

結果は、ヒトゴナドトロピン産生腺腫だけではなく、マウス下垂体においてもDNAメチル化によるホルモン発現制御が行われていることを示唆する。

3) 長期予後調査：

間脳下垂体疾患の予後を前向きに長期間追跡する研究は、わが国では初めてである。登録開始から5年間で375例が登録されたが、今後も疾患別の分析のための追加登録と、縦断的な追跡の継続が必要である。本研究では、患者の生活状況を一般集団と比較するために、厚生労働省の国民生活基礎調査と同等の5つの項目を調べている。これらを用いて、今後生命予後のみならず、健康余命やQOL等に関する評価が可能となることが期待される。本年度初めて、登録後1～2年目の追跡データが登録された一部の症例で縦断的な分析を試みたところ、「健康上の理由で日常生活に影響のある者の割合」と「主観的健康観」の改善傾向が確認された。今後、このような分析を治療法別に行うことにより、治療法とADLや症候等の改善との関係が明らかになることが期待される。

4) 対外連携調査：

国際的な成績を蓄積することにより、精度の高い病態解析、診断法、有効な治療法の開発が展開できものと考えられる。

5) 社会連携活動：

今後、ホームページには各種間脳下垂体系疾患の診断と治療の手引きを掲載し、情報入手上の利便性の向上を図るとともに、定期的な改訂作業を進めより広範な内容を発信していく。

E. 結論

1) 重点研究課題：

a) リンパ球性下垂体炎の病因と分類：

免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法により同定された76kD蛋白に対する自己抗体は、LINHにおいて疾患特異度・感度がともに優れ、自己免疫疾患患者、健常人でも偽陽性が10%程度であり、非常に有用な診断マーカーと考えられた。またES細胞から分化誘導されたES-AVP細胞において76kD蛋白はAVPと共局在しAVP分泌調節機構に関与する可能性が示唆された

b) Cushing病に対する新規薬物療法の開発の検討：

Cushing病の新規薬物療法に関して、本年度の成果をもとに、今後さらに研究を進める事により、Cushing病の新規薬物療法の早期の確立を目指していく。

c) 機能性下垂体腺腫の腫瘍発生と腫瘍増殖に関する因子を明らかにする研究：

本邦のGH産生下垂体腺腫においては、GH受容体の変異が原因であるものはあっても極めて少ないと考えられる。また、ゲノムワイドのエピゲノム解析から、新たな体細胞変異が想定され、今後の解析の筋道が明らかになった。

2) 個別研究：

i) Cushing病：

a) AtT-20細胞において、SOM230はACTHの分泌及び合成を抑制させる。更に、アポトーシスの誘導と細胞周期の調節によって細胞増殖を抑制させることが示唆された。SOM230はソマトスタチン受容体タイプ5に強い親和性を示し、下垂体ACTH腫瘍細胞においてもソマトスタチン受容体タイプ5が発現しているため、そ

の効果が期待される。今後、SOM230の in vivo の効果についても検討する予定である。b) 血中 α MSHや血中ACTH/コルチゾール比の上昇は、Cushing病患者における下垂体増殖能のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。c) クッシング病の過食・肥満に対してはAgRPが、また腺腫に対する薬物療法としてはNF- κ Bが、治療法開発における分子標的となりうる可能性が示唆された。d) HX630とPA024に関しては、アポトーシス促進の観点からクッシング病治療薬たり得る可能性が示唆された。今後、これらRXRアゴニストによるアポトーシス誘導の分子メカニズムの解明目的で、AtT20細胞における遺伝子変動をDNAマイクロアレイにて解析する。e) レクチンによるACTH細胞の同定で観察が容易になり、薬理実験も可能になった。この方法で同定した正常ACTH細胞で、CRH刺激やAVP刺激による顆粒分泌を可視化し解析し、刺激の種類により分泌の時間経過と分泌動態は異なっていた。

ii) 成長ホルモン (GH) 関連：

a) 寛解に至った先端巨大症患者におけるGHDの発生頻度は過去の報告に比較すると低く1割程度であった。術後のGH分泌動態を反映すると思われるITTにおけるGH頂値、IGF-1 SD値、OGTTにおけるGH底値との間に相関関係は認めず、QOLや体組成変化との関連においても、この3つのパラメータ間に乖離が生じている。先端巨大症患者の身体と精神にとって最も適切な術後GH分泌環境の解明には、さらなる検討が必要である。b) 今回の結果は、GH/IGF-I系の肝臓における本質的な役割とNAFLD/NASHがAGHDに伴う代謝異常の重要な表現型のひとつであること、さ

らにGH/IGF-Iが一般のNASH治療で有用である可能性を示している。c) 先端巨大症の術後にOGTTで血中GH底値が $1\mu\text{g/L}$ 未満に抑制されても血中IGF-I値が遅れて正常化するので、術後のIGF-I値の寛解の判定には1年後まで経時的に評価して判定することが必要である。d) GH補充が及ぼす代謝変化における潜在性ホルモン産生の関連性についてはさらなる症例蓄積が必要である。e) 小児期にGHDと診断された者でも、思春期年齢以降にはGHRP2負荷試験に対するGH反応性とIGF-I値上昇を認めた。これらの対象が、思春期以降にもGHDと診断される確率は、小児GHDの基準では75%であるが、成人GHDの診断基準では45%となり、IGF-I値も思春期GHDの診断における 200ng/ml の基準値は高値であることが示された。

iii) 抗利尿ホルモン (AVP) 分泌異常症：

FNDIのモデルマウスにおいてAVPmRNAのpoly(A)鎖が短縮し、mRNAの安定性が低下することでAVPmRNAの発現レベルが低下することが示された。また視床下部器官培養を用いた検討でAVPmRNAのpoly(A)鎖の短縮は小胞体ストレスに起因することも示唆された。今回見出した小胞体ストレスによるpoly(A)鎖の短縮は、mRNAの安定性を低下させるとともに翻訳効率を低下させることで小胞体ストレスにさらされているAVPニューロンの小胞体ストレスを軽減する新たな小胞体ストレス応である可能性が示唆された。b) 下垂体柄を圧排するラトケ嚢胞では、視床下部障害型の内分泌異常をきたし、下垂体機能低下症、中枢性尿崩症を示す特異例が認められる。c) eTSSにおいても、術後1週間に22.1%と従来の術式と同様の時期に同

様の頻度で低Na血症が認められ、中でもPRL産生腺腫は、術後一週間目の血清Na値が低く、また血清Na低下値が大きいことが示され、周術期管理に注意を要すると思われた。

iv) プロラクチン (PRL) 分泌異常症：

PRL産生腺腫について、ドパミン作動薬による腫瘍の縮小効果と血中PRL値の改善から評価したドパミン作動薬感受性と腫瘍におけるドパミンD2受容体の発現との相関を検討した。PRL産生腺腫におけるドパミン作動薬への抵抗性は、D₂L mRNA発現の低下と密接に関連し、D₂受容体遺伝子のメチル化による発現低下の関与は少ないと考えられた。

v) 下垂体腫瘍の発生関連：

a) MEN1の下垂体腫瘍を含む内分泌臓器特異的腫瘍発生はMLL以下の内分泌臓器特異的発現とHaploinsufficiencyによって規定されていることが示唆された。b) ラット下垂体ではARHGAP36/FLJ30058は前葉特異的な遺伝子である。下垂体関連培養細胞株での発現低下が細胞株化による腺腫化が原因であるのであれば、ARHGAP36/FLJ30058の発現レベルが分化・腫瘍化の指標となる可能性がある可能性が示唆された。

vi) ゴナドトロピン分泌異常症：

SHレセプターのSNPsの発現には人種間で相違があり、608Ser/Serは欧米に比較してアジア人では少ない傾向にある。このことは、日本人の場合はFSHに反応性の低いFSHレセプターの分布が少ないことになり、FSHには反応性の良いレセプターがより多数を占めていることになる。この傾向と欧米でのPCOSにおいてアンドロゲンが高値であり、アジア人でこの傾向が少

ないことを考え併せると、FSHが有効に作用する環境下ではアンドロゲンは容易にE2に芳香化を受けるので、アジア人のアンドロゲンが低いのはFSHレセプターの機能の相違に関連性があるかもしれない。b) 下垂体由来培養細胞株であるAtT20細胞およびLβT2細胞では、DNMT阻害剤処理によりACTHおよびLHの発現が増加した。また、3種類のDNMTを高発現させた各細胞ではACTHの発現量が低下しており、特にDNMT3aおよび3bを発現させた細胞でACTHの発現低下が顕著であった。これらの結果から、マウス下垂体細胞においてもDNAメチル化反応によるホルモン産生制御が行われていることが示唆された。

3) 長期予後調査：

間脳下垂体疾患データベースへの症例登録と追跡を継続している。今後、追跡調査を確実にし、追跡データがある程度蓄積した段階で、逐次、縦断的・横断的集計結果を報告する予定である。長期間の追跡により、治療法や周囲の支援体制等に関する貴重な情報が得られることが期待される。

4) 対外連携調査：

国際共同研究により、難病研究の急速な発展と種差による疾患構造の違いの把握などが集積することが期待される。

5) 社会連携活動：

間脳下垂体機能障害に関する調査研究の成果が研究班内に留まらず、広く社会に発信され、最新の正確な情報が診療の支援となり、患者の疾病理解につながるよう今後も活動する。

IV. 分担研究報告書

中枢性尿崩症発症機序の解明

研究分担者 有馬 寛 名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学

研究要旨: 家族性中枢性尿崩症 (FNDI) は生後数ヶ月から数年で緩徐進行性に尿崩症が発症する常染色体優性遺伝性疾患である。我々がFNDIの遺伝子変異 (Cys98stop) を導入して作成したノックインマウス (FNDIマウス) ではバゾプレシンニューロンの小胞体に凝集体が蓄積し、バゾプレシンmRNAの発現低下を認める。本研究では小胞体ストレスがバゾプレシン遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。FNDIマウスでは野生型マウスと比較してバゾプレシンmRNAのpoly (A) 鎖が有意に短縮していた。野生型マウスの視床下部器官培養では小胞体ストレス誘導剤によりバゾプレシンmRNAのpoly (A) 鎖が有意に短縮した。以上より小胞体ストレス下にあるFNDIのバゾプレシンニューロンではバゾプレシンmRNAのpoly (A) 鎖が短縮し、mRNAの安定性が低下することによりその発現が低下することが示唆された。

A. 研究目的

バゾプレシンは視床下部視索上核もしくは室傍核で産生される抗利尿ホルモンで、血漿浸透圧の上昇や循環血漿量の減少により産生および分泌が刺激される。バゾプレシンは水バランスにおいて重要な役割を担っており、その欠乏により多尿を特徴とする中枢性尿崩症を呈する。その中で家族性中枢性尿崩症 (FNDI) は常染色体優性遺伝の稀な疾患で生後数ヶ月から数年で進行性に多尿を呈するようになる。我々はバゾプレシンのキャリアプロテインであるニューロフィジンの点突然変異の一つであるCys98stopを導入したノックインマウスを作成し、そのヘテロ接合体をFNDIのモデルマウスとして解析を行っている。このFNDIマウスは、ヒトと同様に進行性の多尿を呈し、また尿崩症の進展とともに視床下部バゾプレシンニューロンの小胞体内腔に変異蛋白由来と考えられる凝集体が蓄積する特徴を有する。したがって本マウスはFNDIのモデルマウスであるとともに小胞体ストレスのモデルマウスでもある。小

胞体ストレスは神経変性疾患を含めたさまざまな疾患の発症・進展に関与していることから、本マウスの解析により小胞体ストレスに関する普遍的な事象の解明が期待される。我々はこれまでにFNDIマウスにおいてバゾプレシンmRNAの発現が野生型マウスより有意に低下していることを見出した。そこで本研究では、FNDIマウスにおいてバゾプレシンmRNAの発現がどのような機序で低下するかを明らかにする目的で、FNDIマウスと野生型マウスのバゾプレシンmRNAの発現調節を比較検討するとともに、野生型マウスの視床下部器官培養において小胞体ストレスがバゾプレシン遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

《正常及び変異アリル由来のバゾプレシンmRNAの発現の比較検討》

3ヶ月齢の雄性FNDIマウスの視床下部よりRNAを抽出してcDNAを作成し、バゾプレシンcDNAをサブクローニングして大腸

菌に導入した。得られた大腸菌のコロニーを用いて制限酵素解析を行い、それぞれのコロニーのバゾプレシンcDNAが正常アリル由来か変異アリル由来かを検討することでFNDIマウスにおける正常および変異バゾプレシンmRNAの発現を比較検討した。

《バゾプレシンmRNAのpoly(A)鎖のサイズ》

3ヶ月齢の雄性FNDIマウスおよび野生型マウスの視床下部よりRNAを抽出後、ノザンブロット解析によりバゾプレシンmRNAおよびオキシトシンmRNAの発現レベルを比較検討した。またバゾプレシンmRNAおよびオキシトシンmRNAの安定化因子であるpoly(A)鎖のサイズをFNDIマウスと野生型マウスで比較検討した。

《小胞体ストレスがバゾプレシンmRNAおよびオキシトシンmRNAのpoly(A)鎖のサイズに及ぼす影響》

7日齢の野生型マウスから視床下部を取り出し、ティッシュチョッパーにて厚さ300 μ mの視床下部切片を作成してマイクロフィルターに乗せて視床下部器官培養を行った。培養液中に小胞体ストレス誘導剤であるタプシガルギンまたはトニカマイシン、あるいは小胞体ストレス改善薬であるTUDCAを加えた後に、視床下部切片からRNAを抽出した。視床下部切片から得られたRNAを用い、定量的real-time PCR法とノザンブロット法にてバゾプレシンmRNAおよびオキシトシンmRNAの発現レベルとそれぞれのpoly(A)鎖長を検討した。

なおノックインマウスを用いた実験に関しては名古屋大学医学部組換えDNA実験安全委員会において承認を受けており、マウスの飼育および実験は各種実験動物の取り扱いに関して厳しい基準を満たした名古屋大学の実験動物施設にて行った。実験に際しては名古

屋大学の動物実験指針を遵守するとともに、ノックインマウスを扱う時は遮蔽版を設置し、マウスの逃亡を防止した。

C. 研究結果

《正常及び変異アリル由来のバゾプレシンmRNAの発現の比較検討》

正常アリル由来のバゾプレシンmRNAと変異アリル由来のバゾプレシンmRNAを発現している大腸菌のコロニーの数に有意差を認めなかったことから、FNDIマウスの視床下部バゾプレシンニューロンでは両者が同率に発現していることが判明した(図1)。すなわち、変異アリルに由来するバゾプレシンmRNAのみではなく正常アレル由来のバゾプレシンmRNAも野生型マウスのバゾプレシンmRNAに比較して発現レベルが低下していることが示された。

《バゾプレシンmRNAのpoly(A)鎖のサイズ》

既報のin situ hybridization法の検討の結果と一致し、ノザンブロット解析にてもFNDIマウスのバゾプレシンmRNAの発現は野生型マウスより低下していた(図2A)。また、mRNAの安定化因子であるpoly(A)鎖のサイズはFNDIマウスにおいて野生型マウスに比較して有意に短縮を認めた(図2A, B)。これに対し、オキシトシンmRNAではその発現レベルおよびpoly(A)鎖の長さに関し、FNDIマウスと野生型マウスの間に有意な差を認めなかった(図2C, D)。

《小胞体ストレスがバゾプレシンmRNAおよびオキシトシンmRNAのpoly(A)鎖のサイズに及ぼす影響》

視床下部器官培養から得られたバゾプレシン及びオキシトシンmRNAのサイズはin vivoから得られたmRNAのサイズよりも小さく、それがpoly(A)鎖の短縮に起因して

いることが確認された(図3)。また小胞体ストレス誘導薬(タプシガルギン, トニカマイシン)によりバゾプレシン及びオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖が短縮することがノザンプロット解析にて示された(図3にタプシガルギンの作用を示す)。またバゾプレシン及びオキシトシン mRNA の発現レベルが小胞体ストレス誘導薬にて有意に低下することが real-time PCR 法にて確認された(図3にタプシガルギンの作用を示す)。一方、小胞体ストレス改善薬(TUDCA)によりバゾプレシン及びオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖が有意に伸長するとともに mRNA の発現レベルが有意に増加した(図4)。

D. 考察

FNDIは常染色体優性遺伝の疾患で生後数カ月から数年で進行性に多尿を呈するが、我々が作成したFNDIマウスは、ヘテロ接合体で継時的に多尿を呈する特徴を有し、FNDIの表現型をよく再現している。FNDIにおいては変異蛋白の蓄積により継時的にバゾプレシンニューロンが脱落することにより多尿が発症・進展する機序が従来より提唱されてきたが、我々のモデルマウスではバゾプレシンニューロンの脱落を認めなくても多尿が発症・進展することが確認されている(Hayashi et al., 2009 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol: 296; R1641-1649)。

これはFNDIにおける多尿の発症がバゾプレシンニューロンの細胞死によるものではなく細胞機能障害に起因することを示唆している。

細胞がタンパク分泌機能を正常に維持するためには、小胞体内でタンパク質を正常に折りたたまれることと、異常な折りたたみ構造となったタンパク質を除去する機構が必要で

ある。一方、何らかの原因により異常な折りたたみ構造となったタンパク質が小胞体内に蓄積された状態が小胞体ストレスであり、小胞体ストレス下で恒常性の維持のために働く調節機構が小胞体ストレス応答である。我々が作成したFNDIマウスは小胞体ストレスのモデル動物でもあることから、今回の研究では小胞体ストレスとバゾプレシン mRNA 発現低下の関連を明らかにする目的で検討を行った。その結果、まずFNDIモデルマウスにおけるバゾプレシン mRNA の poly (A) 鎖が短縮していることを見出した。mRNA の poly (A) 鎖が短縮すると mRNA の安定性および翻訳効率が低下することが知られていることから、FNDIマウスではバゾプレシン mRNA の poly (A) 鎖の短縮により mRNA の発現が低下し、バゾプレシンの合成が低下することが明らかとなった。FNDIマウスにおける poly (A) 鎖の短縮がバゾプレシン mRNA に特異的であることは同じく視床下部視索状核や室傍核に発現するオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖の長さがFNDIマウスと野生型マウスの間に差がないことから確認された。次にバゾプレシン mRNA の poly (A) 鎖の短縮が小胞体ストレスに起因しているか否かを明らかにする目的で *in vivo* の特性を維持している野生型マウス視床下部器官培養を用いて検討を行った。その結果、まず視床下部器官培養の基礎状態におけるバゾプレシン mRNA およびオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖が *in vivo* より短縮していることが判明したが、これは培養そのものが小胞体ストレスを惹起するというこれまでの報告に合致するものである。また、小胞体ストレス誘導剤はバゾプレシン mRNA のみならずオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖も短縮したが、これは培養液に加えたタプシガルギンやトニカマイシンが培養された視

床下部ニューロンすべてに小胞体ストレスを惹起したためと考えられた。さらに小胞体ストレスを改善するTUDCAがバゾプレシン mRNA およびオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖を伸長させたことは、培養による小胞体ストレスをTUDCAが改善したためと考えられた。以上の野生型マウス視床下部器官培養を用いた今回の検討により、小胞体ストレスが poly (A) 鎖短縮を介して神経下垂体ホルモンの mRNA 発現を低下させる可能性が示された。小胞体ストレス下では分子シャペロンの転写誘導による蛋白質折り畳みや異常蛋白除去の亢進、Cap 構造依存性の翻訳抑制等により小胞体への負荷を軽減する小胞体ストレス応答の存在が知られている。今回我々が示した小胞体ストレス下における poly (A) 鎖の短縮も mRNA の安定性を低下させるとともに翻訳効率を低下させることで小胞体への負荷を軽減すると推測され、新たな小胞体ストレス応答であると考えられる。一方で、バゾプレシン mRNA の発現が低下し、バゾプレシンの合成が低下することは FNDI のバゾプレシン欠乏による尿崩症の病態形成にも寄与していると考えられる。また、この poly (A) 鎖の短縮という新たな小胞体ストレス応答は、バゾプレシンニューロンのみではなくオキシトシンニューロンにも生じることが確認されたが、他のニューロンや組織においても存在する機構であるか否かを明らかにするためにはさらなる検討を要する。

E. 結論

FNDI のモデルマウスにおいてバゾプレシン mRNA の poly (A) 鎖が短縮し、mRNA の安定性が低下することでバゾプレシン mRNA の発現レベルが低下することが示された。また視床下部器官培養を用いた検討

でバゾプレシン mRNA の poly (A) 鎖の短縮は小胞体ストレスに起因することも示唆された。さらに視床下部器官培養においてはオキシトシン mRNA の poly (A) 鎖も短縮することが確認されたことから小胞体ストレスによる poly (A) 鎖の短縮は少なくともバゾプレシンおよびオキシトシンニューロンの両者に共通した遺伝子発現調節機構と考えられる。我々が見出した小胞体ストレスによる poly (A) 鎖の短縮は、mRNA の安定性を低下させるとともに翻訳効率を低下させることで小胞体ストレスにさらされているバゾプレシンおよびオキシトシンニューロンの小胞体ストレスを軽減する新たな小胞体ストレス応である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Poly (A) tail length of neurohypophysial hormones is shortened under endoplasmic reticulum stress. Morishita Y, Arima H, Hiroi M, Hayashi M, Hagiwara D, Asai N, Ozaki N, Sugimura Y, Nagasaki H, Shiota A, Takahashi M, Oiso Y. *Endocrinology*. 2011 Dec;152 (12):4846-55.

2. 学会発表

- 1) 森下啓明, 梶村益久, 萩原大輔, 廣井麻依子, 林正幸, 尾崎信暁, 梶村益久, 長崎弘, 大磯ユタカ. 小胞体ストレスによる mRNA poly (A) 鎖の短縮. 第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月 21-23 日, 神戸)
- 2) 萩原大輔, 有馬寛, 森下啓明, 大磯ユタカ. 脱水負荷はバゾプレシンニューロン

におけるBiP mRNA発現を増強する。第38回日本神経内分泌学会学術集会(2011年11月25, 26日、東京)

3) 萩原大輔, 有馬寛, 森下啓明, 大磯ユタカ. 家族性中枢性尿崩症における小胞体凝集体の意義—モデルマウスを用いた検

討. 第22回バソプレシン研究会(2012年1月7日, 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1. FNDI マウスにおける正常アレルおよび変異アレル由来のバソプレシン mRNA 発現の比較検討

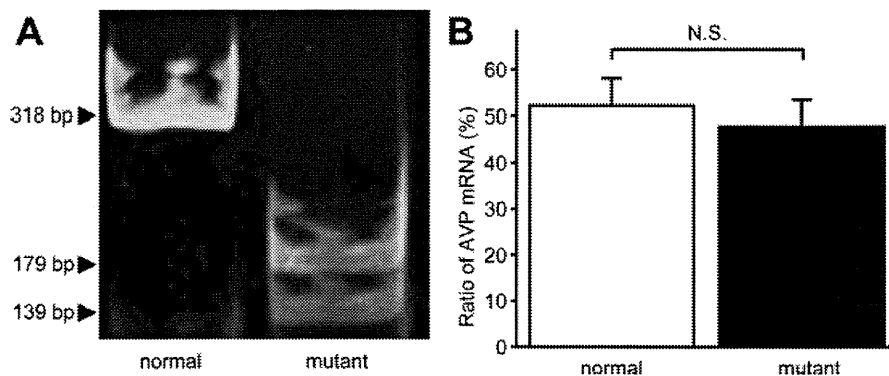


図2. FNDI マウスにおけるバソプレシン mRNA の poly(A) 鎖の短縮

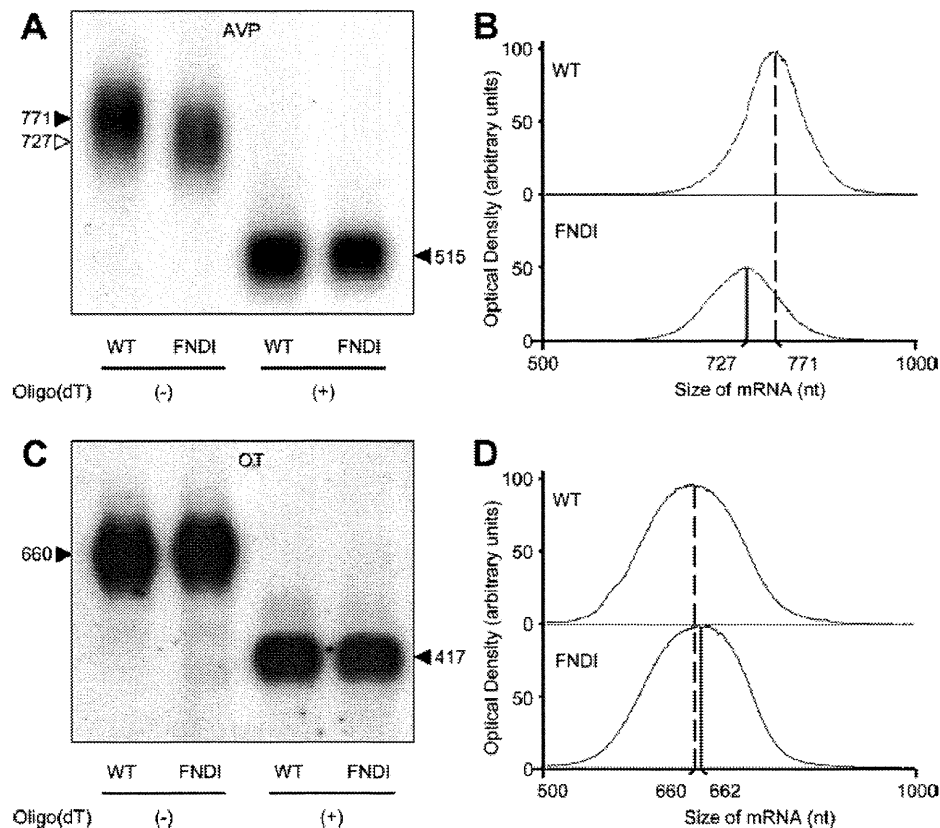


図3. 小胞体ストレスによりバゾプレシンとオキシトシン mRNA の poly(A) 鎖は短縮する

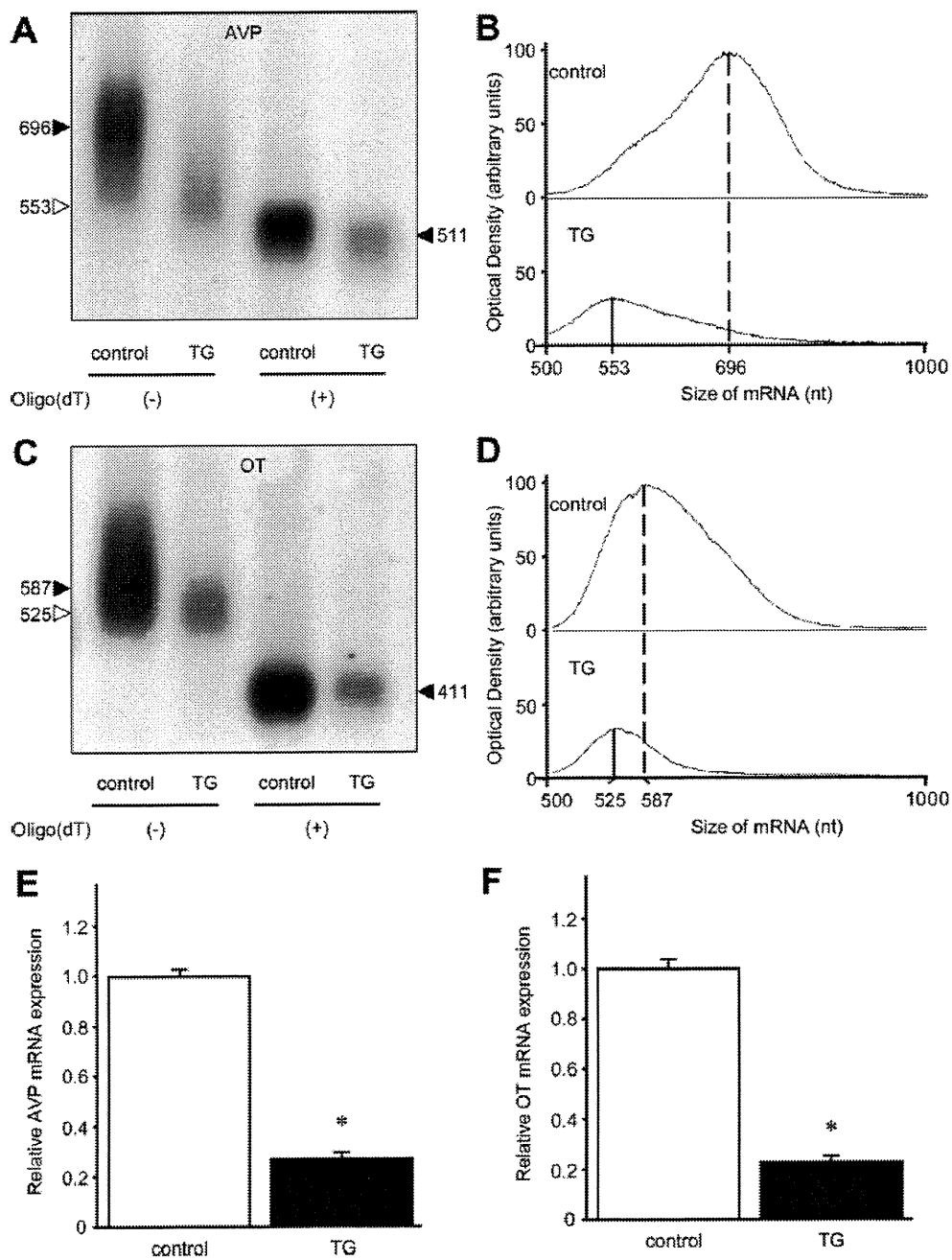
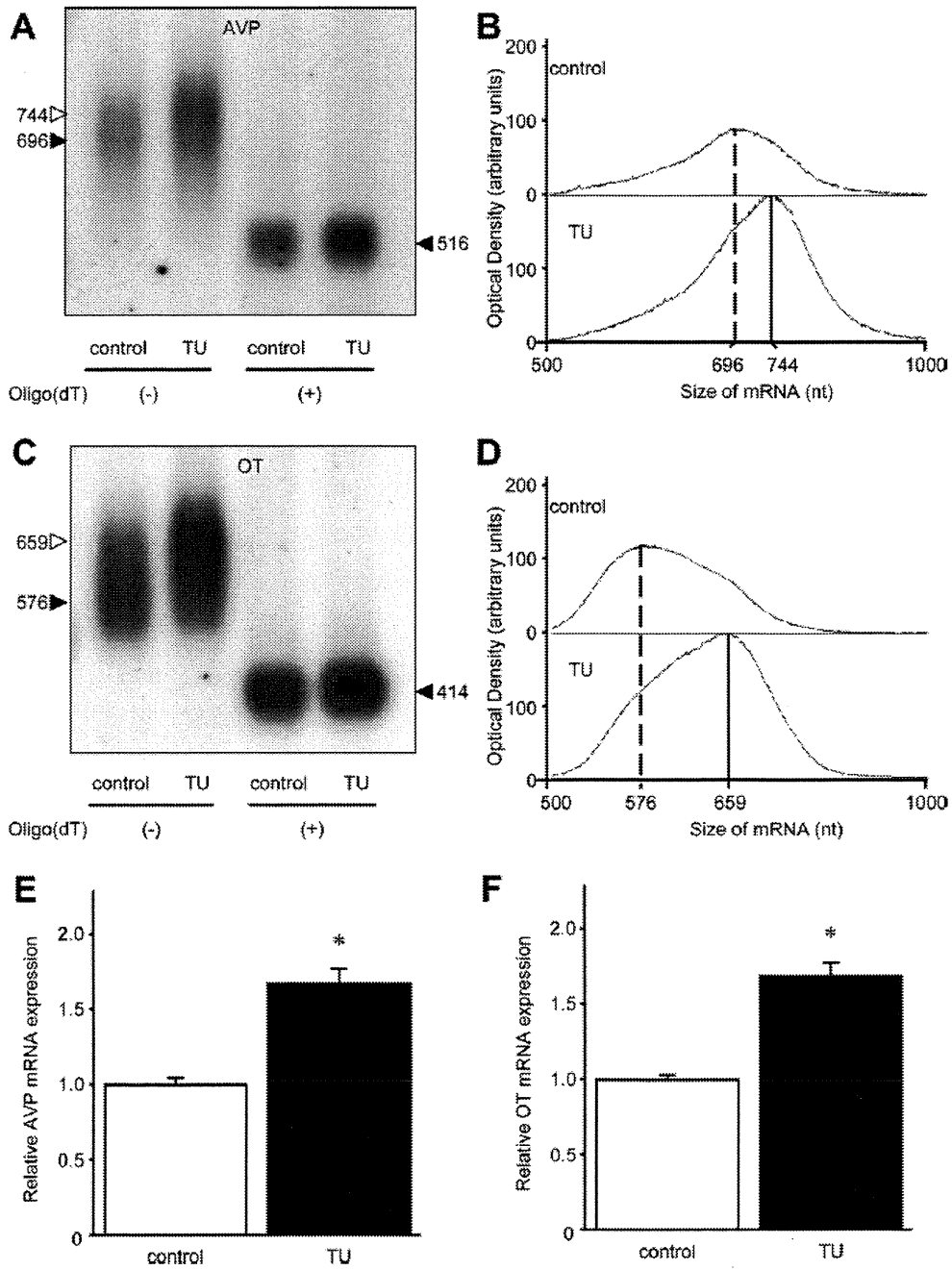


図4. 小胞体ストレスの改善によりバゾプレシンとオキシトシン mRNA の poly(A) 鎖は伸長する



特異な下垂体前葉機能障害、中枢性尿崩症を呈した ラトケ嚢胞の2症例

研究分担者 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
研究協力者 浅野 智子 自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科

研究要旨:ラトケ嚢胞は無症候性で経過することが多い。症候性のラトケ嚢胞においては、内分泌学的異常を持つことが多く、汎下垂体機能低下症や単独ホルモン欠損症、高PRL血症や尿崩症を呈する例がみられる。今回、嚢胞の占拠部位により特異な内分泌異常を呈したラトケ嚢胞の2症例を経験したので報告する。症例1は68歳女性。体重減少、口渇・多飲が出現し精査の結果、画像上下垂体柄に主座をおく嚢胞性腫瘤を認めラトケ嚢胞と診断した。下垂体前葉機能検査では視床下部障害型の汎下垂体機能低下症、完全型中枢性尿崩症を呈した。症例2は74歳女性。食欲不振、全身倦怠感が出現し精査の結果、画像上下垂体柄から後葉にかけて周囲が造影される嚢胞性病変を認めラトケ嚢胞と診断した。正常下垂体部は圧排され、T1WIで後葉高信号は消失していた。下垂体前葉ホルモンの基礎値は、PRL以外低下し、外因性の視床下部ホルモンの刺激に十分な反応がみられ視床下部障害型の下垂体機能低下症、中枢性尿崩症と診断した。ラトケ嚢胞や下垂体腫瘍による下垂体機能低下症は通常下垂体障害型の機能低下症を呈すると思われる。今回の2症例は視床下部障害型の下垂体前葉機能障害と尿崩症を呈した特異な症例と考えられた。

A. 研究目的

ラトケ嚢胞は無症候性で経過することが多い。症候性のラトケ嚢胞においては、内分泌学的異常を持つことが多く、汎下垂体機能低下症や単独ホルモン欠損症、高PRL血症や尿崩症を呈する例がみられる^{1),2)}。また通常のラトケ嚢胞は鞍内に限局、鞍内から鞍上部にかけて進展するかたちで存在することが多く、下垂体柄を首座に置く形や鞍上部に限局するものは珍しい。今回、嚢胞の占拠部位により特異な内分泌異常を呈したラトケ嚢胞の2症例を経験したので報告する。

B. 症例提示

症例1は68歳女性。61歳時より食欲不振、体重減少がみられていた。65歳時筋力低下、

67歳時口渇・多飲が出現、近医で中枢性尿崩症と診断されDDAVPが開始となった。68歳時全身状態不良、頭痛のため緊急入院となった。入院時身体所見は身長152cm、体重48Kg(症状出現時より18Kgの減少)、BMI20.9、体毛脱落がみられ、全身の筋力はMMT4/5に低下していた。血液一般検査は明らかな異常所見は見られなかった。

画像所見ではMRI上、下垂体柄から後葉にかけて腫大しT1強調像で等信号、T2強調像で高信号、辺縁明瞭に周囲が造影される径13mmの嚢胞性腫瘤が認められた。T1強調像で後葉高信号は消失していた(図1a, b)。下垂体前葉機能では、基礎値でTSH以外のホルモンは低下し、高PRL血症が見られた。下垂体ホルモンは4者負荷試験には正常反応

(図2a, c)、インスリン低血糖やクロミフェンを用いた視床下部を介する刺激試験には無反応であった(図2b, d)。以上から視床下部障害パターンの下垂体機能低下症と中枢性尿崩症と診断しホルモン補充療法を行った。3ヶ月後のMRIでは下垂体柄と後葉の腫脹が消失し、T1強調像で高信号、T2強調像で低信号の下垂体柄に主座をおく径11mmのラトケ嚢胞が明らかとなった(図1c, d)。

症例2は73歳女性。入院1ヶ月前から突然の頭痛が出現。その後から食欲不振、全身倦怠感が出現した。近医を受診し、甲状腺機能低下症を指摘されチラージンSが処方となった。その後徐々に頭痛や食欲不振・全身倦怠感が悪化し、他院を受診。頭部CT上下垂体腫瘍の疑いで当院へ紹介、入院となった。入院時身体所見は身長147cm、体重47.7Kg、BMI21.8、体毛脱落や全身の筋力はみられなかった。血液一般検査は明らかな異常所見は見られなかった。

画像所見ではMRI上下垂体柄から下垂体部にかけて腫大しT1強調像で等～低信号、T2強調像で等信号(一部高信号)、辺縁明瞭に周囲が造影される径17.2mmの嚢胞性腫瘍が認められた。T1強調像で後葉高信号は消失していた(図3a, b)。PRL以外の下垂体前葉ホルモンの基礎値は低下し4者負荷試験には十分な反応が見られ(図4a-d)、視床下部障害型下垂体機能低下症が示唆された。しかし経過中にたこつぼ心筋症を発症しインスリン低血糖を用いた視床下部を介する刺激試験は施行できなかった。またヒドロコルチゾン補充後、口喝・多飲が出現。尿量5000ml/日以上、血清Na150mmol/l、Posm306mOsm/KgH₂O、Uosm 112mOsm/KgH₂Oとなり経過から中枢性尿崩症と診断しDDAVPを開始。その後尿量は速やかに減少し、血清

Na136mmol/l、Uosmは443mOsm/KgH₂Oとなった。

以上から視床下部障害パターンの下垂体機能低下症と中枢性尿崩症と診断しホルモン補充療法を行った。3ヶ月後のMRIでは下垂体柄と下垂体部の腫脹が消失し、T1強調像で高信号、T2強調像で等～低信号の下垂体柄に主座をおく径9.6mmのラトケ嚢胞が明らかとなった(図3c, d)。

C. 考察

今回の2症例は下垂体柄部のラトケ嚢胞による視床下部障害型汎下垂体機能低下症、中枢性尿崩症と診断した。下垂体腫瘍やラトケ嚢胞に伴う下垂体機能低下症は下垂体障害型の下垂体機能低下症を起こすと考えられ、この2症例は特異な下垂体機能低下症であった。

画像所見は両者で類似しており入院時は下垂体柄の腫脹、下垂体柄～下垂体部にかけて周囲が造影される嚢胞性腫瘍がみられ、数ヶ月後には下垂体柄の腫脹は消失し、下垂体柄を首座とするT1強調像で高信号、T2強調像で低信号の嚢胞性腫瘍が明らかとなりラトケ嚢胞と診断した。経過から入院時の画像所見はラトケ嚢胞の出血か嚢胞内容物の漏出に伴う炎症などの、一時的な変化と考えられた。これは両症例が診断前に頭痛を認めたことや、経過中に下垂体柄の腫脹が消失したことからも推測される。またMRI所見でT1強調像で高信号、T2強調像で低信号のものは嚢胞内に高濃度の蛋白を含み、炎症の波及による汎下垂体機能低下症との関連が指摘されているが³⁾、今回の2症例は該当し一時的な炎症が示唆された。またラトケ嚢胞は女性に多いと言われるが、中でもラトケ嚢胞に合併する下垂体炎のほとんどが女性にみられるこ

とも矛盾しなかった。ラトケ嚢胞の部位も非常に稀であり通常のラトケ嚢胞は鞍内に限局、鞍内から鞍上部にかけて進展するかたちで存在することが多いが、今回の2症例は下垂体柄に首座を置くラトケ嚢胞であった。

内分泌異常は両者とも特異であり、下垂体前葉ホルモンは基礎値は低値であったが両者とも4者負荷試験には反応した。症例1についてはインスリン低血糖負荷試験やクロミフェン試験を施行したが、視床下部の刺激に対して下垂体前葉ホルモンは全く反応しなかった。

以上より視床下部障害型下垂体機能低下症と診断した。

2症例とも画像所見上ラトケ嚢胞の首座が下垂体柄にあることや、下垂体前葉は保たれていることから下垂体前葉機能障害は下垂体前葉自体の障害ではなく下垂体柄に存在する嚢胞や下垂体柄の炎症により視床下部ホルモンの門脈内輸送が途絶した可能性が高いと考えられた。高PRL血症は以前の報告で下垂体柄の圧迫で見られることが多いが、当症例では下垂体柄の外部からの圧迫ではなく下垂体柄に腫瘤が存在することや下垂体柄自体の炎症によるPIFの下降途絶によるものと考えられた。尿崩症に関しては両者ともT1での後葉高信号が消失しており、症例1では嚢胞自体が後葉にも存在することから後葉へのラトケ嚢胞の直接の炎症の波及と推測された。

両者ともホルモン補充後、症状は消失し画像上、下垂体柄の腫脹は消失した。ラトケ嚢胞の出血と捉えると自然経過ととれるが、ラトケ嚢胞に伴う下垂体炎に関しては嚢胞内容物の吸収やヒドロコルチゾン補充やステロイドによる軽快例も報告されており^{4),5)}、当症例の経過からヒドロコルチゾン補充による炎症の軽快も考えられた。

以上より症例1は下垂体柄部のラトケ嚢胞は以前より存在し、視床下部ホルモンの門脈内輸送が障害される程度にラトケ嚢胞が腫大して7年前から副腎不全症状が出現、その後増大や周囲への炎症の波及により1年前から尿崩症も伴うようになったと推測される。また入院時は頭痛が存在していたことからラトケ嚢胞の出血か嚢胞内容物の漏出に伴う炎症により一時的に症状が悪化し、今回の診断に至ったと考えられた。

症例2は突然の頭痛の発症以前の副腎不全症状は明らかではないが、今回の入院時には視床下部障害型下垂体機能低下症が予想され、画像上も下垂体全前葉は保たれており少なくとも下垂体自体の炎症の波及は否定的であり、下垂体柄部に以前よりラトケ嚢胞が存在し潜在的な視床下部型下垂体性副腎機能低下症があり、今回の下垂体炎や甲状腺ホルモンの投与というストレスにより服腎不全症状が顕在化した可能性も考慮された。

また視床下部障害型下垂体機能低下症の場合TSHは正常から高値であることも少なくなく、原発性甲状腺機能低下症か視床下部障害型甲状腺機能低下症かの鑑別は症状の出にくい高齢者では必須である。両症例ともチラージンの処方から副腎不全症状が顕在化しており、注意が必要である。

D. 結論

下垂体柄を圧排するラトケ嚢胞では、視床下部障害型の内分泌異常をきたし、下垂体機能低下症、中枢性尿崩症を示す特異例が認められる。

文 献

- 1) Raper D M S, Beser M (2009) Clinical features, management and recurrence of

symptomatic Rathke's cyst. J Clin Neurosci 16:385-389

2) Ross DA, David N, Wilson CB (1992) Radiographic characteristic and results of surgical management of Rathke's cysts in 43 patients. Neurosurgery 30:173-179

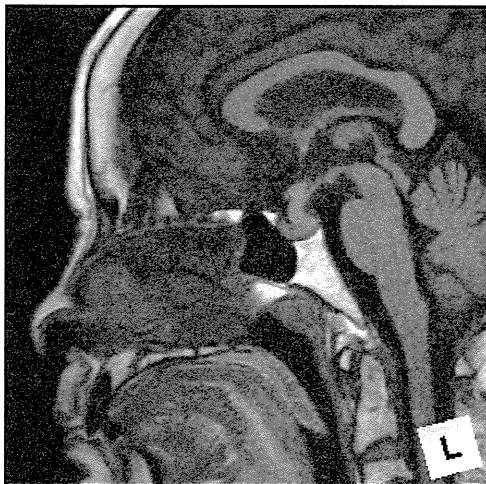
3) 西岡 宏, 伊澤仁之, 池田幸穂, 生天目浩昭, 深見真二郎, 原岡 襄 (2008) ラトケ嚢胞に伴う下垂体前葉機能障害の長期治療成績. 日本間脳下垂体腫瘍学会 Proceeding:21-23

4) 鴨島雄大, 澤村 豊, 岩崎善信, 三好秀明, 早坂 格, 久保田加奈子 (2008) ラトケ嚢胞破裂により下垂体炎を呈した1例, 脳神経外科速報 1156 - 1160

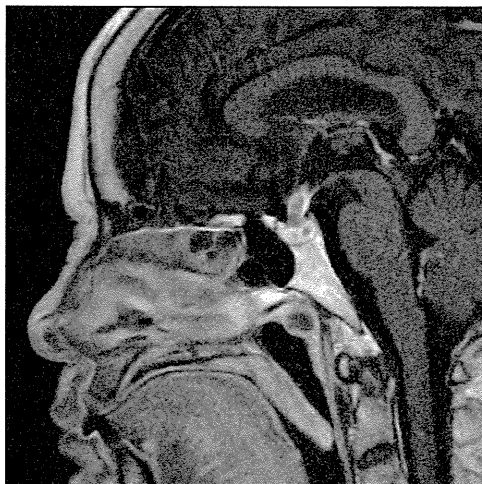
5) H.Maruyama, Y.Iwasaki, M.Tsugita, N.Ogami, K.Asaba, T.Takao, H.Nakabayashi, K.Shimizu, K.Hashimoto (2008) Rathke's cleft cyst with short-term size changes in response to glucocorticoid replacement. Endocr J 55 (2):425-428

図1. 症例1のMRI所見

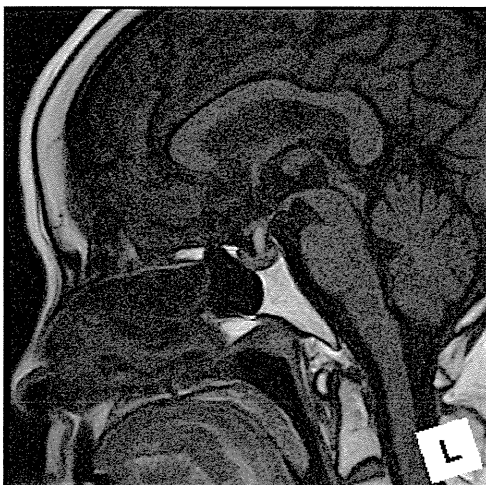
(a)入院時のT1強調像



(b)入院時の造影T1強調像



(c)3ヵ月後のT1強調像



(d)3ヵ月後のT2強調像



図2. 症例1の負荷試験結果

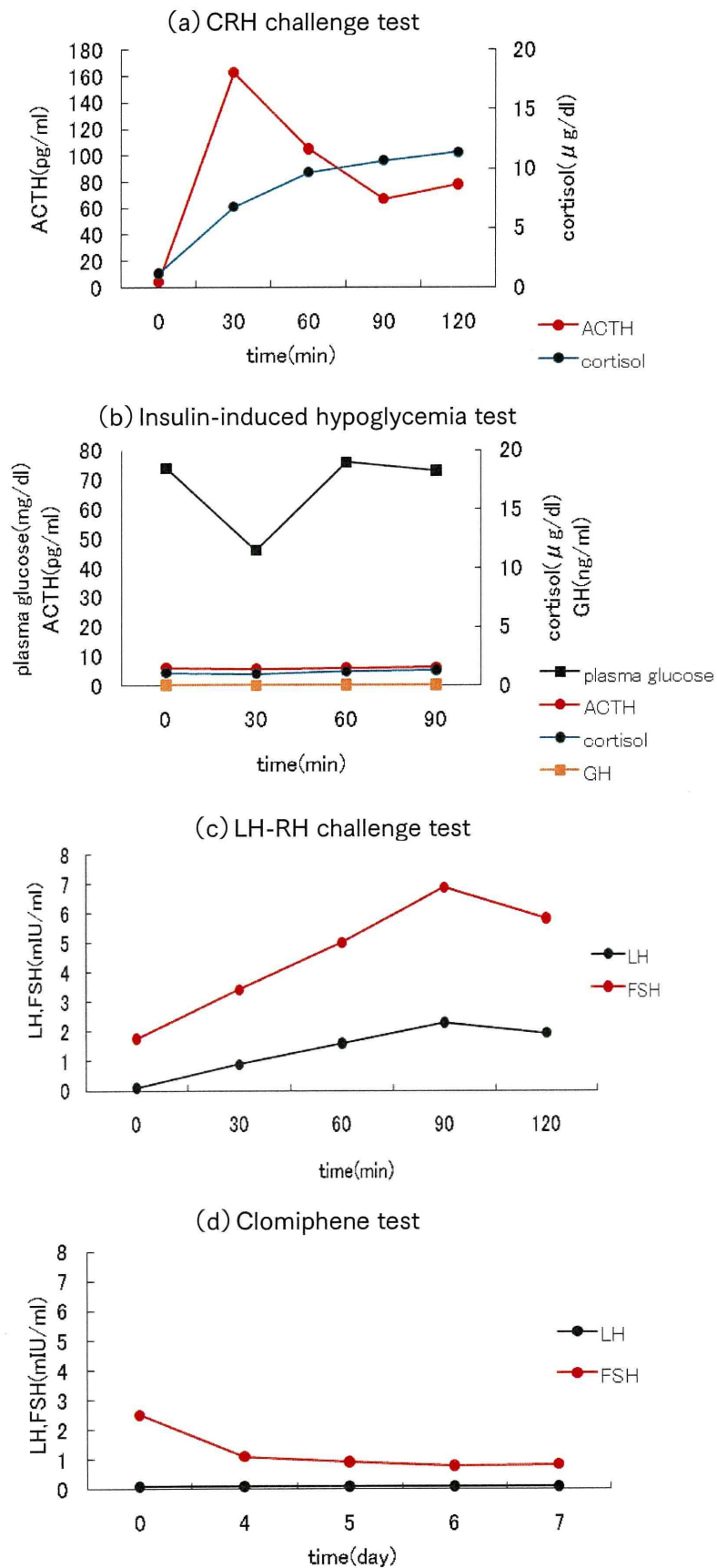
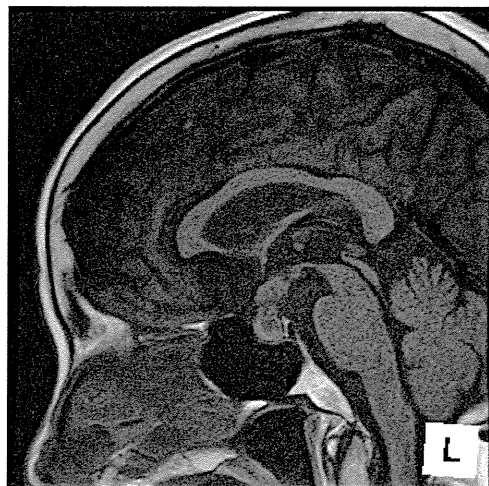
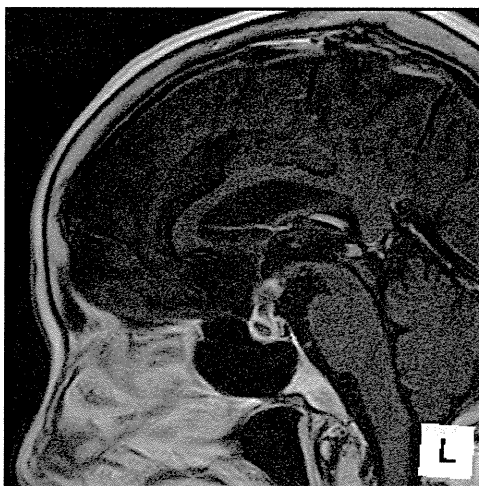


図3. 症例2のMRI所見

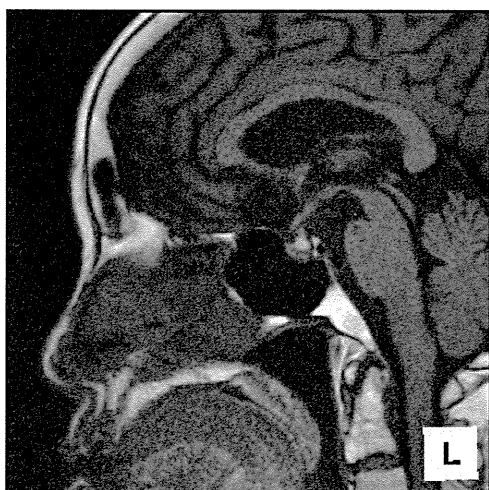
(a) 入院時のT1強調像



(b) 入院時の造影T1強調像



(c) 3ヵ月後のT1強調像



(d) 3ヵ月後のT2強調像

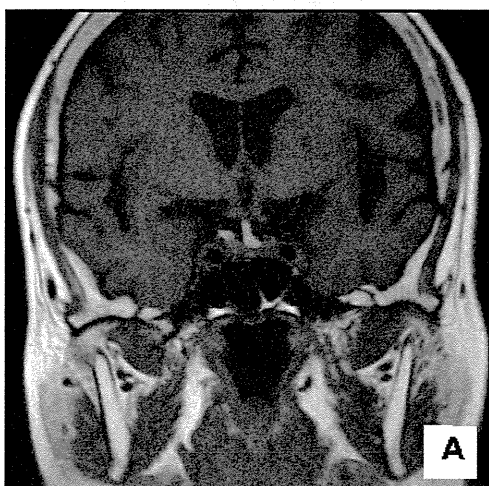
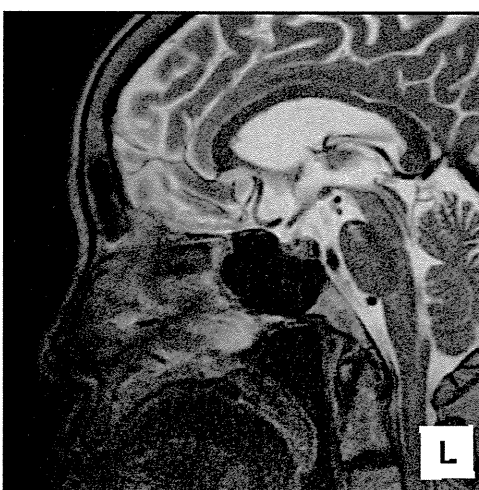
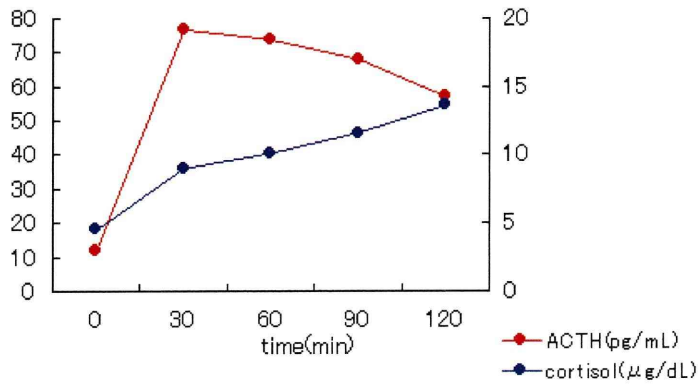
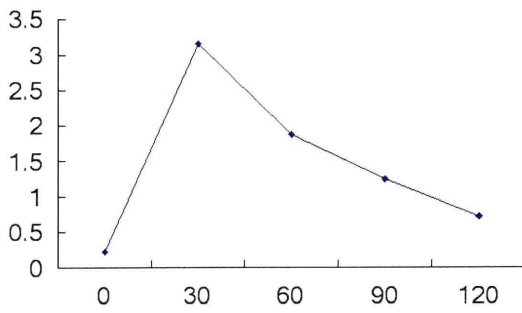


図4. 症例2の4者負荷試験結果

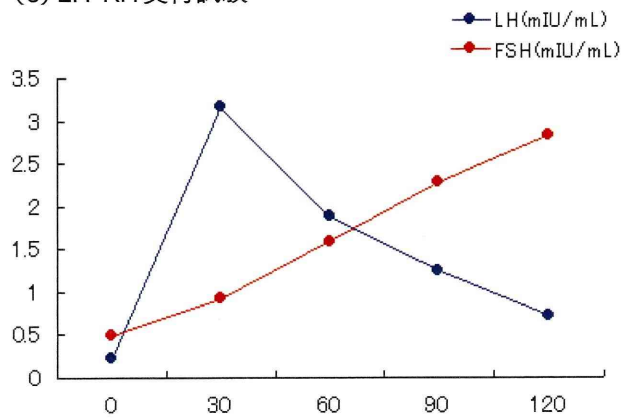
(a) CRH 負荷試験



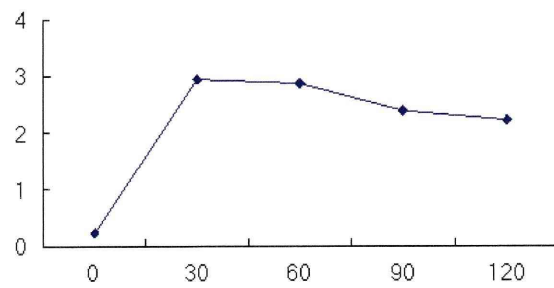
(b) GRH 負荷試験



(c) LH-RH 負荷試験



(d) TRH 負荷試験



下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的手術(eTSS)後の 低ナトリウム血症についての検討

研究分担者 寺本 明 日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学分野

研究要旨:下垂体腺腫術後に低ナトリウム(Na)血症が発症することは知られているが、その原因・リスクファクターについては、議論の多いところである。近年、内視鏡下経鼻的手術(eTSS)が広く行われている。今回この術式に対する術後低Na血症の発症につき検討した。過去1年間にeTSSを施行した下垂体腺腫68例を対象とした。血清Naは術前、術後1, 3, 5, 7日目に測定し、低Na血症のリスクファクターについても検討した。術後Na 135mEq/L以下となった症例は22.1%であり、すべての症例で術後1週間目に底値を示した。年齢、性別、腫瘍容積、髄液漏の有無、被膜外摘出の有無について検討したが、低Na血症の発症率に明らかな有意差は認めなかった。しかし、機能別に検索するとPRLomaにおいて、術後1週間目の血清Na値および術後血清Naの低下値について、他の腺腫と比較し有意差が認められた(それぞれ $p=0.011$, 0.036)。eTSSにおいても、従来術式と同様の時期に低Na血症が認められた。その中でもPRLomaにおいて注意を払う必要があると思われた。

A. 研究目的

下垂体腺腫は、臨床の場において時に遭遇する腫瘍であり、頭蓋内腫瘍の約18%を占める。そのほとんどは良性腫瘍であるが、腫瘍の発生部位が脳深部の主要血管、神経に近いことから、その進展様式によっては視神経障害による失明、視力視野障害、外眼筋麻痺による複視、内頸動脈の狭窄、閉塞による脳梗塞などの重度の障害を来す恐れがあり、早期の診断、病態把握、適切な治療が必要不可欠である。治療に関しては、当然のことながら手術が第一選択となる場合が多く、この場合、なるべく再発・再増大を来さない治療が望まれている。経蝶形骨手術(transsphenoidal surgery; TSS)は下垂体部腺腫に対する最も一般的な手術法である。この術式は歴史的に手術機器として顕微鏡が使用されてきたが、近年の内視鏡手術の進歩、手術機器の発達に伴い、この方法に内視鏡が広く使われるよう

になりつつある。内視鏡下TSS(endoscopic TSS; eTSS)は視野が広く、従来死角となる部分も観察できるのが特徴であり、手術の摘出率の向上に寄与しているが、一方で手術の合併症についての報告は少ない。

TSSの術後早期に、低ナトリウム(Na)血症をきたすことはよく知られているが、その原因、リスクファクターについては議論の多いところであり、特にeTSSでのデータは少ない。今回eTSSに対する術後低Na血症の発症につき、その原因・リスクファクターも含め検討した。

B. 研究方法

1. 対象

過去1年間に当施設でeTSSを施行した症例は103例であり、その中で下垂体腺腫は81例(78.6%)であった。その中で治癒により、術後副腎機能低下を来す可能性のある

ACTH産生下垂体腺腫8例、および術前下垂体卒中による副腎機能低下からすでに低Na血症を来していた5例を除く、68症例を対象とした(図1)。症例の内訳は、男性27例、女性41例で、年齢は15～82歳(平均46.9歳)であった。機能別分類ではGH産生腺腫、PRL産生腺腫、および臨床的非機能性腺腫がそれぞれ9、17、42例であった。

2. 方法

通常、eTSSの術前は下垂体前葉ホルモン、および末梢ホルモン(free T3, T4, cortisol, IGF-I, testosterone, E2)を測定する。非機能性腺腫については、下垂体機能評価のため4者負荷試験・GHRP-2負荷試験を行う(ただし下垂体卒中例や大型の腫瘍で視機能障害が高度な症例については行わない)。さらに機能性腺腫については、その疾患に特有の負荷試験を追加する。周術期のステロイド投与は、術直前にhydrocortisone 100mgを静注し、手術後に100mg追加、術後1,2日目に100mg/day, 3,4日目に50mg/day, その後は15-20mg/dayの経口投与とする。術後の尿量は1時間ごとにチェックし、当施設のフローチャートにしたがって、尿量増多時にバソプレシンを皮下注する。尿崩症が持続する場合には、鼻腔内ガーゼ除去後にデスマプレシンスプレーに切り替える。術後は術後1,3,5,7日目に血算、生化学的評価および下垂体前葉ホルモン、末梢ホルモンの採血を行う。周術期に特に水分制限は行わず、低血症発症時には、通常食塩摂取で対応する。その後、術後のホルモン負荷試験を行い術後10日目に退院とした。

3. 術後低Na血症の頻度

非浸潤性のPRLomaの治癒率の評価とし以

上の管理のもと、術後血清Na値が135mEq/L未満となった症例の発生頻度を検討した。

4. 術後低Na血症をきたす症例の特徴

低Naと正常Na群に分類し、年齢・性別・腫瘍の機能別分類・腫瘍最大径、術中髄液漏の有無・被膜外摘出の有無の項目につき、両群に差があるかどうかを比較検討した。

C. 研究結果

1. 術後低Na血症の頻度

一例のみ術翌日に低Na血症を来した。一方、術後1週間目に低Na血症を来した症例は15例(22.1%)であった(図2)。

2. 術後低Na血症をきたす症例の特徴

前述のごとく、術後正常Na群と低Na群はそれぞれ53、15例であった。両者の術前Na値はそれぞれ 140.4 ± 1.8 、 140.0 ± 2.0 mEq/L(mean \pm SD)であり、有意差を認めなかったが、術後Na低下値はそれぞれ -0.5 ± 3.8 、 13.5 ± 3.5 mEq/Lと有意に低Na群が大きかった($p < 0.001$)。また年齢、性別に関しては両群に有意差を認めなかった(表1)。

腫瘍の最大径につき比較すると、正常Na群と低Na群はそれぞれ 22.1 ± 11.4 、 23.0 ± 11.6 mmと両群に有意差は見られなかった。さらに術中髄液漏の有無、被膜外摘出の有無についても両群を比較したが、有意差は認められなかった。一方、腫瘍の機能別に検討すると、低Na群の中でPRL産生腺腫の頻度が7例(46.7%)と多かった。一方GH産生腺腫で低Na血症を来した症例は無かった(表2)。

3. PRL産生腺腫における血清Na値の変化(表3)

低Na群でPRL産生腺腫の頻度が多いこ