枢性尿崩症の症候と、バゾプレシン分泌低下などの内分泌検査所見およびMRI画像検査で下垂体茎の

肥厚などの特徴的な所見が認められた場合に疑い例となり、確定診断には下垂体生検が必要である。しかし下垂体生検は侵襲的であるため施行されることは少なく、胚細胞腫、下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、肉芽腫疾患との鑑別が困難な場合があり誤診によって患者が極めて不利益を被ることがある。たとえばリンパ球性漏斗下垂体後葉炎に対する治療としてグルココルチコイドが投与されるが、疑い例でグルココルチコイド投与された後に腫瘍などが明らかとなるような例も珍しくなく、また逆にリンパ球性漏斗下垂体後葉炎が下垂体腫瘍と誤診され不必要な経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を実施された症例が多いことも従来より問題になっており、診断に有用な非侵襲的な検査方法の開発が強く望まれている。本研究の目的は患者数が少ないため研究の進みにくいリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者血清検体の収集及び品質管理が厳格に実施されることにより共同研究を加速し、血清を用いた非侵襲的な診断マーカーの開発に資することである。

## B. 研究方法

### [1] 血清検体の収集及び管理

我々はすでに名古屋大学医学部において「自己免疫性視床下部下垂体炎の自己抗原の同定、及び自己抗体測定法の開発」という課題名で倫理委員会の承認を得て、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎疑いの患者と健常者の血清検体を収集管理しているが、名古屋大学医学部附属病院以外の自治医科大学附属さいたま医療センター、および関連病院において生体試料収集のためのプロトコールと説明同意文書等を作成し各施設における倫理委員会で承認を得る。患者への説明と同意を得たのち、生検を施行されリンパ球性漏斗下垂体後葉炎

と確定診断された患者および疑いと診断された患者の血清を収集し、説明書、同意書の保管などとともに品質管理する。さらに厚生労働省難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野で本研究と関連する間脳下垂体機能障害に関する調査研究班と連携を図り試料を収集する。

### [2] 病態の解析および診断マーカーの検索

- (1) ウェスタンブロッティング法を用いた検討  
ヒトまたはラット下垂体の蛋白質抽出物を電気泳動し、患者または健常者血清とのウェスタンブロッティング法により患者特異的なバンドを解析した。また漏斗下垂体後葉炎で出現する自己抗体は下垂体後葉に抗原蛋白があると考えられるので、下垂体前葉と後葉を分別摘出し蛋白質を抽出した。また超遠心分離などによって細胞質と膜蛋白とに分画化し検討した。
- (2) 患者特異的バンドを切り出し、in-gel digestion、還元反応後、試料を液体クロマトグラフィー(LC)とタンデム質量分析計(tandem mass spectrometry: MS/MS)が結合したLC-MS/MS質量分析装置を用い解析し、得られた質量分析スペクトラムをMascot解析を用いアミノ酸配列、蛋白を同定した。
- (3) ショットガン法の開発とプロテオーム解析  
ウェスタンブロッティング法では微量の抗原抗体反応が検出できない可能性が考えられたため、より高い解析能を有しかつすべての自己抗原蛋白のハイスループットな同定が可能なプロテオーム解析方法の開発について検討した。下垂体抽出物、患者及び健常人血清から精製されたIgG、及びセファロースビーズを試験

内で混和した後に沈降し、塩などを用いて抗原抗体反応物から抗原蛋白を溶出させた。溶出された蛋白を還元アルキル化、脱塩、トリプシン処置、in-solution digestionしLC-MS/MS質量分析装置を用い解析し、得られた質量分析スペクトラムをMascot解析を用いアミノ酸配列、蛋白を同定した。

- (4) 同定された自己抗原蛋白候補と血清とのウェスタンブロッティング法を用いた解析、及び診断マーカーとしての有用性の評価  
上記の(2)、(3)の方法で同定された自己抗原と考えられる蛋白を入手した。Full-lengthの蛋白が購入や譲与によって入手できないものに関してはin vitro transcription and translationの方法で蛋白合成した。合成された蛋白と血清中自己抗体との抗原抗体反応をウェスタンブロッティング法により解析した。自己抗原蛋白候補の中で疾患に対する特異度、感度の高いものが有効な診断マーカーと考えられる。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヒトの血液を採取して行われるものであるため、ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則を述べたヘルシンキ宣言の趣旨に沿って正しく実施し、併せて、医の倫理に基づいて忠実に実施するよう留意した。研究計画書は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守するよう作成し、名古屋大学医学部などの各研究施設での倫理委員会において承認を受けた上で研究を開始した。試料提供者への説明とインフォームドコンセント、個人情報の厳重な管理などを徹底した。また、実験動物の使用に関しては、厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本方針に準拠した名古屋大学が定めているガイド

ラインを遵守し、動物に対する無用な実験を回避した。

## C. 研究結果

### (1) リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者の血清検体収集

名古屋大学医学部においては倫理委員会の承認を得て、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎疑いの患者と健常者の血清検体を収集管理していたが、名古屋大学医学部附属病院以外の自治医科大学附属さいたま医療センター、および関連病院、研究協力施設での生体試料収集のため各施設に対してプロトコール作成から検体の収集までの参考資料などを作成して検体収集を行うサポートを行った。各施設においてプロトコールと説明同意文書等を作成し、各施設において倫理委員会から承認を得た。また各施設に症例についての情報を調査依頼し全施設から返答を得た。各施設で生検を施行されリンパ球性漏斗下垂体後葉炎と確定診断された患者は1名(図1)、および疑いと診断された患者は9名であった。確定診断された症例では、下垂体MRIで下垂体の腫大、下垂体茎の肥厚、均一な造影効果が認められた(図1-A)。また、下垂体生検でリンパ球の著明な浸潤と繊維化をともなう慢性炎症像が認められた(図1-B)。全症例の血清検体を名古屋大学に収集し、説明書、同意書の保管などとともに品質管理した。

### (2) ウェスタンブロッティング法を用いた検討の結果

ヒトまたはラット下垂体の蛋白質抽出物を下垂体前葉と後葉を分別し、また超遠心分離などによって細胞質と膜蛋白とに分画化し、電気泳動し、リンパ球性漏斗

下垂体後葉炎患者または健常者血清とのウェスタンブロッティング法により患者特異的なバンドを解析した結果、いくつかの患者特異的なバンドが下垂体後葉からの抽出蛋白で観察された。従来報告されているものと考えられる約22kDのバンドも観察されたが、過去報告されていない下垂体後葉由来と考えられる約95kD蛋白のバンドが患者特異性が高く新規診断マーカーの候補であると考えられた(図2)。

### (3) 質量分析装置を用いた蛋白同定

上記実験で得られた約95kD蛋白のバンドを切り出しin-gel digestionしLC-MS/MS法により解析したがノイズと考えられるHuman IgG heavy chainなどのimmunoglobulinが極めて多く病態に関与すると考えられる蛋白は同定されなかった。

### (4) ショットガン法の開発とプロテオーム解析結果

自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法を開発に向けた検討を行い、本方法によって多くの蛋白を同定することができ、自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法を開発することができた(図3)。質量分析は何種類かの機器で検討したが名古屋大学に設備されているLTQ Orbitrap XLがもっとも解析能が高いことが判明したので、すべてのサンプルに対してLTQ Orbitrap XLを用い解析した。以上のプロテオーム解析と質量分析の結果多くの自己抗原蛋白の候補が同定された(図4)。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者#1からは240個の蛋白が同定された。gene ontology解析で機能アノテーションを行った結果、cellular process, metabolic process, biological regulationに関する蛋白

が多く認められ過去報告されていない新たな知見を得ることができた(図5)。同様な方法でリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者#2、3からもほぼ同数の蛋白が同定され、また健常者#1からも同様に約230の蛋白が同定され、図6に示すようにリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者3人で認められ健常者で認められないVesicular transport, cell adhesion, transcriptional factorなどの病因自己抗原蛋白候補がいくつか認められた。またこの方法で新規蛋白質が同定された他にも、すでに報告されているGH, secretogranin IIも健常者、患者でともに同定され、過去の報告を確認することができ、本方法の有効性が確かめられた。

### (5) 自己抗原蛋白候補と血清とのウェスタンブロッティング、及び診断マーカーとしての有用性の評価の結果

自己抗原候補のFull lengthの蛋白を購入し、購入できないものに関してはfull lengthの蛋白の組み換え蛋白を合成するため、クローニング、蛋白発現実験を施行した(図7)。目的の蛋白を発現し、ウェスタンブロットによって目的の組み換え蛋白が発現されたことを確認した(図7)。現在リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者および健常人の血清との抗原-抗体反応を解析中である。今後患者数および対照数を増やし検討することによってそれらの蛋白の中から有効な診断マーカーが開発されることが考えられる。

## D. 考察

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎症例は希少であることが確認され、特に生検が施行され確定診断された症例が極めて少ないことが判明した。しかしながら研究分担者、研究協力者

間の共同研究、情報交換によって検体を収集することができたため、限られた検体数ではあったが、解析研究が実施することができた。

血清検体を用いたプロテオーム解析などの基礎的実験の方法論の確立に関しては計画していた目的をおおよそ達成でき、従来の方法よりも高い解析能を有しかつハイスループットな同定が可能なプロテオーム解析方法の開発することができた。9症例のリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者疑いの血清検体を収集し解析を施行した結果、いくつかの病因自己抗原候補が同定された。病因下垂体自己抗原の探索の方法として本法は広範囲で網羅的なリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の下垂体自己抗原のプロテオーム解析であると考えられ、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎で既に報告されているペプチドの他に新規自己抗原候補をいくつか同定することが出来た。本方法はリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の自己抗原解析に非常に有用な方法だと考えられた。

リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の疾患特異的自己抗原の同定によって本疾患のみならず、原因不明である特発性バゾプレシン分泌低下による中枢性尿崩症の分子学的病態解明にも貢献できると考えられた。また未だ国際的にもリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーは開発されておらず国際的・社会的意義は極めて大きいと考えられる。

今後、自己抗原の選定、診断マーカーとしての特異度、感度を評価するにはより大規模な収集が必要であると考えられた。本研究の結果開発された診断マーカーによって非侵襲的な診断が可能になり誤診の危険が低下し適切な治療を受けられるようになることが期待される。さらに疾患の病因解明によって早期発見や予知、さらに発症予防の研究に貢献できることが期待される。

## E. 結論

本研究によりADH(バゾプレシン)分泌異常症の中でもバゾプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の血清を収集管理することができた。収集された血清検体を用い、従来報告されていない自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法を開発し、この新たなプロテオーム解析の手法により疾患特異的下垂体自己抗原候補が同定し、診断マーカーの開発を推進することができた。今後、自己抗原候補の中から有効な診断マーカー、また病態を反映するようなバイオマーカーを開発するためには、臨床検体を収集し大規模な検証が必要であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hiroi M, Morishita Y, Hayashi M, Ozaki N, Sugimura Y, Nagasaki H, Shiota A, Oiso Y, Arima H. Activation of vasopressin neurons leads to phenotype progression in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 298:486-93, 2010
- 2) Iwama S, Sugimura Y, Murase T, Hiroi M, Goto M, Hayashi M, Arima H, Oiso Y. Central adiponectin functions to inhibit arginine vasopressin release in conscious rats. *J Neuroendocrinol*. 21:753-9, 2009
- 3) Hayashi M, Arima H, Ozaki N, Morishita Y, Hiroi M, Ozaki N, Nagasaki H, Kinoshita



- N, Ueda M, Shiota A, Oiso Y. Progressive polyuria without vasopressin neuron loss in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 296:R1641-9, 2009
- 4) Saito T, Saito T, Kasono K, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, Sasaki S, Ishikawa S. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency. *Acta Physiol (Oxf)*. 196:239-47, 2009
- 5) Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Takuya Kato, Haruyuki Suzuki, Atsushi Enomoto, Hiroshi Arima, and Yutaka Oiso. Proteomic search for novel autoantigens in patient with lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *Endocr J*. 57 (Suppl.2):S507, 2010
- 6) The differing pathological effects of nitric oxide synthase isoforms in osmotic demyelination syndrome in rats. Sugimura Y, Murase T, Takefuji S, Takagi H, Iwama S, Suzuki H, Takagishi Y, Arima H, Sawada M, Oiso Y, Murata Y. The 32nd ANNUAL MEETING OF THE JAPAN NEUROSCIENCE SOCIETY NEUROSCIENCE RESEARCH. 65,S53-S53, 2009
- 7) 高ナトリウム血症. 梶村益久, 大磯ユタカ. 内分泌・糖尿病科, 29(5) 393-400, 科学評論社 2009年11月
- 8) 口渇, 多飲. 梶村益久, 大磯ユタカ. チャート内科診断学, 385-388. 中外医学社 2009年7月
- 9) 尿崩症(中枢性)診断基準・アルゴリズム. 高張食塩水負荷試験およびDDAVP試験. 有馬 寛, 大磯ユタカ. 内分泌機能検査実施マニュアルp57, 59, 診断と治療社 2009年
2. 学会発表
- 1) Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Takuya Kato, Haruyuki Suzuki, Atsushi Enomoto, Hiroshi Arima, and Yutaka Oiso. Proteomic search for novel autoantigens in patients with lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010). March 2010.
- 2) アディポネクチンによるバゾプレシン分泌抑制作用機序の検討. 岩間信太郎, 梶村益久, 村瀬孝司, 有馬 寛, 大磯ユタカ. 第82回日本内分泌学会学術総会
- 3) 家族性中枢性尿崩症モデルマウスにおけるバゾプレシン mRNA 発現調節機序の検討. 森下啓明, 有馬 寛, 廣井麻衣子, 林 正幸, 尾崎信暁, 梶村益久, 長崎 宏, 大磯ユタカ. 第82回日本内分泌学会学術総会
- 4) リンパ球性漏斗下垂体後葉炎のバイオマーカー開発 —プロテオーム解析による病因自己抗原分子の検索—. 梶村益久. 第36回日本神経内分泌学会, シンポ, 2009年9月, 北九州
- 5) プロテオミクスによるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の病因自己抗原の探索. 岩間信太郎, 梶村益久, 加藤琢哉, 鈴木陽之, 榎本 篤, 有馬 寛, 大磯ユタカ. 第36回日本神経内分泌学会, 2009年9月, 北九州
- 6) 下垂体茎腫脹をともなう低Na血症の1例. 加藤二郎, 梶村益久, 浜口京子, 大磯ユタカ. 第208回日本内科学会東海地方会
- I. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

図1-A, B. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎と確定診断された症例の頭部MRI像(図1-A)と下垂体生検像(図1-B)

図1-A

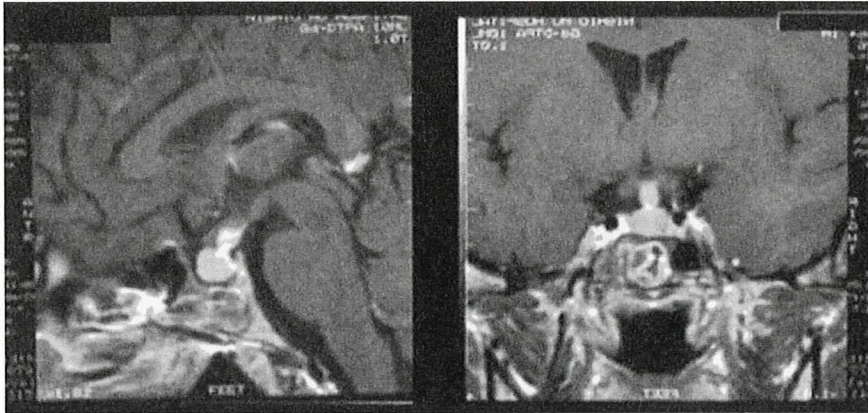


図1-B

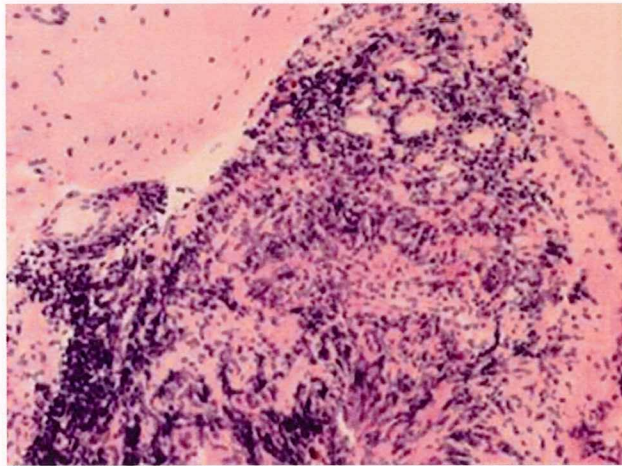


図2. ラット下垂体lysate (a; 前葉, p; 後葉)とリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者血清とのウェスタンブロッティングの結果

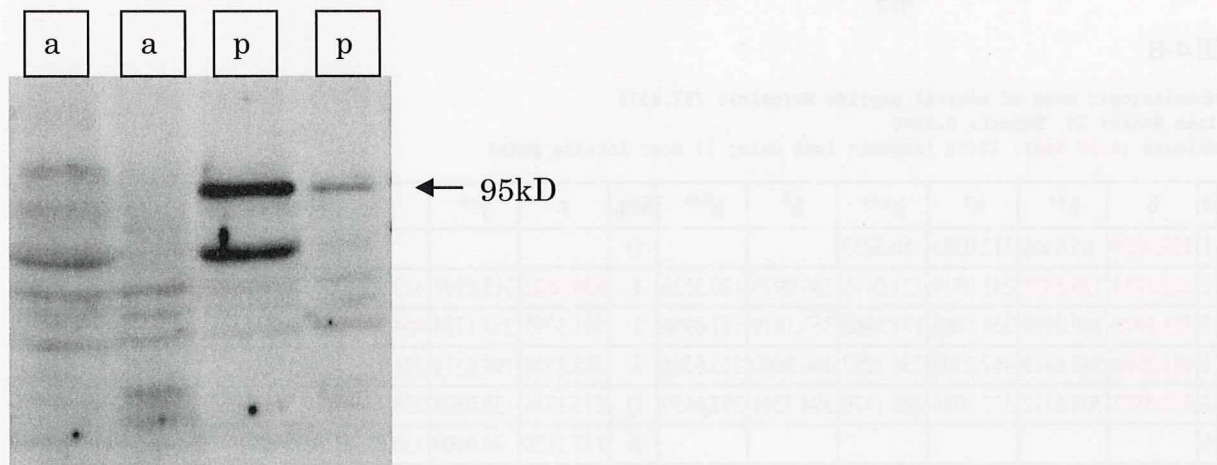


図3. 自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法の開発

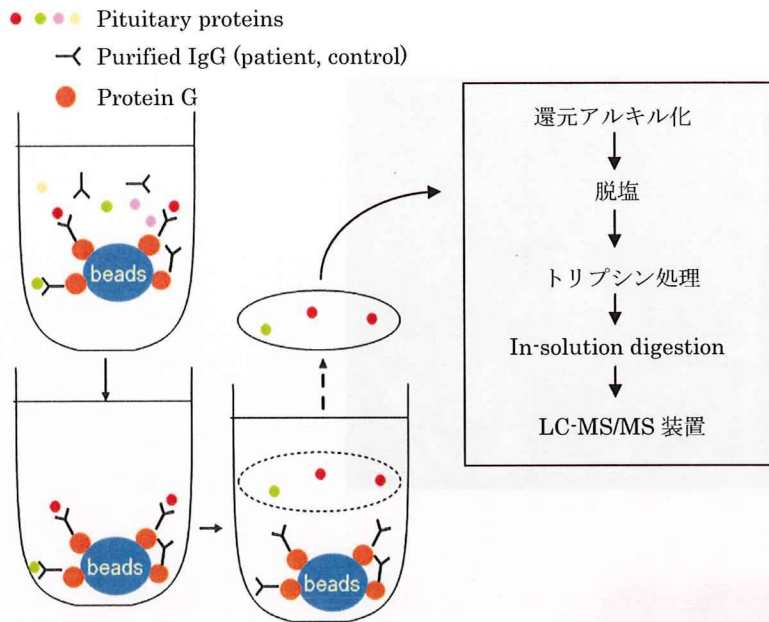


図4-A, B. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者で特異的に同定された蛋白の質量分析スペクトル結果の一例

図4-A

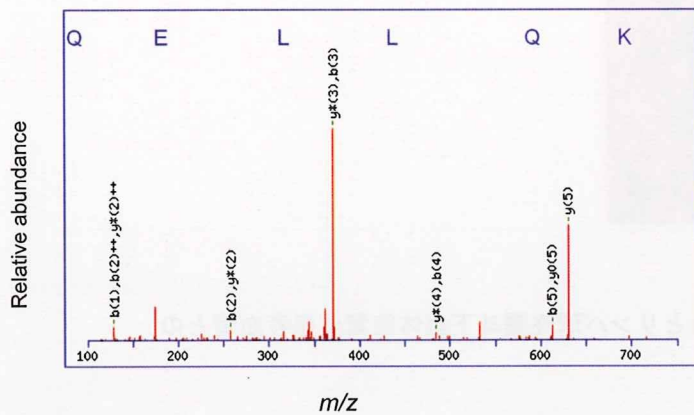


図4-B

Monoisotopic mass of neutral peptide  $M_r(\text{calc})$ : 757.4334  
 Ions Score: 34 Expect: 0.0048  
 Matches (**Bold Red**): 12/50 fragment ions using 17 most intense peaks

#	b	b <sup>++</sup>	b*	b <sup>***</sup>	b <sup>0</sup>	b <sup>0++</sup>	Seq.	y	y <sup>++</sup>	y*	y <sup>***</sup>	y <sup>0</sup>	y <sup>0++</sup>	#
1	<b>129.0659</b>	65.0366	112.0393	56.5233			Q							6
2	<b>258.1084</b>	<b>129.5579</b>	241.0819	121.0446	240.0979	120.5526	E	<b>630.3821</b>	315.6947	613.3556	307.1814	<b>612.3715</b>	306.6894	5
3	<b>371.1925</b>	186.0999	354.1660	177.5866	353.1819	177.0946	L	501.3395	251.1734	<b>484.3130</b>	242.6601			4
4	<b>484.2766</b>	242.6419	467.2500	234.1287	466.2660	233.6366	L	388.2554	194.6314	<b>371.2289</b>	186.1181			3
5	<b>612.3352</b>	306.6712	595.3086	298.1579	594.3246	297.6659	Q	275.1714	138.0893	<b>258.1448</b>	<b>129.5761</b>			2
6							K	147.1128	74.0600	130.0863	65.5468			1



図5. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者から得られた自己抗原候補の Gene ontology 解析の一例

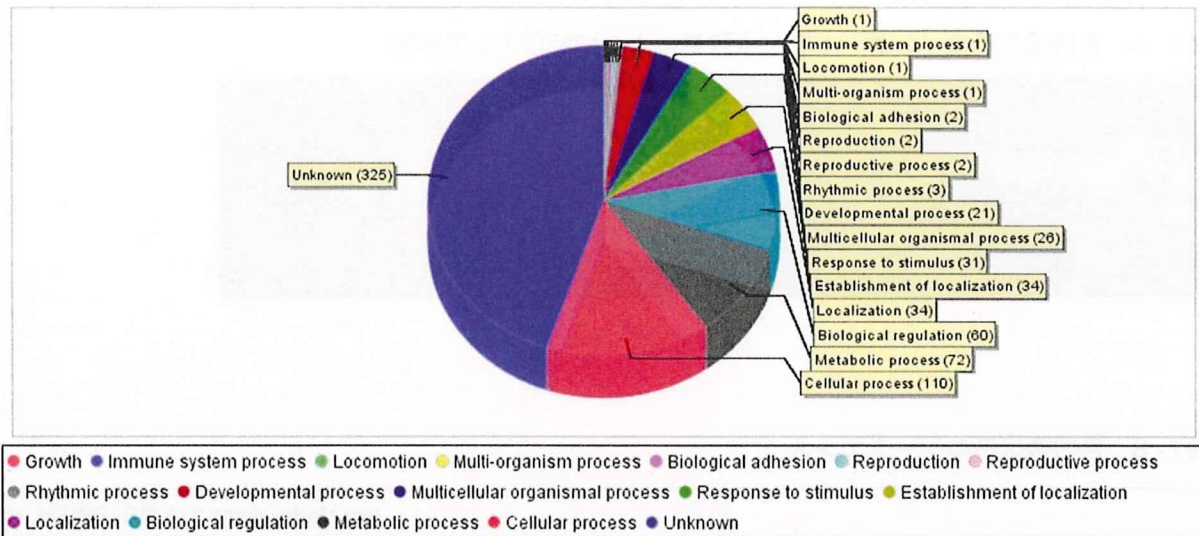


図6. 自己抗体を使用した免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法によるプロテオーム解析を用いてリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者および健常者から同定された蛋白質

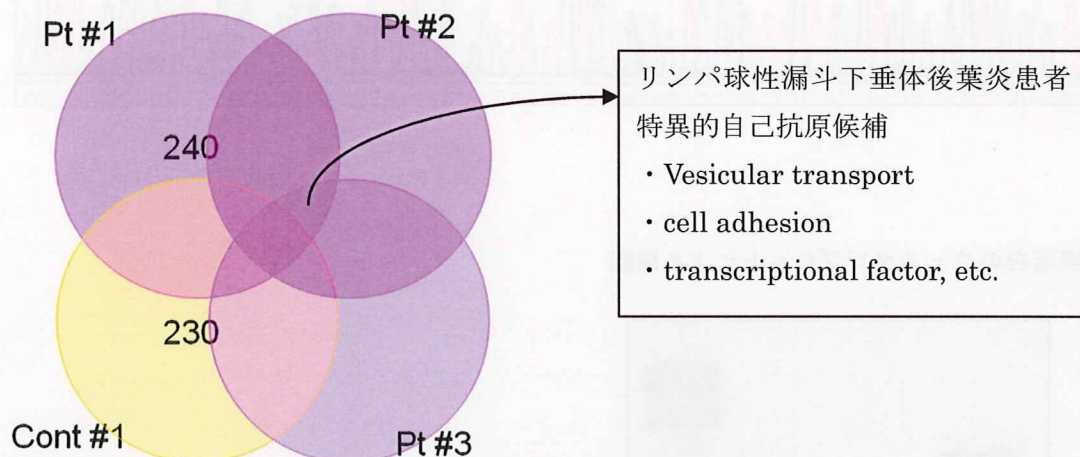




図7-A, B, C. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎自己抗原候補蛋白のクローニングから蛋白発現

図7- A 目的遺伝子のインサートを制限酵素による切断によって確認

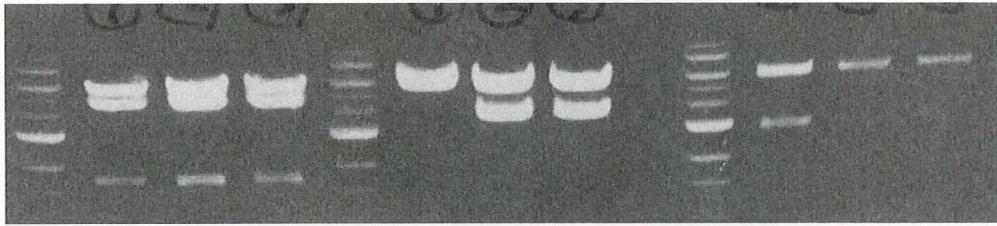


図7- B 目的遺伝子のシーケンス

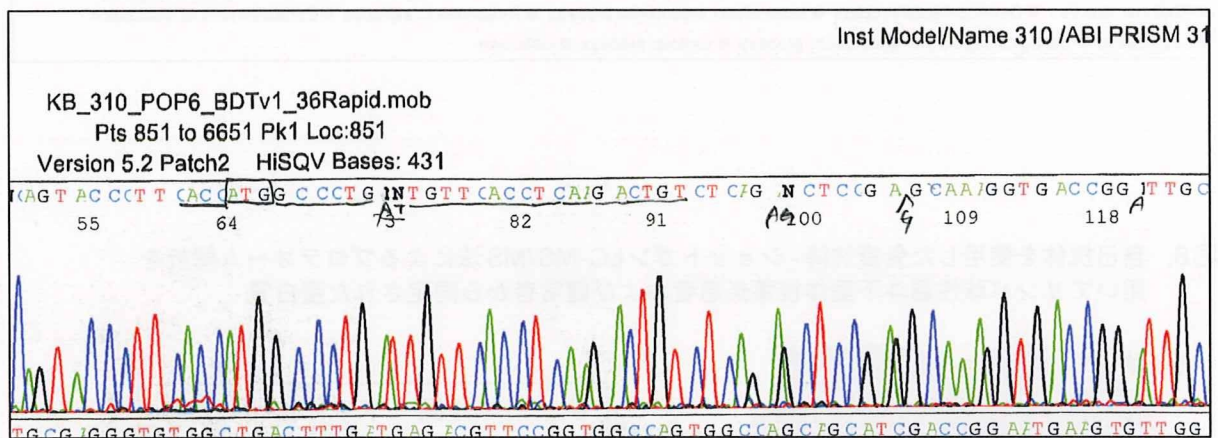
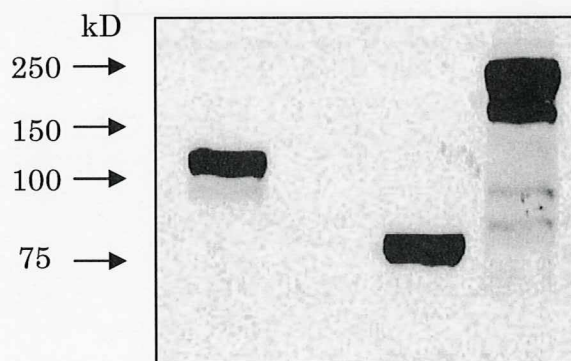


図7- C 発現蛋白のウェスタンブロットによる確認



## [II] 参 考 资 料

2009年7月8日

厚生労働省難治性疾患克服研究事業  
間脳下垂体機能障害調査研究班

分担研究者 殿

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班では何かとご協力を頂きありがとうございます。さて、私どもの研究室では名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て「自己免疫性視床下部下垂体炎の自己抗原の自己抗原の同定、及び自己抗体測定法の開発」の臨床研究を始めています。この研究を推進するにあたり、厚生労働省が単年度の試験的研究の性格を持つ生体試料等の収集に関する研究(難治疾患克服研究事業)を公募したため、「ADH分泌異常症(中枢性尿崩症)を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断マーカーの開発に向けた患者検体の収集」を応募したところ、最近その実施承認を得ました。本研究の公募期間がきわめて短く申請予算額も限られていたため下垂体後葉炎のみを対象に申請せざるを得ず、班全の課題として申請することができませんでしたが、現在下垂体後葉炎以外の検体収集にも拡大できるよう厚労省にお願いしています。

さて、今回の研究課題の研究目的は「リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者血清を収集・管理し、その血清タンパクを用いてプロテオーム解析を施行する」ものです。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎は比較的稀な疾患であり、しかも研究期間が1年間に限定されているため、間脳下垂体機能障害調査研究班の班員の先生と連携し患者血清試料を収集し研究を推進できれば幸いです。そこで班員である先生方にリンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者の血清収集にご協力を頂きたくお願い申し上げます。別紙にこの課題に関し名古屋大学医学部倫理委員会に提出した各種書式と、大学の承認書を添付いたしますので、学内手続きが必要な場合はご利用下さい。ご不明の点がございましたら、担当の梶村先生までお問い合わせ下さい。

ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

間脳下垂体機能障害に関する調査研究  
研究代表者 名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科  
大磯 ユタカ

問い合わせ先：名古屋大学糖尿病・内分泌内科  
梶村 益久  
Tel:052-744-2142  
e-mail: sugiyosi@med.nagoya-u.ac.jp

2009年7月8日

## リンパ球性漏斗下垂体後葉炎患者血清の採取、送付方法などについて

当科におきましては名古屋大学医学部倫理委員会で承認を得た臨床研究「自己免疫性視床下部下垂体炎の自己抗原の同定、及び自己抗体測定法の開発」(関連書類添付)の研究方法に準じ採血、血清採取・管理を施行していますが、先生方に御協力していただく際の、採取・送付の具体的方法と要点について説明させていただきます。

### ①同意書取得

### ②採血(生化学 and/or CBC と同時に末梢血 5 ml の研究用採血を追加)

検体の均一化を図るため、可能でしたら名大と同様で凝固促進剤なし、分離剤なし、という条件で採血し、血清採取お願い致します。血清量は2 ml 以上あると助かります。

### ③血清の取り扱い

採取していただいた血清は冷蔵下でエッペンチューブに1 ml ずつ分注していただき、-20C か -80C で保存後、ドライアイスとともに梱包していただきクール宅急便で着払いとして送っていただくようお願い致します。貴施設で分注が困難な場合は血清を1本のチューブ内に入れていただき同様に保存し送っていただいても結構です。到着日が土・日曜日にならないようご配慮をお願い致します。

### ④患者診療情報

病歴、血液検査、尿検査、MRI検査、病理学検査などの簡単なサマリーを送っていただくようお願い致します。

### ④送付先

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65  
名古屋大学医学部附属病院糖尿病内分泌内科  
相村 益久

Tel: 052-744-2142

Fax: 052-744-2206

E-mail: sugiyosi@med.nagoya-u.ac.jp

### ⑤患者個人情報管理、連結可能匿名化データベース化は当科でも行います。



### [Ⅲ] 研究成果の刊行に関する一覧表

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 雑 誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiroi M, Morishita Y, Hayashi M, Ozaki N, Sugimura Y, Nagasaki H, Shiota A, Oiso Y, Arima H.	Activation of vasopressin neurons leads to phenotype progression in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	298	486-493	2010
Iwama S, Sugimura Y, Murase T, Hiroi M, Goto M, Hayashi M, Arima H, Oiso Y.	Central adiponectin functions to inhibit arginine vasopressin release in conscious rats.	J Neuroendocrinol	21	753-759	2009
Hayashi M, Arima H, Ozaki N, Morishita Y, Hiroi M, Ozaki N, Nagasaki H, Kinoshita N, Ueda M, Shiota A, Oiso Y.	Progressive polyuria without vasopressin neuron loss in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol	296	R1641-R1649	2009
Saito T, Saito T, Kasono K, Otani T, Tamemoto H, Kawakami M, Sasaki S, Ishikawa S.	Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency.	Acta Physiol (Oxf)	196	239-247	2009
Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Takuya Kato, Haruyuki Suzuki, Atsushi Enomoto, Hiroshi Arima, and Yutaka Oiso.	Proteomic search for novel autoantigens in patient with lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis.	Endocr J	57 (Suppl.2)	S507	2010
Sugimura Y, Murase T, Takefuji S, Takagi H, Iwama S, Suzuki H, Takagishi Y, Arima H, Sawada M, Oiso Y, Murata Y.	The differing pathological effects of nitric oxide synthase isoforms in osmotic demyelination syndrome in rats.	The 32nd ANNUAL MEETING OF THE JAPAN NEUROSCIENCE SOCIETY NEUROSCIENCE RESEARCH.	65	S53-S53	2009

## 書 籍

著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
梶村益久, 大磯ユタカ	高ナトリウム血症		内分泌・糖尿病科	科学評論社	東京	2009	29(5) 393-400
梶村益久, 大磯ユタカ	口渇, 多飲.	富野康日己	チャート内科診断学	中外医学社	東京	2009	385-388
有馬 寛, 大磯ユタカ	尿崩症(中枢性)診断基準・アルゴリズム. 高張食塩水負荷試験およびDDAVP試験.		内分泌機能検査実施マニュアル	診断と治療社		2009	p57, 59

## 学会発表

発表者氏名	タイトル	学会名	開催地	月日	年
Shintaro Iwama, Yoshihisa Sugimura, Takuya Kato, Haruyuki Suzuki, Atsushi Enomoto, Hiroshi Arima, and Yutaka Oiso.	Proteomic search for novel autoantigens in patients with lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis	14th International Congress of Endocrinology (ICE2010)	Kyoto	March	2010
岩間信太郎, 梶村益久, 村瀬孝司, 有馬 寛, 大磯ユタカ	アディポネクチンによるバゾプレシン分泌抑制作用機序の検討	第82回日本内分泌学会学術総会	群馬	4月	2009
森下啓明, 有馬 寛, 廣井麻衣子, 林 正幸, 尾崎信暁, 梶村益久, 長崎 宏, 大磯ユタカ	家族性中枢性尿崩症モデルマウスにおけるバゾプレシン mRNA 発現調節機序の検討	第82回日本内分泌学会学術総会	群馬	4月	2009
梶村益久	リンパ球性漏斗下垂体後葉炎のバイオマーカー開発 - プロテオーム解析による病因自己抗原分子の検索 -	第36回日本神経内分泌学会, シンポ	北九州	9月	2009
岩間信太郎, 梶村益久, 加藤琢哉, 鈴木陽之, 榎本 篤, 有馬 寛, 大磯ユタカ	プロテオミクスによるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の病因自己抗原の探索	第36回日本神経内分泌学会	北九州	9月	2009
加藤二郎, 梶村益久, 浜口京子, 大磯ユタカ	下垂体茎腫脹をともなう低Na血症の1例	第208回日本内科学会東海地方会	名古屋	6月	2009