

## 7. 超選択的ACTH 負荷副腎静脈採血診断に基づく機能性副腎皮質腺腫の片側副腎部分切除による治療

○大村昌夫<sup>1</sup>、牧田幸三<sup>2</sup>、松井青史<sup>3</sup>、井上 淳<sup>4</sup>、永田真樹<sup>4</sup>、山口邦雄<sup>4</sup>、松澤陽子<sup>1</sup>、齋藤 淳<sup>1</sup>、西川哲男<sup>1</sup>

- 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、4) 横浜労災病院泌尿器科

【緒言】機能性副腎皮質腺腫の外科治療は片側副腎全摘で行なわれてきたが、我々は超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血 (SS-ACTH-AVS) 診断に基づき片側副腎部分切除による機能性副腎皮質腺腫の治療を行なったので報告する。

【方法】SS-ACTH-AVS により CT で確認された副腎腺腫からのホルモン過剰分泌が診断された片側アルドステロン産生腺腫 (UIt-APA) 10 例と両側副腎 APA (BIt-APA) 3 例では片側副腎の APA を、APA を合併したクッシング症候群 (CS+APA) 3 例ではコルチゾール産生腺腫を、腹腔鏡下に腫瘍を含めた片側副腎部分切除を行ない、治療効果を病理検査と ACTH 負荷試験で検討した。

【結果】部分切除で腫瘍は損傷なく全摘可能であった。術後 ACTH 負荷試験で、アルドステロン (A) 過剰分泌は UIt-APA 10 例で正常化、BIt-APA で改善をみた。また CS+APA 3 例では術直後コルチゾールと A 分泌低下をみたが、1 年を経過した 2 例では ACTH 負荷試験で A 過剰分泌が確認され、反対側副腎の APA が示唆された。

【考案】SS-ACTH-AVS 診断を基に正常副腎を温存しつつホルモン過剰分泌の原因となっている腺腫の切除が可能となり、今後 BIt-APA や CS+APA での反対側副腎の外科治療への可能性が開かれた。

## 8. 原発性アルドステロン症の病型診断における副腎静脈血中 18-水酸化ステロイドの役割

○柴田洋孝<sup>1</sup>、栗原 勲<sup>1</sup>、武田彩乃<sup>1</sup>、三石木綿子<sup>1</sup>、本杉裕一郎<sup>1</sup>、城 理絵<sup>1</sup>、大山貴子<sup>1</sup>、宮下和季<sup>1</sup>、太田敦美<sup>2</sup>、本間桂子<sup>2</sup>、橋本 統<sup>3</sup>、伊藤 裕<sup>1</sup>

- 1) 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科
- 2) 同 中央臨床検査部、3) 同 放射線診断科

【目的】原発性アルドステロン症 (PA) の局在診断において、副腎静脈サンプリング (AVS) は gold standard とされるが、高度の技術、多様な判定基準に加えて、両側性 APA と IHA の鑑別が困難などの問題がある。18-水酸化ステロイドは、グルココルチコイド反応性アルドステロン症および APA で高値を示し、IHA との鑑別に有用と考えられている。今回我々は、副腎静脈血中 18-水酸化ステロイド濃度の PA の局在診断における有用性を検討した。

【方法】当科で PA と確定診断し、AVS を施行した 38 名を対象とした (片側病変 19 例、両側病変 19 例)。ACTH 負荷前後の左右副腎静脈血中 18-ヒドロキシコルチゾール (18-OHF)、18-オキシコルチゾール (18-oxoF)、18-ヒドロキシコルチコステロン (18-OHB) を LC-MS/MS 法にて、24 時間蓄尿中 18-OHF、18-ヒドロキシ-11-デヒドロテトラヒドロコルチコステロン (18-HTHA: 18-OHB 代謝産物) を GC-MS 法にて測定した。

【成績】副腎静脈血中 18-OHF/F、18-oxoF/F、18-OHB/F、尿中 18-OHF/F、18-HTHA/F につき副腎静脈 A/C 比により決定した局在に基づいて ROC 解析を行ったところ、副腎静脈 18-OHF/F はカットオフ  $2.2 \times 10^{-2}$  (感度 79%、特異度 88%)、18-oxoF/F はカットオフ  $10 \times 10^{-4}$  (感度 90%、特異度 93%)、18-OHB/F はカットオフ  $2.5 \times 10^{-2}$  (感度 90%、特異度 86%) であり、尿中 18-OHF/F、18-HTHA/F (感度、特異度とも約 70%) よりも局在診断能が優れていた。

【結論】LC-MS/MS 法による血中 18-水酸化ステロイド濃度の PA の病型診断への有用性が示された。18-oxoF/F、18-OHB/F 値を用いることにより、臨床的 IHA と診断された症例でも手術療法の適応の拡大につながる可能性が示唆された。

## 9. 原発性アルドステロン症症例での副腎静脈サンプリング血中の18-oxocortisol濃度測定の臨床的意義と課題

○佐藤文俊<sup>1</sup>、中村保宏<sup>2</sup>、森本 玲<sup>1</sup>、工藤正孝<sup>1</sup>、岩倉芳倫<sup>1</sup>、小野美澄<sup>1</sup>、村上 治<sup>1</sup>、高瀬 圭<sup>3</sup>、笹野公伸<sup>2</sup>、伊藤貞嘉<sup>1</sup>

- 1) 東北大学病院腎高血圧内分泌科、2) 同 病理部、  
3) 同 放射線部

【目的】原発性アルドステロン症(PA)は現在最も頻度の高い内分泌高血圧であり、治療選択上手術治療が可能な片側のアルドステロン(A)産生腺腫(APA)と両側病変との鑑別は重要である。A 過剰分泌の局在診断では、CT、MRI 等の画像診断の正診性は50%程度であり、副腎静脈サンプリング(AVS)が決定的である。しかしAVS 手技は熟練を要し、米国、本邦 PA 診断・治療ガイドラインでの手術治療の際の強い推奨と最近の本邦での普及にも関わらず、AVS 件数の地域差、施設間差は依然大きい。AVS による局在診断基準もACTH 負荷は是非等依然議論がある。コルチゾール(F)はA 合成酵素(CYP11B2)によって18-oxoFに変換され、PAでは18-oxoFの合成は著しく亢進することが知られている。今回片側のAPAと両側病変の特発性アルドステロン症(IHA)の鑑別での18-oxoF 測定の有用性をACTH 負荷前後のAVS サンプル血漿を用いて検討した。

【方法】対象は16例のPA症例で、全例手術し、術後組織学的診断とステロイド合成酵素(3βHSD、CYPc17)の免疫組織化学的診断にて確定診断された片側APAの11症例とIHAの5症例。それぞれACTH 負荷前後で両側のAVS 血漿中A、Fと18-oxoFをms/msで測定し、比較検討した。

【成績】ACTH 負荷前、AVS 血漿中の18-oxoFは、APAが局在する副腎側11症例の濃度の平均は $1800 \pm 480$  ng/dL (mean  $\pm$  SEM)あり、IHA 症例の $85.0 \pm 20$  ng/dLと非腫瘍側の $26.0 \pm 6.1$  ng/dLと比較して有意に増大していた。ACTH 負荷後のAVS 血漿中の18-oxoFはAPA側で $3300 \pm 500$  ng/dL (2110~7010ng/dL)であり、全例2000 ng/dLを超え、全例2000 ng/dL未満のIHA 症例の $508 \pm 150$  ng/dL (150~1640 ng/dL)と非腫瘍側の $68.0 \pm 17$  ng/dL (10~140 ng/dL)と比較して有意に増大していた。ACTH 負荷後のAVS 血漿中18-oxoFが2000 ng/dLを超えた場合APAの可能性が高い。

【結論】APA 側副腎静脈血中の18-oxoFは、IHAと非腫瘍側に比較して有意に高く、AVSでのAPAの局在診断に大きな一助となる可能性がある。さらに今後末梢血中18-oxoFの高感度測定法が確立した場合、AVS 適応にはAPAの可能性が高いPA症例群の選別が可能となり、より効率のよい手術適応の選別がなされる可能性も推定される。

## 10. 同側副腎にアルドステロン産生腺腫とaldosterone-producing cell cluster (APCC)を認めた原発性アルドステロン症の1例—超選択的ACTH 負荷副腎静脈採血所見とヒトCYP11B1とCYP11B2 抗体を用いた免疫染色所見の比較

○大村昌夫<sup>1</sup>、西本紘嗣郎<sup>2,3</sup>、向井邦晃<sup>2</sup>、牧田幸三<sup>4</sup>、井上 淳<sup>5</sup>、永田真樹<sup>5</sup>、山口邦雄<sup>5</sup>、西川哲男<sup>1</sup>

- 1) 横浜労災病院内分泌代謝内科  
2) 慶應義塾大学医学部医化学教室、3) 立川病院泌尿器科  
4) 東京北社会保険病院放射線科、5) 横浜労災病院内分泌泌尿器科

【緒言】超選択的ACTH 負荷副腎静脈採血(SS-ACTH-AVS)でアルドステロン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症(IHA)の合併例と診断し手術を行ない、CYP11B1とCYP11B2の免疫染色で興味ある所見が得られたので報告する。

【症例】低レニン性高アルドステロン血症と左副腎の径7mmの結節病変を認めた症例でSS-ACTH-AVSを施行した。

【結果】両側副腎の中心静脈と左右各々3ヶ所の分枝でACTH 刺激後アルドステロン $>14000$ pg/mlを示し、さらに腫瘍からの血液量流を受ける左副腎上方内側枝では $402000$ pg/mlの異常高値が確認された。以上の結果からAPAとIHAの合併と診断し、Informed consent 取得後左副腎を全摘した。摘出副腎の免疫染色で、CYP11B1陽性細胞とCYP11B2陽性細胞から構成されるAPAと、CYP11B2陽性細胞から構成されるAPCCが複数認められた。さらに非腫瘍部にCYP11B1陽性細胞とCYP11B2陽性細胞から成るAPAとAPCCの中間的特徴を持つ病変が確認された。

【考案】本症例の所見はAPA構築前段階と思われるAPCCとAPAの中間組織の存在が確認され、APCCとAPAの関連を考える上で示唆に富む症例と考えられた。

## 11. ヒト正常副腎皮質・腺腫等の新たな組織像

—CYP11B2 および11B1 の免疫組織化学—

西本絳嗣郎<sup>1,2</sup>、○向井邦晃<sup>3</sup>

- 1) 慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室
- 2) 国家公務員共済組合連合会・立川病院・泌尿器科
- 3) 慶應義塾大学・医学部・医化学教室

アルドステロン(ALDO)合成酵素(CYP11B2)とステロイド11 $\beta$ 水酸化酵素(CYP11B1)は、それぞれALDOとコルチゾールの合成経路において最後に働く酵素である。2つのステロイドホルモンの産生能を評価する上で、組織内に2酵素を検出することは最も特異性・信頼性が高い。しかし、これまでヒト正常副腎および腺腫などにおいて2酵素に関する組織化学的な検出方法は限られていた。最近我々は、ヒト2酵素(アミノ酸配列が93%同一)を互いに区別する抗体を用い、一般病理検査用に作製されるパラフィン切片に対する免疫組織化学法を確立して、以下の結果を得た。

(1)正常副腎皮質(腎細胞癌患者から摘出)には、CYP11B2および11B1の局在について2パターンが認められた。①層状機能分化:形態学的な3層構造に対応して、球状層にCYP11B2が点在状に、束・網状層の全体にCYP11B1が検出された。②斑入り状機能分化:CYP11B2を高発現する被膜下細胞クラスター(幅0.2-1.3mm、深さ0.1-0.5mm、ALDO-producing cell cluster、APCCと命名)が検出され、その周囲にはCYP11B1陽性細胞が被膜下まで検出された。APCCは、形態学的に球状層様または束状層様であるが、CYP11B2発現は自律的と推定される。層状、および、斑入り状機能分化は混在しており、APCCは副腎1断面あたり平均約3個検出された。③明らかな腺腫が認められないPA副腎に関しては、従来の病理診断によりALDO産生病変として指摘された肥厚性および結節性部位が、本法によりしばしばCYP11B2陰性であり、別部位がALDO産生病変と特定されることが半明した。本免疫染色法は、ヒト正常副腎皮質に斑入り状機能分化様式を見いだしただけでなく、副腎ホルモン産生異常に関する病理学的確定診断法として有用である。

## 12. デキサメタゾン抑制試験0.5mgと1.0mg負荷の比較検討

—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  
において—

○明比祐子<sup>1</sup>、高柳涼一<sup>2</sup>、柳瀬敏彦<sup>1</sup>

- 1) 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学
- 2) 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

我々は昨年、福大と九大の副腎腫瘍(CS、PA、褐色細胞腫確診例は除外)103例を対象に、副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)の診断基準案の作成を試みた。1mgDSTにおけるFのカットオフ値を欧米で提唱されている1.8 $\mu$ g/dlに引き下げ、さらに現在用いられている基準項目の中で、1)ACTH基礎値10pg/ml未満 2)日内リズムの消失(夜間のF値5.0 $\mu$ g/dl以上) 3)ACTH分泌刺激試験(CRH負荷)の低反応の3項目を鑑別に有用と判断し、2)を必須項目として、1)または3)を満たせばSCSとする診断基準案を作成した。

今回は症例数を116例(内訳は従来の診断基準下で非機能性(NF)95例、SCS21例)に増やし、同様に検討したが結果は前回と変わらず、1mgDST1.8 $\mu$ g/dl未満で上記3項目中2項目を満たす症例は一例も認めなかった。

さらに今回は、0.5mgと1mgDSTのF値を比較検討した。対象は上記症例のうち、0.5mgと1mgDSTを施行した29例。単回帰分析により、両者のF値は正の相関関係( $r=0.783$ ,  $P<0.0001$ )を示し、0.5mgDSTでの3 $\mu$ g/dlは、1mgDSTの2.0 $\mu$ g/dlに相当した。また逆に、1mgDST1.8 $\mu$ g/dlおよび3.0 $\mu$ g/dlは、それぞれ0.5mgDSTの2.8 $\mu$ g/dlと4.0 $\mu$ g/dlに相当した。この結果より、欧米同様に1mgDSTのカットオフ値を1.8 $\mu$ g/dlに設定することは、比較的妥当と考えられる。0.5mgDSTのF値3.0 $\mu$ g/dl以上を呈した12例中8例(67.7%)は1mgDST1.8 $\mu$ g/dl以上であった。また我々が昨年提唱した上記診断基準案1)~3)に基づく、SCSと診断されたのは0.5mgDST3.0 $\mu$ g/dl以上では12例中4例(33.3%)、1mgDST1.8 $\mu$ g/dl以上では10例中5例(50%)であり、4例は両者のDSTいずれをスクリーニングとしても陽性であった。今回の結果から、副腎性SCSと下垂体性SCSの間で、スクリーニングのカットオフ値を統一できる可能性が示唆された。

### 13. 副腎偶発腫として発見された褐色細胞腫の解析

○上芝 元<sup>1</sup>、一城貴政<sup>1</sup>、齋藤毅寧<sup>2</sup>

- 1) 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科
- 2) 同 健康推進センター

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 例のうち褐色細胞腫 314 例 (8.5%) の集計結果をもとに、副腎偶発腫として発見された褐色細胞腫の解析を行なった。平均年齢は 53.8±14.7 歳、男女差や病側の左右差はなく、診断時平均腫瘍径は 4.54±2.97cm であり、ホルモン非産生腺腫平均腫瘍径 2.33±1.26cm より有意に大きかった。発見の契機として頻度が多かったものは、無症状 (人間ドックなど) 31.2%、腹部症状の精査 16.2%、高血圧の精査 15.3% であり、診断方法としては腹部 CT 45.2% と超音波 43.3% が大多数を占めた。診断時の血圧は収縮期 140.9±26.9mmHg、拡張期 82.1±16.0mmHg (Mean±SD) であったが、血圧正常例が 50.3% と半数を占めた。内分泌学的検討では、褐色細胞腫とホルモン非産生腺腫の比較で、血中アドレナリン、血中ノルアドレナリン、尿中アドレナリン、尿中ノルアドレナリンにおいて、いずれの検査でも褐色細胞腫で有意に高値であった (全て  $p < 0.0001$ )。しかし、初診時の尿中及び血中カテコールアミン検査で正常例が約 25% にみられた。1 年以上の経過観察期間があった褐色細胞腫 26 例中の 46.2% に腫瘍径の増大がみられた。副腎偶発腫として発見された褐色細胞腫においても、尿中及び血中カテコールアミン検査の有用性が再確認され、初診時正常範囲でも、経過観察していく中で、繰り返しの測定が重要と考えられた。

### 14. ES 細胞からのステロイドホルモン産生細胞への分化誘導

○矢澤隆志、宮本 薫

福井大学医学部分子生体情報学

私どもは、様々な間葉系幹細胞にステロイド合成のマスター転写因子である SF-1 を導入することにより、ステロイドホルモン産生細胞へと分化誘導できることを明らかにしてきた。また SF-1 と同様、NR5A ファミリーの一員である LRH-1 を間葉系幹細胞に導入することでもステロイドホルモン産生細胞へと分化誘導できることを示した。一方、既報 (Crawford et al.) とは異なり、ES 細胞に同様の処理を行っても、ステロイドホルモン産生細胞へと分化誘導することは、極めて困難であった。そこで今回、マウス ES 細胞の Rosa 26 領域にテトラサイクリン制御性に SF-1 を導入し、テトラサイクリン存在下 (SF-1 発現抑制) に ES 細胞を間葉系幹細胞へと分化誘導し、その後テトラサイクリン非存在下に培養継続して SF-1 を発現誘導することで、ステロイドホルモン産生細胞への分化誘導を試みた。テトラサイクリン制御性に SF-1 を組み込んだ ES 細胞をテトラサイクリン存在下、collagen Type-IV 上でレチノイン酸存在下に培養することで、間葉系幹細胞へと分化誘導を行った。その後、テトラサイクリン非存在下で培養を継続することで SF-1 発現を誘導し、培地中に分泌されるステロイドホルモンを ELISA で測定するとともに、ステロイドホルモン合成関連遺伝子群の発現を解析した。その結果、間葉系幹細胞へと分化誘導を行った後、SF-1 を発現誘導することで、CYP21をはじめとするステロイドホルモン合成関連遺伝子群の発現および、培地中への副腎皮質ホルモンの分泌を認めた。

## 15. ChIP-sequence による Ad4BP/SF-1 の標的遺伝子の解析

○諸橋憲一郎

九州大学大学院医学研究院分子生命系部門性差生物学分野

Ad4BP/SF-1 は副腎と生殖腺のステロイドホルモン産生細胞の分化や、これらの細胞の機能発現に不可欠な因子として知られている。しかしながら、ステロイドホルモン産生に関与する遺伝子以外で、Ad4BP/SF-1 が制御する遺伝子はほとんど明らかになっていない。従って、全ゲノムレベルで Ad4BP/SF-1 の標的遺伝子を同定することで、これまで明らかにされていない Ad4BP/SF-1 の機能を理解することが可能になると考える。

最近開発された次世代シーケンサーは、多量の DNA 断片の塩基配列を短時間に決定することができる。我々は Ad4BP/SF-1 抗体を用いたクロマチン免疫沈降によって DNA 断片を回収し、その配列を次世代シーケンサーによって決定することで、Ad4BP/SF-1 がどのような領域に結合しているかを全ゲノムレベルで決定することを試みている。現在、種々の条件検討を行っているが、その過程を含めて ChIP-sequence の結果を報告する。

## 16. アルドステロン産生のエピジェネティクス

○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)

アルドステロン(Aldo)合成酵素遺伝子(CYP11B2)プロモーターに DNA メチル化標的部位である CpG ジヌクレオチドが散在する(CpG1 (-68/-67), CpG2 (-112/-111), CpG3 (-219/-218))。メチル化CpGは遺伝子発現抑制と関連する。Aldo産生副腎腫瘍(APA)(n=9)と非Aldo産生組織(non-APA)(n=8; クッシング副腎腫瘍(n=2)、非機能性副腎腫瘍(n=3)、腎動脈(n=3))を用い、CpG1, 2, 3のメチル化率を比較したところ、APAでのメチル化率はnon-APAの約半分程度であった。また、CpGメチル化率とCYP11B2 mRNAレベルは統計学的に有意な逆相関を示した。CpG1と2は、それぞれCYP11B2転写に必須のAd1(cAMP response element)(-71/-64)とAd5(-128/-113)に存在する。剖検例からの副腎で、球状層、束状層ともにCpG1, 2は低メチル化状態であった。さらに、CpG1, 2メチル化率は、球状層≧束状層であった。CpG3のメチル化率に、層間による明らかな違いは認めなかった。一方、3例中2例の網状層では、高メチル化状態であった。副腎皮質癌由来H295R細胞を用いたLuciferase reporter assayでは、20%程度のCpG1, 2のメチル化は、非刺激、刺激下(Ang II, KCL, cAMP)のプロモーター活性を有意に減弱し、完全なメチル化は、それらのプロモーター活性を完全に抑制した。In vitro 蛋白-DNA 結合 assayでは、CpG1メチル化によりCYP11B2刺激蛋白CREB1とAd1結合が、90%抑制され、CpG2メチル化によりNURR1(NR4A2)とAd5結合が50%抑制された。一方、CpG1, 2メチル化により、メチル化DNA結合蛋白MECP2, MBD1, 2, 3, 4のうち、MECP2とAd1, 5との結合(in vitro)が増加した。ChIP assayでも、MECP2のみがCpG1(Ad1), CpG2(Ad5)の領域と結合した(H295R細胞のCpG1, 2メチル化率は、それぞれ70, 90%)。メチル化、非メチル化CpG1(Ad1), CpG2(Ad5)を含むluciferase plasmid DNAを細胞内導入した検討でも、MECP2は非メチル化よりメチル化CpG1(Ad1), CpG2(Ad5)と強く結合した。また、その他MBD1, 2, 3, 4の結合は確認できなかった。以上より、CYP11B2はDNAメチル化依存性に発現調節されることが明らかとなった。CpG1, 2の低メチル化と球状層でのCYP11B2発現との関連性が示唆された。

## 17. 液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計を用いた新生児血清 testosterone、dihydrotestosterone 基準範囲設定

○小山雄平<sup>1,2</sup>、本間桂子<sup>3</sup>、中川利沙<sup>4</sup>、三輪雅之<sup>5</sup>、池田一成<sup>5</sup>、石井智弘<sup>5</sup>、村田 満<sup>1</sup>、本間誠次郎<sup>4</sup>、長谷川奉延<sup>5</sup>

- 1) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学
- 2) 三菱化学メディエンス株式会社
- 3) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部
- 4) 株式会社あすか製薬メディカル
- 5) 慶應義塾大学医学部 小児科

【背景】新生児期性分化疾患の鑑別診断において、血中 testosterone (T)、dihydrotestosterone (DHT) がしばしば測定される。しかし、国内で汎用されている免疫化学的測定法 (RIA、CLIEA など) による新生児期血中 T、DHT 値は、大量に共存する胎生皮質ステロイドとの交差反応により偽高値を呈し、信頼性に乏しい。近年、ステロイドホルモン測定の Gold standard 法である液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた T、DHT 測定が可能となったが、十分な例数による新生児基準範囲の報告はない。今回我々は、LC-MS/MS を用いた新生児血清 T、DHT、および T/DHT 比の基準範囲を設定したので報告する。

【対象】生後 4-6 日の健康新生児 91 例 (男 48 例、女 43 例、在胎週数 37-41 週、出生体重 2532-3732 g)。

【方法】定量には内部標準法を用いた。すなわち、新生児血清 100  $\mu$ l に内部標準として T、DHT の重水素標識体を添加、酢酸エチル抽出、固相カラム精製、ピコリン酸エステル誘導体化、固相カラム精製後、LC-MS/MS で測定した (T、DHT 共に感度 0.01 ng/ml)。男女間の有意差検定は Mann-Whitney の U 検定で行った。

【結果】新生児基準範囲 2.5 - 97.5% タイル (中央値) : T (ng/mL) 男 0.13 - 0.91 (0.31)、女 0.03 - 0.18 (0.08)、DHT (ng/mL) 男 0.01 - 0.24 (0.07)、女 <0.01 - 0.04 (<0.01)、T/DHT 比 男 2.7 - 9.4 (4.3)、女 2.4 - 17.2 (5.6)。T、DHT および T/DHT 比ともに性差あり ( $p < 0.05$ )。

【考察】生後 4-6 日健康新生児の血清 T、DHT および T/DHT 比男女別基準範囲を十分な例数を用いて初めて設定した。また、LC-MS/MS による既報 (Kulle et al. 2010、感度 0.03 ng/ml) より高感度な本法を用いることにより、DHT および T/DHT 比の性差を初めて明らかにした。

## 18. 非古典的 StAR 欠損症の 5 家系 7 例の分子遺伝学的、臨床的検討

○勝又規行<sup>1</sup>、中井昭夫<sup>2</sup>、長谷川奉延<sup>3</sup>、柴田洋孝<sup>4</sup>、望月 弘<sup>5</sup>、津田英夫<sup>6</sup>

- 1) 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部
- 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
- 5) 埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科
- 6) 福井県立病院小児科

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 *StAR* 欠損症の存在を明らかにしたが、その報告例は少ない。そこで、非古典的 *StAR* 欠損症の 5 家系 7 例 (男子 5 例、女子 2 例) の分子遺伝学的、臨床的検討を行った。

*STAR* 遺伝子変異は、R188C/Q258X 変異が 1 家系、L157P/R188H 変異が 1 家系、Q258X/R272H 変異が 1 家系、Q258X/R272C 変異が 2 家系であった。Q258X 変異、L157P 変異は、古典的 *StAR* 欠損症である先天性副腎リポイド過形成症で同定されており、酵素活性を完全に損なうことが報告されている。R188C 変異は Baker らが非古典的 *StAR* 欠損症で報告した変異と同一であり、変異蛋白は残存活性を有していることが報告されている。R188H 変異、R272H 変異、R272C 変異は新規の変異であり、変異蛋白は残存活性を有していた。

発端者 5 例の副腎不全発症時の年齢は 6 ヶ月から 4 歳であり、全例で皮膚色素沈着が認められ、それ以外に、下痢を伴うものが 1 例、痙攣を伴うものが 1 例あった。発端者の同胞例も皮膚色素沈着を契機に副腎不全が診断された。内分泌学的には、血漿 ACTH は全例で高値であったが、血漿レニン活性は正常の例から著明な高値の例まで幅広かった。ACTH 負荷試験が行われた症例では全例血清コルチゾールは無反応であった。男子 5 例のうち 4 例の外性器は正常男性型であった。残りの 1 例では、外性器は男性型であったが、片側の停留精巣が認められた。思春期年齢に達した症例では、二次性徴が自然に発来し、進行した。

以上の所見から、1) *StAR* 欠損症の臨床型は残存活性の高い方のアレルに依存すること、3) 非古典的 *StAR* 欠損症では血漿レニン活性が正常で、内分泌学的には ACTH 不応症との鑑別が困難な例があること、4) 非古典的 *StAR* 欠損症の男子では外性器は男性型であるが、停留精巣などの異常を伴うことはあること、5) 非古典的 *StAR* 欠損症の男子では、二次性徴が自然に発来し、進行することが明らかになった。

## 19. 21-水酸化酵素欠損症患者の身長予後について

○田島敏広、中村明枝、城和歌子、石津 桂

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

【はじめに】1989年より21水酸化酵素欠損症(21-OHD)の新生児マススクリーニングが施行され、出生18,000人に1人の割合で本症患者が新生児期に発見されるようになった。過去の報告によれば21-OHDでは成人身長が $-1\sim-2SD$ 程度の低身長をきたすとされている。低身長の原因としては、ハイドロコルチゾンの投与量、投与回数、コンプライアンス、CYP21遺伝子の変異などの因子が関係していると考えられている。

今回、北海道大学病院にて治療を行った新生児マススクリーニングにより早期に治療開始した21-OHDの身長予後について検討した。

【方法】当院にて1歳前より治療を行い、成人身長に到達した15歳以上になった21-OHD患者14名(男性3名、女子11名)対象に、各年齢での身長、予測身長との差、治療薬剤投与量、投与回数、骨年齢について検討した。

### 【結果】

1. 成人身長に到達した男子で身長は $-1.26SD$ 、女子では $-0.78SD$ であった。
2. 両親の身長より計算した目標身長に比較し、女子では $-0.58SD$ 、男子では $-0.34SD$ 低かった。
3. 成長経過では出生後半年までに身長SDスコアは $-0.75SD$ 、1歳までに $-1.5SD$ まで低下していた。しかしその後8歳までに $-0.1SD$ となった。
4. 思春期の発来時期を検討したが、男子で平均11歳、女子で平均10歳であった。さらに思春期の獲得身長は女子で $18.3\pm 5.2\text{cm}$ 、男子で $19.0\pm 4.31\text{cm}$ で、男女とも思春期の身長の伸びは正常日本人に比較し少なかった。
5. ハイドロコルチゾン投与量は年齢経過を通じて日本小児内分泌学会の推奨量範囲内であった。

【考案】過去の報告でも日本では出生後1歳まで身長の伸びが低下することが示されてきたが、我々の検討でも同様であった。今回思春期期の伸びが低下した原因については、思春期前にすでに骨成熟が副腎アンドロゲンにより進んでいた症例が存在したためである。1歳までの成長率の低下であるが、日本でのグルココルチコイド投与量は新生児期から乳児期にかけて、欧米より多い。成長率低下と関連するかは今後多数例での解析が必要である。

## 20. MR新規共役因子の探索

○加藤茂明、大竹史明、横田健一

東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野

MRは核内受容体に属する蛋白質であり、リガンド依存性に標的遺伝子の発現を制御する転写制御因子として働く。転写の場においては、転写共役因子と呼ばれるさまざまな蛋白質が複合体を形成し、ヒストン修飾酵素としてヌクレオソームの構成単位であるヒストン蛋白をアセチル化、メチル化など修飾することでヌクレオソーム間の相互作用を緩めたり、クロマチン構造変換に関与する複合体蛋白質群として、クロマチンリモデリングを起こすことで遺伝子発現を制御していると考えられる。このようなゲノム情報によらない遺伝子調節発現制御機構を近年ではエピゲノムと総称し、エストロゲン受容体ERやアンドロゲン受容体ARなど他の核内受容体で、癌を初めとする多くの疾患の病態生理の中心的な役割を担うことが半明している。一方、MRに関するエピゲノム制御機構はいまだ報告がなく未知のままである。そこで本研究では、生化学的手法を用いてMR転写共役因子の精製を世界で始めて試みた。HEK293細胞の核抽出液から生化学的にMR結合因子を精製し、MALDI-TOF/MSで同定を試みたところ、機能未知因子p120を見出した。p120はリガンド依存的にMRと結合し、核内でMRと共局在した。また、p120の過剰発現によりMRの転写活性は増強し、反対にRNAiによる内因性のp120のノックダウンでMRの標的遺伝子ENaCの発現量が減弱した。これらの結果からp120はMRの新規転写共役因子であることが考えられた。FLAGタグを付けたp120の安定発現細胞を樹立し、p120を含む蛋白質複合体を同様に生化学的に精製したところ、活性化クロマチンの指標であるH3K36のメチレーズであるNSD1を含むことが明らかとなった。以上のデータから、新規MR転写共役因子p120はNSD1と複合体を形成し、MR転写活性を増強する新規の蛋白質であることが示唆された。

## 21. 標的臓器におけるグルココルチコイド作用機構の解明-骨格筋をモデルにしたグルココルチコイドレセプター標的遺伝子探索からのアプローチ

○田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠

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

東京大学医科学研究所附属病院アレルギー免疫科

【目的】骨格筋をモデルに、GR の標的遺伝子を明確にし、GC の作用、とくに骨格筋萎縮の分子機構を解明することを目的とした。

【方法・結果】DNA マイクロアレイ法、定量的RT-PCR法、骨格筋特異的な GR の新規標的遺伝子として転写因子 KLF15 および細胞内因子 REDD1 を同定した。ラット筋芽細胞株 L6 における、ラット KLF15、REDD1 プロモーター領域を用いたリポーターアッセイ、および、デキサメタゾン (DEX) 処理・非処理ラットの腓腹筋を用いた ChIP アッセイにより骨格筋特異的な両遺伝子プロモーター領域の GC 応答性配列 GRE を同定した。ここで、KLF15 は分枝鎖アミノ酸アミノ基転移酵素 BCAT2 を誘導することが知られているが GC 誘導性筋萎縮における役割は不明である。ラット腹腔内への DEX 投与、ラット腓腹筋への KLF15 発現アデノウイルス感染は、腓腹筋において筋萎縮関連遺伝子である Atrogin-1、MuRF1 の遺伝子発現を誘導した。一方、GR、KLF15 siRNA 導入ラット筋芽細胞株 L6 では、DEX による Atrogin-1、MuRF1 遺伝子発現誘導がいずれの場合でも減弱した。L6 細胞におけるラット Atrogin-1、MuRF1 プロモーター領域を用いたリポーターアッセイにおいて、DEX 処理、KLF15 過剰発現は、各々、いずれのリポーター遺伝子発現をも誘導し、さらに両者の相加作用が認められた。また、L6 細胞における KLF15 の過剰発現は BCAT2 活性増加、細胞内分枝鎖アミノ酸濃度低下をもたらし、筋細胞直径を短縮させた。

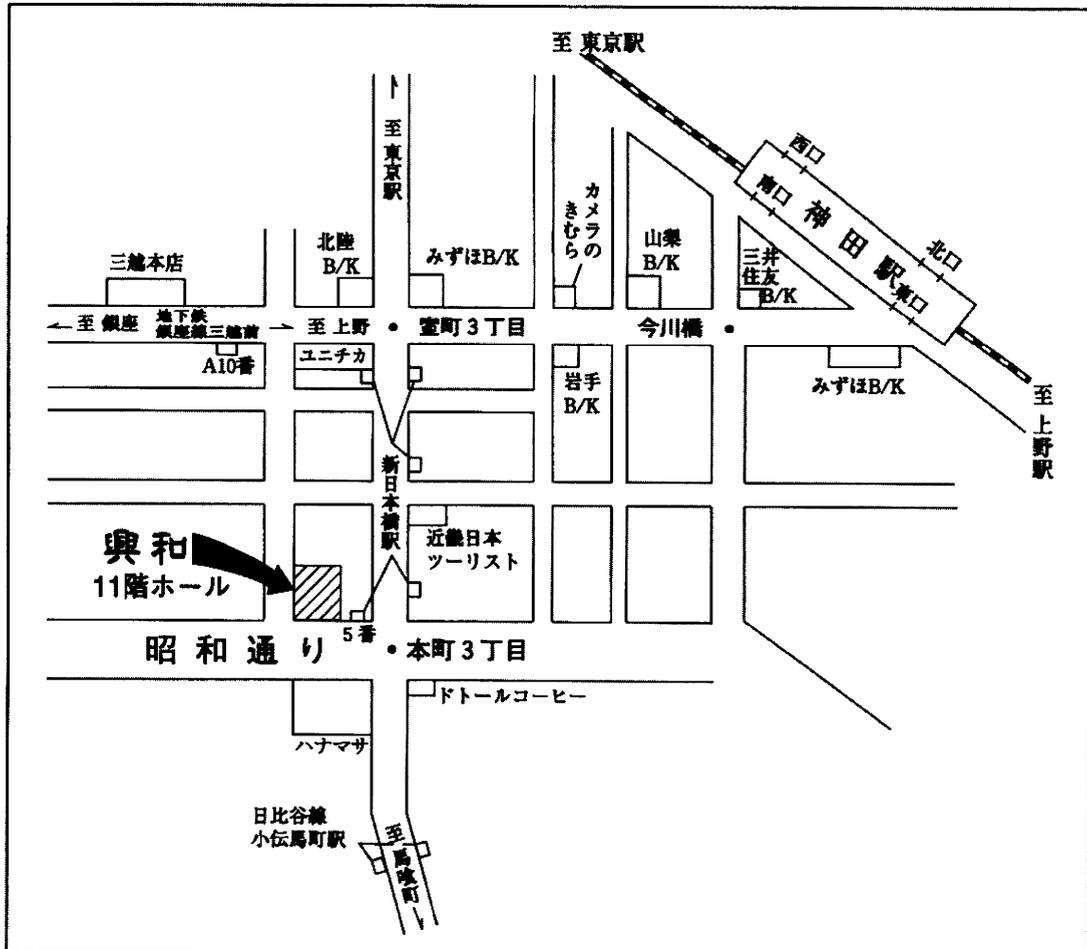
【結語】GR の新規標的遺伝子である転写因子 KLF15 は筋萎縮関連遺伝子の発現を誘導し、一方でアミノ酸代謝を亢進させ筋細胞萎縮を誘導する。

# 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。

## V. 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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
居軒 功、藤井美紀、 稲葉 聡、此下忠志、 宮森 勇	アルドステロンによる血管新生抑制作用	最新医学	65	2283- 2290	2010
宮森 勇	特集 レニン・アンジオテンシン・アルドス テロン系の進歩:アプローチ	最新医学	65	2189- 2193	2010
宮森 勇	特集 レニン・アンジオテンシン・アルドス テロン系の進歩:序論	最新医学	65	2187- 2188	2010
藤井美紀、鈴木仁弥、 木村朋子、今川美智子、 稲葉 聡、高橋貞夫、 此下忠志、宮内和樹、 佐野和生、宮森 勇	重度歯周病と上下肢化膿性筋炎を認め た若年性2型糖尿病の1例	糖尿病	53	695-698	2010
宮森 勇	プロレニン-レニン・アンジオテンシン系 (RAS)の最近の話題 アルドステロン	呼吸と循環	58	259-266	2010
宮森 勇	アルドステロン過剰と糖代謝異常	医学のあゆみ	232	901-905	2010
宮森 勇	慢性副腎不全の分類	ホルモンと臨床	57	833-838	2009
矢澤隆志、梅澤明弘、 宮本 薫	卵巣顆粒膜細胞における転写共役因子 PGC-1 $\alpha$ の役割.	日本生殖内分 泌学会雑誌	15	29-34	2010
笹野公伸、中村保宏	機能性および非機能性副腎皮質腫瘍の 病理組織学的鑑別—副腎皮質機能は 摘出検体でどこまでわかるか?	医学のあゆみ	232	885	2010
笹野公伸	神経内分泌腫瘍の病理診断	日本消化器病 学会雑誌	107	374-379	2010
笹野公伸	副腎皮質微小腺腫	病理と臨床	28	302-303	2010
笹野公伸	乳癌の術前補助療法の治療効果の病理 組織学的判定の長所と限界	CANCER BOARD乳癌	3	47-51	2010
笹野公伸	エストロゲン依存性腫瘍の新しい展開	日本更年期学 会雑誌	18	96-100	2010
笹野公伸	遺伝子発現パターンからみた乳癌分類: 乳癌の分子病理学的分類	最新医学	65	48-53	2010
笹野公伸	アロマターゼ阻害剤を取り巻く最近の話 題、別冊 医学のあゆみ 乳癌治療	最新診療コンセ ンサス		45-49	2010
笹野公伸	消化管/膵臓の神経内分泌腫瘍の悪性 度分類	医学のあゆみ	234	303-304	2010
柴田洋孝	原発性アルドステロン症	内科	105	427-432	2010
栗原 勲、柴田洋孝、 伊藤 裕	内分泌関連	腎と透析	67	789-792	2009
柴田洋孝	Cushing症候群	内科	105	1544- 1549	2010
柴田洋孝	Pre-clinical Cushing症候群	内科	105	1572	2010
柴田洋孝	副腎ステロイド合成酵素異常症	内科	105	1573	2010
柴田洋孝、伊藤 裕	内分泌性高血圧を鑑別する検査	Life Style Medicine	4	64-70	2010
柴田洋孝、伊藤 裕	鋳質コルチコイド受容体の転写と Epigenetics	最新医学	65	79-87	2010
柴田洋孝	質疑応答	日本医事新報	24512	76-77	2010
勝又規行	遺伝性疾患によるアジソン病.	ホルモンと臨床	57(10)	853-863	2009
勝又規行	品川隆、田苗綾子、小笠原敦子、望月 弘、倉本崇、堀川玲子. マスクリーニン グで発見された非古典型21水酸化酵素 欠損症の遺伝子解析.	ホルモンと臨床	57(12)	1017- 1020	2009

上芝 元、中野三郎、 芳野 原	本態性高血圧症および糖尿病合併高血 圧症におけるオルメサルタンへの切り替 え投与についての検討	Therapeutic Research	31(4)	563-567	2010
上芝 元、芳野 原	ARBバルサルタン長期投与におけるイ ンスリン抵抗性改善作用.	新薬と臨床	59(6)	960-965	2010
上芝 元	肥満高血圧症におけるアゼルニジピンの 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.	診療と新薬	47(7)	647-650	2010
成瀬光栄、立木美香、 田辺晶代	<特集>内科疾患の診断基準・病型分 類・重症度「褐色細胞腫」	内科	105(6)	1558-6	2010
成瀬光栄、立木美香、 中尾佳奈子、難波多挙、 玉那覇民子、田辺晶代	褐色細胞腫の薬物治療	最新医学	65(9)	110-5	2010
成瀬光栄、立木美香、 田辺晶代	褐色細胞腫診療と研究の現状と課題	内分泌・糖尿 病・代謝内科	30(2)	200-7	2010
成瀬光栄	難病治療の現状と将来展望	Vita	26(4)	1-2	2009
西川哲男、大村昌夫、 佐藤文俊、柴田洋孝、 高橋克俊、田辺晶代、 田村尚久、斎藤 淳	原発性アルドステロン症の診断治療ガイ ドライン-2009-	日本内分泌学 会雑誌	86 Suppl	1-19	2010
田村尚久、中尾一和	偽アルドステロン症、成瀬光栄、平田結 喜緒、楽木宏実編:内分泌性高血圧診 療マニュアル	診断と治療社			
田島敏広、中村明、 城和歌子、石津桂、 奥原宏治、藤枝憲二	先天性副腎過形成症の病因と治療の最 近の話題	日本小児科学 会雑誌(0001- 6543)	114巻9号	1373- 1380	2010
島津章、立花克彦、 勝又規行、肥塚直美、 横谷進、巽圭太、 堀川玲子、藤枝憲二、 田中敏章	成長ホルモン(GH)および関連因子の測 定に関する研究	成長科学協会 研究年報 (0386-7617)	33号	23-24	2010
長屋建、藤枝憲二	【SGAをめぐる諸問題】SGA性低身長症 治療	周産期医学 (0386-9881)	40巻2号	259-261	2010
棚橋祐典、藤枝憲二	【最新 成長障害の診かたと対応】日本 人成長パターンの動向	小児内科 (0385-6305)	42巻4号	513-518	2010
向井徳男、藤枝憲二	目で見る生殖内分泌疾患の診断と治療 副腎酵素欠損症	HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOG Y(1340-220X)	17巻1号	2-5	2010
藤枝憲二	先天性副腎疾患Update 病因・病態の 多様性	北海道医学雑 誌(0367-6102)	85巻1号	23-26	2010
藤枝憲二	先天性副腎疾患Update 病因・病態の 多様性	北海道医報 (0913-0217)	1096号	24-28	2010
藤枝憲二、田中敏章、 横谷進、清野佳紀、 戸苅創、三科潤	日本人SGA性低身長症児に対する2年 間の成長ホルモン治療の有効性・安全 性評価	小児科臨床 (0021-518X)	63巻1号	157-168	2010
武田仁勇	アルドステロンと脂質代謝異常	医学の歩み	232	906-910	2010
出村昌史、山岸正和、 武田仁勇	アルドステロン産生のエピジェネティクス	最新医学	65	71-78	2010

## 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	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Baba, A., Ohtake, F., Okuno, Y., Yokota, K., Okada, M., Imai, Y., Ni, M., Meyer, A. C., Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M., Kato, S.	Signal-sensing activation of a histone lysine demethylase complex	Nat. Cell Biol.		in press	2011
Kaneko, I., Segawa, H., Furutani, J., Kuwahara, S., Aranami, F., Hanabusa, E., Tominaga, R., Giral, H., Caldas, Y., Levi, M., Kato, S. and Miyamoto, K. I.	Hypophosphatemia in vitamin D receptor null mice: effect of rescue diet on the developmental changes in renal Na(+)-dependent phosphate cotransporters	Pflugers Arch. European J.	461	77-90	2011
Akimoto, C., Ueda, T., Inoue, K., Yamaoka, I., Sakari, M., Obara, W., Fujioka, T., Nagahara, A., Nonomura, N., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Miki, T., Matsumoto, T., Kitagawa, H. and Kato, S.	Testis-specific protein on Y chromosome (TSPY) represses the activity of the androgen receptor in androgen-dependent testicular germ-cell tumors	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	107	19891-19896	2010
Youn, M. Y., Takada, I., Imai, Y., Yasuda, H. Kato, S.	Transcriptionally active nuclei are selective in mature multinucleated osteoclasts	Genes to Cells	15	1025-1035	2010
Yokoyama, A., Okuno, Y., Chikanishi, T., Hashiba, W., Sekine, H., Fujiki, R. Kato, S.	KIAA1718 is a histone demethylase that erases repressive histone methyl marks	Genes to Cells	15	867-873	2010
Matsuyama, R., Takada, I., Yokoyama, A., Fujiyama-Nakamura, S., Tsuji, N., Kitagawa, H., Fujiki, R., Kim, M., Kouzu-Fujita, M., Yano, T. and Kato, S.	Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-related receptor alpha through histone deacetylase 1	J. Biol. Chem.	285	18166-18176	2010
Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A. and Kato, S.	Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor-alpha	Mol. Endocrinol.	24	877-885	2010
Chikanishi, T., Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A. Kato, S.	Glucose-induced expression of MIP-1 genes requires O-GlcNAc transferase in monocytes	Biochem. Biophys. Res. Commun.	39	865-870	2010
Takada, I., Tsuji, N., Youn, M. Y., Fujiyama, S., Okada, M., Imai, Y., Kondo, S., Kitakawa, H., Yasuda, H. Kato, S.	Purification and identification of estrogen receptor alpha co-regulators in osteoclasts	Ann. N Y Acad. Sci.	1192	201-207	2010
Kato, S.	The new dimension of endocrinology: nuclear/intracellular endocrinology	Endocr. J.	57	99-100	2010
Takada, I., Kouzmenko, A. P., Kato, S.	PPAR-gamma signaling crosstalk in mesenchymal stem cells	PPAR Research	Article 341671	6 pages	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Youn, M. Y., Fujiyama-Nakamura, S., Takada, I., Imai, Y. Kato, S.:	Identification of osteoclastic factors in the nuclear envelope of mature, multinucleated osteoclasts	Biosci. Biotechnol. Biochem.	74	1956-1959	2010
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. Kato, S.	A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor	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. Kamimura, T.	CDP/Cut is an osteoblastic co-activator of the vitamin D receptor (VDR)	J. Bone Miner. Res.	25	1157-1166	2010
Duteil, D., Chambon, C., Ali, F., Malivindi, R., Zoll, J., Kato, S., Geny, B., Chambon, P. Metzger, D.	The transcriptional coregulators TIF2 and SRC-1 regulate energy homeostasis by modulating mitochondrial respiration in skeletal muscles	Cell Metab.	12	496-508	2010
Kawamori, Y., Katayama, Y., Asada, N., Minagawa, K., Sato, M., Okamura, A., Shimoyama, M., Nakagawa, K., Okano, T., Tanimoto, M., Kato, S. Matsui, T.	Importance of vitamin D receptor for neuronal control of hematopoietic stem cell niche	Blood	116	5528-5535	2010
Sumitomo-Ueda, Y., Aihara, K., Ise, T., Yoshida, S., Ikeda, Y., Uemoto, R., Yagi, S., Iwase, T., Ishikawa, K., Hirata, Y., Akaike, M., Sata, M., Kato, S. Matsumoto, T.	Heparin cofactor II protects against angiotensin II-induced cardiac remodeling via attenuation of oxidative stress in mice	Hypertension	56	430-436	2010
Chambon, C., Duteil, D., Vignaud, A., Ferry, A., Messaddeq, N., Malivindi, R., Kato, S., Chambon, P. Metzger, D.	Myocytic androgen receptor controls the strength but not the mass of limb muscles	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	107	14327-14332	2010
Ikeda, Y., Aihara, K., Akaike, M., Sato, T., Ishikawa, K., Ise, T., Yagi, S., Iwase, T., Ueda, Y., Yoshida, S., Azuma, H., Walsh, K., Tamaki, T., Kato, S. Matsumoto, T.	Androgen receptor counteracts Doxorubicin-induced cardiotoxicity in male mice	Mol. Endocrinol.	24	1338-1348	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Jeong, J. H., Jung, Y. K., Kim, H. J., Jin, J. S., Kim, H. N., Kang, S. M., Kim, S. Y., van Wijnen, A. J., Stein, J. L., Lian, J. B., Stein, G. S., Kato, S. Choi, J. Y.	The gene for aromatase, arate-limiting enzyme for local estrogen biosynthesis, is a downstream target gene of Runx2 in skeletal tissues	Mol. Cell. Biol.	30	2365-2375	2010
Miyauchi, Y., Ninomiya, K., Miyamoto, H., Sakamoto, A., Iwasaki, R., Hoshi, H., Miyamoto, K., Hao, W., Yoshida, S., Morioka, H., Chiba, K., Kato, S., Tokuhisa, T., Saitou, M., Toyama, Y., Suda, T. and Miyamoto, T.:	The Blimp1-Bcl6 axis is critical to regulate osteoclast differentiation and bone homeostasis	J. Exp. Med.	207	751-762	2010
Yu, J., Akishita, M., Eto, M., Ogawa, S., Son, B. K., Kato, S., Ouchi, Y. and Okabe, T.	Androgen receptor-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: role of phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway	Endocrinology	151	1822-1828	2010
Mizoguchi, F., Izu, Y., Hayata, T., Hemmi, H., Nakashima, K., Nakamura, T., Kato, S., Miyasaka, N., Ezura, Y. Noda, M.:	Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption	J. Cell. Biochem.	109	866-875	2010
Murai-Takeda, A., Shibata, H., Kurihara, I., Kobayashi, S., Yokota, K., Suda, N., Mitsuishi, Y., Jo, R., Kitagawa, H., Kato, S., Saruta, T. Itoh, H.	NF- $\kappa$ B functions as a corepressor of agonist-bound mineralocorticoid receptor	J. Biol. Chem.	285	8084-8093	2010
Son, B. K., Akishita, M., Iijima, K., Ogawa, S., Maemura, K., Yu, J., Takeyama, K., Kato, S., Eto, M., Ouchi, Y.	Androgen receptor-dependent transactivation of growth arrest-specific gene 6 mediates inhibitory effects of testosterone on vascular calcification	J. Biol. Chem.	285	7537-7544	2010
Nishikawa, K., Nakashima, T., Hayashi M., Fukunaga, T., Kato, S., Kodama, T., Takahashi, S., Calame, K. Takayanagi, H.	Blimp1-mediated repression of negative regulators is required for osteoclast differentiation	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	107	3117-3122	2010
Koyama, S., Wada-Hiraike, O., Nakagawa, S., Tanikawa, M., Hiraike, H., Miyamoto, Y., Sone, K., Oda, K., Fukuhara, H., Nakagawa, K., Kato, S., Yano, T. Taketani, Y.	Repression of estrogen receptor beta function by putative tumor suppressor DBC1	Biochem. Biophys. Res. Commun.	392	357-362	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagy, Z., Riss, A., Fujiyama, S., Krebs, A., Orpinell, M., Jansen, P., Cohen, A., Stunnenberg, H. G., Kato, S. Tora, L.	The metazoan ATAC and SAGA coactivator HAT complexes regulate different sets of inducible target genes.	Cell. Mol. Life Sci.	67	611-628	2010
K.Arakawa, T.Kudo, M.Ikawa, N.Morikawa, Y.Kawai, K.Sahashi, J-D.Lee, M.Kuriyama, I.Miyamori, H.Okazawa, M.Yoneda	Abnormal myocardial energy- production state in mitochondrial cardiomyopathy and acute response to L-arginine infusion	Circ J.	74	2702- 2711	2010
Arakawa K, Kudo T, Ikawa M, Morikawa N, Kawai Y, Sahashi K, Lee JD, Kuriyama M, Miyamori I, Okazawa H, Yoneda M.	Abnormal Myocardial Energy- Production State in Mitochondrial	Circ J.	74	2702-11	2010
Konoshita T, Makino Y, Kimura T, Fujii M, Wakahara S, Arakawa K, Inoki I, Nakamura H, Miyamori I. Genomic Disease Outcome Consortium Study Investigators.	A new-generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L type calcium channel blocker.	J Hypertens	10	2156-60	2010
Wei H, Mi X, Ji L, Yang L, Xia Q, Wei Y, Miyamori I, Fan C.	Protein kinase C-delta is involved in induction of NOX1 gene expression by aldosterone in rat vascular smooth muscle cells.	Biochemistry (Mosc)	75(3)	304-9	2010
Miyamoto, K., Yazawa, T., Mizutani, T., Imamichi, Y., Kawabe, S., Ju, Y., Umezawa, A.	Stem cell differentiation into steroidogenic cell lineages by NR5A family.	Mol. Cell. Endocrinol.	in press		2010
Yazawa, T., Kawabe, S., Inaoka, Y., Okada, R., Mizutani, T., Imamichi, Y., Ju, Y., Yamazaki, Y., Usami, Y., Kuribayashi, M., Umezawa, A., Miyamoto, K.	Differentiation of mesenchymal stem cells and embryonic stem cells into steroidogenic cells using steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1.	Mol. Cell. Endocrinol.	in press		2010
Mizutani, T., Yazawa, T., Ju, Y., Imamichi, Y., Uesaka, M., Inaoka, Y., Matsuura, K., Kamiki, Y., Oki, M., Umezawa, A., Miyamoto, K.	Identification of a novel distal control region upstream of the human steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene that participates in SF-1- dependent chromatin architecture.	J. Biol. Chem.	285(36)	28240- 28251	2010
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.	24(3)	485-496	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takahashi K, Shoji I, Shibasaki A, Kato I, Hiraishi K, Yamamoto H, Kaneko K, Murakami O, Morimoto R, Satoh F, Ito S, Totsune K	Presence of kisspeptin-like immunoreactivity in human adrenal glands and adrenal tumors.	<i>J Mol Neurosci.</i>	May;41(1)	138-44	2010
Tkhashi K, Yamamoto H, Hirose T, Hiraishi K, Shoji I, Ahibasaki A, Kato I, Kaneko K, Sasano H, Satoh F, Totsune K.	Expression of (pro)renin receptor in human kidneys with end-stage kidney disease due to diabetic nephropathy.	<i>Peptides.</i>	31(7)	1405-8	2010
Takahashi K. Shoji I. Shibasaki A. Kato I. Hiraishi K. Yamamoto H. Kaneko K. Murakami O. Morimoto R. Satoh F. Ito S. Totsune K.	resence of Kisspeptin-like Immunoreactivity in Human Adrenal Glands and Adrenal Tumors .	<i>Journal of Molecular Neuroscience.</i>	41(1)	138-44	2010
Shoji I, Hirose T, Mori N, Hiraishi K, Kato I, Shibasaki A, Yamamoto H, Ohba K, Kaneko K, Morimoto R, Satoh F, Kohzuki M, Totsune K, Takahashi K.	Expression of kisspeptins and kisspeptin receptor in the kidney of chronic renal failure rats.	<i>Peptides.</i>	31(1)	1920-5	2010
Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, Kato I, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kaneko K, Satoh F, Totsune K.	Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus.	<i>Journal of neuroendocrinology.</i>	22(5)	453-9	2010
yono K, Doshida M, Toya M, Sato Y, Akahira J, Sasano H	Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan.	Fertil Steril	93	2429-2430	2010
Geisler J, Suzuki T, Helle H, Miki Y, Nagasaki S, Duong NK, Ekse D, Aas T, Evans DB, Lønning PE, Sasano H	Breast cancer aromatase expression evaluated by the novel antibody 677: Correlations to intra-tumor estrogen levels and hormone receptor status.	J Steroid Biochem Mol Biol	118	237-241	2010
Hata S, Miki Y, Fujishima F, Sato R, Okaue A, Abe K, Ishida K, Akahira J, Unno M, Sasano H	Cytochrome 3A and 2E1 in human liver tissue: Individual variations among normal Japanese subjects.	Life Sci	86	393-401	2010
Chanplakorn N, Chanplakorn P, Suzuki T, Ono K, Chan MS, Miki Y, Saji S, Ueno T, Toi M, Sasano H	Increased estrogen sulfatase (STS) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(17beta-HSD1) following neoadjuvant aromatase inhibitor therapy inbreast cancer patients.	Breast Cancer Res Treat	120	639-648	2010
Takagi K, Miki Y, Nagasaki S, Hirakawa H, Onodera Y, Akahira J, Ishida T, Watanabe M, Kimijima I, Hayashi S, Sasano H, Suzuki T	Increased intratumoral androgens in human breast carcinoma following aromatase inhibitor exemestane treatment.	Endocr Relat Cancer	17	415-430	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yiu CC, Sasano H, Ono K, Chow LW	Changes in protein expression after neoadjuvant use of aromatase inhibitors in primary breast cancer: a proteomic approach to search for potential biomarkers to predict response or resistance.	Expert Opin Investig Drugs	19	S79-S89	2010
Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC	American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer.	J Clin Oncol	28	2784-2795	2010
Morimoto R, Kudo M, Murakami O, Takase K, Ishidoya S, Nakamura Y, Ishibashi T, Takahashi S, Arai Y, Suzuki T, Sasano H, Ito S, Satoh F	Difficult-to-control hypertension due to bilateral aldosterone-producing adrenocortical microadenomas associated with a cortisol-producing adrenal macroadenoma.	J Hum Hypertens		Epub ahead of print	2010 May 13
Iino K, Oki Y, Yamashita M, Matsushita F, Hayashi C, Yogo K, Nishizawa S, Yamada S, Maekawa M, Sasano H, Nakamura H	Possible Relevance between Prohormone Convertase 2 Expression and Tumor Growth in Human Adrenocorticotropin-Producing Pituitary Adenoma.	J Clin Endocrinol Metab	95	4003-4011	2010
Yue X, Akahira J, Utsunomiya H, Miki Y, Takahashi N, Niikura H, Ito K, Sasano H, Okamura K, Yaegashi N	Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR) as a possible prognostic marker in epithelial ovarian cancer.	Pathol Int	60	400-406	2010
Ikoma A, Saito T, Murata M, Toyoshima H, Nakamura Y, Kawakami M, Sasano H, Ishikawa SE	Bilateral aldosteronoma associated with secondary aldosteronism in a chronic hemodialysis subject.	Intern Med	49	1017-1021	2010
Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, Tamaki N, Ohuchi N	Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients.	Cancer Sci	101	2074-2079	2010
Sasaki Y, Miki Y, Hirakawa H, Onodera Y, Takagi K, Akahira JI, Honma S, Ishida T, Watanabe M, Sasano H, Suzuki T	Immunolocalization of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: Comparison with normal breast and breast carcinoma.	Cancer Sci	101	2286-2292	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Terui K, Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, Takayasu S, Matsubashi Y, Kon A, Yamamoto H, Ohyama C, Sasano H, Suda T	A case of adrenocortical oncocytoma occurring with aldosteronoma.	J Clin Endocrinol Metab	95	3597-3598	2010
Miki Y, Suzuki T, Abe K, Suzuki S, Niikawa H, Iida S, Hata S, Akahira J, Mori K, Evans DB, Kondo T, Yamada-Okabe H, Sasano H	Intratumoral localization of aromatase and interaction between stromal and parenchymal cells in the non-small cell lung carcinoma microenvironment	Cancer Res	70	6659-6669	2010
Yamada S, Tanimoto A, Wang KY, Ding Y, Guo X, Shimajiri S, Sasano H, Sasaguri Y	Non-functional adrenocortical adenoma: A unique case of combination with myelolipoma and endothelial cysts.	Pathol Res Pract		Epub ahead of print	2010 Sep 14
Tsujimoto T, Takaichi M, Endo H, Yasuda K, Kishimoto M, Noto H, Gomibuchi H, Yasuda H, Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Kajio H, Sasano H, Noda M	A Patient With Diabetes and Breast Cancer In Whom Virilization Was Caused by a Testosterone-Producing Mature Cystic Teratoma Containing a Brenner Tumor	Am J Med Sci		Epub ahead of print	2010 Oct 4
Yiu CC, Chanplakorn N, Chan MS, Loo WT, Chow LW, Toi M, Sasano H	Down-regulation of heat-shock protein 70 (HSP-70) correlated with responsiveness to neoadjuvant aromatase inhibitor therapy in breast cancer patients.	Anticancer Res	30	3465-3472	2010
Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Ito K, Sasano H	Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human carcinomas.	Mol Cell Endocrinol		Epub ahead of print	2010 Nov 9
S.Yamaguchi, H.Shibata, K.Miyashita, I.Kurihara, A.Murai-Takeda, Y.Mitsuishi, T.Motosugi, Y.Saito, K.Hayashi, H.Itoh	Gastrointestinal pseudo-obstruction after debulking surgery of malignant pheochromocytoma, improved by intravenous administration of alpha-adrenergic receptor blocker, phentolamine	Hypertens.Res.	33	753-754	2010
K.Yuge, A.Miyajima, M.Hasegawa, Y.Miyazaki, T.Maeda, T.Takeda, A.Takeda, K.Miyashita, I.Kurihara, H.Shibata, E.Kikuchi, M.Oya	Initial experience of transumbilical laparoendoscopic single-site surgery of partial adrenalectomy in patient with aldosterone-producing adenoma	BMC Urol	10	19	2010
Kusaka M, Katoh ·Fukui Y, Ogawa H, Miyabayashi K, Baba T, Sugiyama N, Sugimoto Y, Okuno Y, Ryuji Kodama, Akiko Iizuka-Kogo, Takao Senda, Shinichi Aizawa, Ken-ichirou Morohashi	Abnormal epithelial cell polarity and migration of Emx2 KO embryonic gonads induced by ectopic EGFR expression.	Endocrinology	151	5893-5904	2010
Yokoyama Y, Katoh-Fukui Y, Morohashi K, Konno D, Azauma M, Tachibana T	Production and characterization of monoclonal antibodies to germ cells.	Hybridoma	29	53-57	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Katsumata N, Shinagawa T, Horikawa R, Fujikura K.	IVS9-9C>A, not IVS9-9A>C, mutation in CYP21A2 causes classic salt-wasting steroid 21-hydroxylase deficiency.	Metabolism	59(10)	e12	2010
Katsumata N, Shinagawa T, Horikawa R, Fujikura K.	Novel intronic CYP21A2 mutation in a Japanese patient with classic salt-wasting steroid 21-hydroxylase deficiency.	Metabolism	59(11)	1628-1632	2010
Nagasaki K, Katsumata N, Ogawa Y, Kikuchi T, Uchiyama M.	Novel C617Y mutation in the 7th transmembrane segment of luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor in a Japanese boy with peripheral precocious puberty.	Endocr J	57(12)	1055-1060	2010
Ueshiba H, Yoshino G	The ACE inhibitor, imidapril improves insulin resistance and increases adrenal androgens to the same extent as the ARB, telmisartan.	Therapeutic Research	31(3)	381-387	2010
Ishikawa M, Kimura K, Tachibana T, Hashimoto H, Shimojo M, Ueshiba H, Tsuboi K, Shibuya K, Yoshino G	Establishment and characterization of a novel cell line derived from a human small cell lung carcinoma that secretes parathyroid hormone, parathyroid hormone-related protein, and pro-opiomelanocortin.	Human Cell	23	58-64	2010
Ito Y, Yoshimura K, Matsuzawa Y, Saito J, Ito H, Furukawa H, Okura K, Fukata M, Konishi T, Nishikawa T	Successful treatment of a mycotic aortic pseudoaneurysm in a patient with type 2 diabetes mellitus while treating primary aldosteronism with spironolactone	J Atheroscler Thrombosis	17	771-775	2010
Nishikawa T, Matsuzawa Y, Suematsu S, Saito J, Omura M, Kino T	Effect of atorvastatin on aldosterone production induce by glucose, LDL or angiotensin II in human renal mesangial cells.	Arzneim.Forsch	60(7)	445-451	2010
Nishikawa T Omura M	Commentary:Should primary aldosteronism be diagnosed among normotensive subjects during general health check-up and/or at general outpatient clinics ?	Hypertens Res	21		2010
Nishikawa T, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M.	Is it possible to extirpate cardiovascular events in primary aldosteronism after surgical treatment.	Jpn Clinic Med	1	13-21?	2010
Ohnuma K, Hosono O, Katayose T, Yoshikawa N, Kawasaki H, Fujii T, Oyaizu N, Tanaka H, Morimoto C	Microscopic polyangiitis initiated with liver dysfunction, calf pain and fever of unknown origin.	Rheumatol Int.	30(12)	1651-6	2010
Fukazawa T, Maeda Y, Matsuoka J, Ono T, Mominoki K, Yamatsuji T, Shigemitsu K, Morita I, Murakami I, Tanaka H, Durbin ML, Naomoto Y.	Targeting KRAS mutation-bearing lung cancer in vivo by pulmonary surfactant-adenovirus-mediated gene transfer.	Anticancer Res.	30(12)	4925-35	2010