

型転写因子Nurr1/Nur77の発現を阻害してPomc遺伝子発現を抑制すること、AtT20移植マウスにおいてHX630の投与が腫瘍増殖を有意に抑制することを明らかにした。

### 3) Cushing病合併症の防止を標的とした治療法の開発

グルココルチコイドは強力な脂肪同化作用を有し、これが肥満やインスリン抵抗性、さらに脳・心血管障害発症の原因となる。岩崎らは中性脂肪(TG)合成系酵素15遺伝子に対するグルココルチコイドの作用をin vitroで検討した。その結果、GPAT2,AGPAT2, DGAT1,2など多くのグルココルチコイド標的遺伝子を同定した。現在開発が進んでいるTG合成酵素阻害薬(DGAT阻害薬)ないし細胞内グルココルチコイド活性化酵素阻害薬(11βHSD1阻害薬)の使用により、Cushing症候群の合併症の一部が抑制できる可能性がある。

### C. 考察

Cushing病の診断には、抑制試験としてデキサメタゾン抑制試験、刺激試験としてCRH試験、dDAVP試験、およびGHRP2試験が用いられている。しかし前者に関しては、感度を優先して0.5mgを用いるか、あるいは副腎性クッシング症候群との統一性を重視して1mgを用いるか、未だ議論が続いている。今回の検討では、後者の刺激試験に関する比較が行われたが、異所性ACTH症候群との鑑別診断において感度・特異性の両面とも良好な検査はなく、最終的には海綿静脈洞サンプリングに頼らざるを得ない状況が続いている。

Cushing病の治療に関しても、他の下垂体腺腫がドパミンアゴニストやソマトスタチ

ンアナログなどを用いて良好な成績が得られているのに対し、特異的な内科的治療法が確立されていないのが現状である。現在、唯一の治療法として新規ソマトスタチンアナログ(pasireotide)の臨床治験が進行中である。今回の検討では、レチノイン酸受容体のパートナーであるRXRαのアゴニストの有用性がmouseを用いた検討で示された。またCushing病の予後を規定する血管障害と密接に関連する内臓肥満と関連して、グルココルチコイドが中性脂肪合成を促進する際の標的遺伝子が同定された。同疾患の合併症を防止する立場から、今後、グルココルチコイドの代謝作用を減弱させる治療法の実用化が望まれるところである。

### D. 結論

Cushing病の診断は、現時点では感度・特異性の両面でgold standardとなりうる機能検査はなく、複数の検査の組み合わせと、画像診断、カテーテル静脈サンプリング結果から総合的に診断することが必要となる。治療法に関しては、腺腫自体に作用する分子標的療法、ないし合併症の防止を目的とした代謝阻害剤の開発と臨床応用が望まれる。

### E. 研究危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表・著書

- 1) 蔭山和則, 山形 聡, 岩崎泰正, 井樋慶一. 視床下部CRF遺伝子発現におけるFosB蛋白の関与について— in vivo の検討—. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 21-22, 2013.
- 2) 綿 貫裕, 高安 忍, 蔭山和則, 岩崎泰

- 正, 須田俊宏, 大門 眞. ヒトメラノーマ HMV-II細胞におけるCRH及びurocortin 1によるtyrosinase-related protein 1遺伝子発現作用機序についての検討. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 18-20, 2013.
- 3) 西山 充, 次田 誠, 中山修一, 岡崎瑞穂, 田口崇文, 岩崎泰正, 辛島 尚, 執印太郎, 寺田典生. 片側副腎腫瘍摘除により糖尿病の改善が得られたAIMAHの1例. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 24-26, 2013.
- 4) 柿沢圭亮, 大石敏弘, 芝田尚子, 飯野和美, 酒井直人, 山田正三, 沖 隆. 長期間寛解維持後に再発したCushing病の1例. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 46-48, 2013.
- 5) 山形 聡, 二川原健, 照井 健, 蔭山和則, 関 康史, 天野耕作, 小野昌美, 三木伸泰, 市原淳弘, 玉澤直樹. 可逆的な下垂体機能低下症を来した鞍上部病変を含む中枢神経原発悪性リンパ腫. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 62-63, 2013.
- 6) 蔭山和則, 須田俊宏. クッシング病診断と薬物療法の進歩. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 82-84, 2013.
- 7) 沖 隆. Cushing症候群の診断と治療. ACTH RELATED PEPTIDES 24: 85-86, 2013.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 機能性下垂体腺腫の腫瘍発生原因と腫瘍増殖に 関与する因子の解析

研究分担者	高野 幸路	北里大学医学部内分泌代謝内科学
	田原 重志	日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学
	有田 和徳	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経外科学
研究協力者	永江 玄太	東京大学先端研究所ゲノムサイエンス
	油谷 弘幸	東京大学先端研究所ゲノムサイエンス

**研究要旨：**機能性下垂体腺腫の発生原因と腫瘍増殖に関与する因子について、ゲノムワイドに検討する探索的手法で探求した。ゲノムワイドの解析として、24例のGH産生腺腫を用いてゲノムワイドのエピゲノム解析を行った。GH産生腺腫においては本邦の患者でも体細胞性の *gsp* 変異が約半数に認められるので、*Gsa* を code する *GNAS* 近傍のエピゲノムを解析したが、*gsp* 変異の有無でこの領域のDNAメチル化状態に差は認められなかった。一方、ゲノムワイドに解析した結果について hierarchical clustering analysis を行ったところ、*gsp* 変異群の中では互いによく似たDNAメチル化状態(非メチル化領域が多い)が見られたが、*gsp* 変異陰性症例(以後、wild type)ではメチル化領域が多い群と *gsp* 変異群によく似た非メチル化領域が多い群の2群に分かれた。このことから wild type のGH産生腺腫には2つの群があり、片方は *gsp* 変異群と近似した出来事が起こっていることが考えられた。10例について exome 解析を行い、high mutator 以外の腫瘍で20近くの体細胞変異を見出し、現在それぞれの変異の病因的な意義を多数例で確認している。

### A. 研究目的

先端巨大症やクッシング病では機能性下垂体腺腫からの過剰なホルモン分泌が生じ、代謝障害、臓器障害により生命予後、QOLの低下がもたらされる。ホルモン過剰分泌の原因を解明し、腫瘍増殖に関与する因子を解明することは新しい治療法を開発するために必須である。これまでに機能性下垂体腺腫の発生原因と腫瘍増殖に関与する因子については、いくつか明らかにされている。しかしながら、発生原因としてはGH産生腺腫の約半数で *gsp* 変異が認められる<sup>1)-3)</sup>ものの、これ以外の体細胞変異の関与は機能性下垂体腺腫の発生原因遺伝子として十分に明らか

にされていない。最近分かった家族性下垂体腺腫の原因遺伝子の体細胞変異は若年例の一部に認められることがわかってきたが、*MEN1* や *Carney complex* などの下垂体腺腫をおこす遺伝性内分泌腺腫症候群の原因遺伝子の体細胞変異が、孤発性下垂体腺腫に認められることは極めて少ない。また、いくつか知られている腫瘍増殖に関与する因子についても、腫瘍増殖を一部しか説明できていない。本年度は機能性下垂体腺腫の原因と腫瘍増殖に関与する因子を、ゲノムワイドの探索解析により明らかにすることを試みた。

## B. 研究方法

本年度は、ゲノムワイドの解析としてGH産生下垂体腺腫のエピゲノム解析を行った。具体的には、①正常下垂体組織のメチロームとの比較②*gsp*変異の有無とゲノムワイドのメチロームの解析の二つの解析を行った。

### 1. 網羅的メチローム解析

#### 【対象】

臨床的にGH産生下垂体腺腫と診断され、免疫染色で診断が確定した24症例。これらは3施設の脳神経外科で手術された症例で、患者の承諾を得て用いた。これら全例でゲノムワイドのメチローム解析を行い、正常ヒト下垂体組織のメチロームと比較した。症例の臨床情報はカルテから抽出し、手術で得られた検体からゲノムDNAを作成し、イルミナ社のInfinium Human Methylation 450 Bead Chipを用いて網羅的なメチローム解析を行った。ヒト下垂体組織、腺腫細胞を用いた研究については、倫理委員会に申請し、承諾を得た。手術材料を用いる場合、患者さんに事前に書面によるインフォームドコンセントを得て行い、また個人情報の保持のために、手術材料はコード化し管理し、個人情報は厳重に管理し、コード化のための対応表も厳重に管理した。

ヒトGH産生腺腫においては本邦の患者でも体細胞性の*gsp*変異が約半数に認められる。またGH産生腺腫では*GNAS*の*imprinting*の*relaxation*が報告されているので、*Gsa*をcodeする*GNAS*近傍のエピゲノムの詳細解析を行った。次に、ゲノムワイドの解析結果を*hierarchical clustering analysis*を用いて分析した。

### 2. *gsp*変異の解析

凍結腫瘍検体からmRNAを抽出し、RT-PCR法後に直接塩基配列決定を行った。*Gsa*のPCRのプライマーは既報<sup>6)</sup>のものを用い、コドン201と227をともに解析した。

GH受容体については、2007年にAsaらが報告した変異<sup>4)</sup>について直接塩基配列決定で解析した。

### 3. Exome解析

Illuminaの*sure select target enrichment system*を用いてexome領域を補足し、網羅的exome解析を行った。

### 4. 臨床データ

診療録からホルモン値を、またMRIおよび術中所見により腫瘍の大きさ・浸潤性を調べた(Hardy分類)。

## C. 研究結果

### 正常下垂体組織と腺腫組織の網羅的メチローム比較

正常下垂体組織と腺腫組織の網羅的メチローム比較を行ったところ、複数の腫瘍で共通してメチル化状態が正常組織と異なる遺伝子が多数見出された。これらの中には、メチル化の亢進している遺伝子も、メチル化の低下している遺伝子も見られた。Duong CVらの報告(Endocr Relat Cancer. 19:805-16, 2012)では、3例のGH腺腫と正常下垂体でメチル化の亢進が認められた21遺伝子が紹介されているが(図1)、探索群の症例を増やすと多くの遺伝子の変動が見出され、メチル化の低下を示す遺伝子も複数検出された。図2に示す報告のある下記5遺伝子のうち*RASSF1A*以外はDuong CVらの腺腫3例を用いた報告では見出されなかったが、研究

班の24例を用いた報告では検出でき、*gsp*変異の有無でメチル化状態に差がないことも判明した。

一方、一部のがん抑制遺伝子においては、*gsp*変異の有無によりそのメチル化状態に顕著な相違が見られることが明らかになった。

#### GNAS近傍のエピゲノム解析と*gsp*変異の有無によるメチロームの相違

##### GNAS近傍のエピゲノム解析

GH産生腺腫においては体細胞の*gsp*変異が本邦の患者でも約半数に認められるので<sup>3)</sup>、*Gsα*をcodeするGNAS近傍のエピゲノムを解析したが、*gsp*変異の有無で差は認められなかった(図3)。GH産生腺腫ではGNASのimprintingのrelaxationが報告されているが、これを強く支持する結果とはならなかった。

##### *gsp*変異の有無によるメチロームの相違

ゲノムワイドに解析した結果についてhierarchical clustering analysisを行ったところ、明らかに異なる2つの群に分かれた。2つのクラスターが*gsp*変異の有無と対応すると予想したが、予想に反し、以下の結果が得られた。*gsp*変異群の中では互いによく似たDNAメチル化状態(非メチル化領域が多い)が見られたが、wild typeではメチル化領域が多い群と*gsp*変異群によく似た非メチル化領域が多い群の2群に分かれた。Wild typeのGH産生腺腫に2つの群があり、片方は*gsp*変異群と近似した出来事(例えば*Gsα*-cAMP-PKA経路の体細胞変異)が起こっていることが考えられた。

GH産生腺腫でこれまでに発現異常が報告されている遺伝子を詳細に調べてみると、そのメチル化異常が*gsp*変異と無関係に起こっているもの、*gsp*変異がある腫瘍でメチル化

が亢進しているもの、*gsp*変異がある腫瘍でメチル化が抑制されているものなどがあり、GH産生腫瘍のメチローム解析には*gsp*変異の有無の情報が不可欠であり、メチル化異常の意義も腫瘍の*gsp*変異の有無によって異なってくるのが明らかになった。

#### Exome解析

10例のGH産生腺腫についてexome解析を行い、somatic mutationを探索した(図7)。変異の多い2症例を除くと20近くの体細胞変異の候補を見出しており、50例の確認群でそれぞれの病因的意義を確認中である。

#### D. 考察

##### 正常下垂体組織と腺腫組織の網羅的メチローム比較

これまで、標的遺伝子の発現を正常下垂体組織と下垂体腺腫組織で比較した研究や、腺腫RNAアレイを用いて、正常下垂体組織と腺腫組織で遺伝子発現の違いを網羅的に解析する試みはいくつかなされてきたが、RNAアレイは、検体採取条件とその後の保存条件に大きく影響を受けるという限界がある。我々は、RNAアレイに比してこれらの条件の影響を受けにくいメチローム解析を用いて、24例の多数例で解析を行った。これまで報告のあった遺伝子について詳細な解析を行ったところ、遺伝子ごとにメチル化の亢進する場合、低下する場合があることもわかった。

##### GNAS近傍のエピゲノム解析と*gsp*変異の有無によるメチロームの相違

GNASの近傍のエピゲノム解析では腫瘍間の差は見られず、*gsp*変異群とwild typeの比較でも差は認めなかった。GH産生腺腫ではwild type(*gsp*変異陰性症例)でGNASの

imprintingのrelaxationが報告されており、これがwild typeの機能異常や腫瘍発生に関与すると考えられてきたが、この考えを強く支持する結果とはならなかった。

ゲノムワイドにメチローム解析するとDNAのメチル化状態では大きい変化がおきていた。まずwild typeの多くの症例においてメチル化されている場所が優位であったのに対し、*gsp*変異群では多くの部位が非メチル化されており多くの遺伝子群が活性化状態にあると推測された。*Gsa*の活性化変異ひとつの変化だけで、ゲノム全体に著しい活性化をもたらしていることが明らかになった。

また、wild typeには2群があり、片方は*gsp*変異例と似たメチル化パターンを起していることがわかった。

この現象は、過去に調べたGH産生腺腫の電気生理学的特徴と合致する結果であった<sup>6)</sup>。昨年報告にも引用したが、GH産生下垂体腺腫にGHRHで引き起こされる電気生理現象を調べると(図6の上図)、*gsp*変異のない腺腫の腺腫細胞ではGHRHによって非選択性陽イオン電流が活性化し(A)、膜透過性cAMPアナログで同様の現象が起こる(B)が、*gsp*変異のある腺腫の腺腫細胞では電流の活性化は起こらず(C)、cAMPでも起こせない。一方、PKA阻害薬で処理すると(図6の下図)、*gsp*変異のない腺腫では基底状態の電流の変化はないが(A)、*gsp*変異のある腺腫では基底状態の電流量が減少し、I-V関係から非選択性陽イオン電流が減少したことがわかる(B)。このような現象を多くのGH産生腺腫で検討すると、上記の關係に合致しない例があることがわかった(図7)。*Gsp*変異がないにもかかわらず、非選択性陽イオン電流の活性化がGHRHや8Br-cAMPで起こらず、PKA阻害薬で基礎の電流が減少する症例が8

例も見つかった。これらにおいては、*gsp*変異以外の原因でPKAの活性化が基礎状態で生じていることが示唆される。ゲノムワイドのエピゲノム解析で見られたwild typeでありながら非メチル化領域の多い*gsp*変異群と同様のパターンを示した一群は電気生理現象でみたこのような群を示すものではないかと考えられる。

メチロームの変化が*gsp*変異陽性群、wild type群のうち*gsp*変異陽性群に近いメチロームを示す群、wild type群で前記2つと大きく異なる群の3群に大きく分かれ、それぞれの群内で比較的均一であることは、これらの3群がそれぞれ異なる原因によって起こっていることを示唆する。第一群はそれが*gsp*変異であるわけであるが、第2群と第3群もそれぞれに原因となる体細胞変異が一つ(もしくは表現型を一致させる複数)見つかる可能性が高い。したがって、これら第2と第3の腺腫群は網羅的変異解析(Exome analysis)を行うのに最適の群である。これに沿って行った*Gsp*変異網羅的変異解の結果を合わせ解析を進めてゆく。

## E. 結論

以上より、

1. 本邦のGH産生下垂体腺腫を正常下垂体組織と比較すると、多くの遺伝子にメチル化の異常が起こっていた。24例という多数例のメチロームを解析することで、これまでの解析では明らかにしきれなかった腫瘍による相違と類似の状態が明らかになった。
2. GH産生腺腫の網羅的メチローム解析には、*gsp*変異有無の情報が必須であり、これらの有無により、遺伝子によっては腫瘍でのメチル化の変化の意義が異なっ

てくることが考えられた。

3. 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。
4. Exome解析により体細胞変異の候補を複数見出した。

#### 参考文献

- 1) Landis CA, et al: J Clin Endocrinol Metab, 71: 1416, 1990.
- 2) Spada A, et al: J Clin Endocrinol Metab, 71: 1421, 1990.
- 3) Yasufuku-Takano J, et al: Clin Endocrinol (Oxf), 64: 91, 2006.
- 4) Asa SL et al, Cancer Res. 67:7505, 2007.
- 5) Kola B et al, Clin Endocrinol (Oxf) . 59: 328, 2003.
- 6) Yasufuku-Takano J, et al: Endocrinology, 140: 2018, 1999.
- 7) Duong CV, et al: Endocr Relat Cancer. 19: 805, 2012.

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究成果発表文献

##### 1. 論文発表

《英文》

- 1) Yunoue S, Tokimura H, Tominaga A, Fujio S, Karki P, Usui S, Kinoshita Y, Habu M, FM Moinuddin, Hirano H, Arita K: Transsphenoidal surgical treatment of pituitary adenomas in patients aged 80 years or older. Neurosurgical Review in print, 2014
- 2) Hirohata, T., Asano, K., Takano, S., Arita, K., Tahara, S., Takano, K. et al. DNA mismatch repair protein MSH6 correlated with the

responses of atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas to temozolomide: The national cooperative study by the Japan Society for Hypothalamic and Pituitary Tumors. J. Clin. Endocrinol. & Metab., 98 (3): 1130-1136, 2013.

- 3) Morey Haymond, Anne-Marie Kappelgaard, Paul Czernichow, Beverly MK Biller, Koji Takano, Wieland Kiess, on behalf of the participants in the global advisory panel meeting on the effects of growth hormone. Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention. Acta Paediatrica 102: 787-96, 2013.
- 4) Hattori Y, Tahara S, Ishii Y, Kitamura T, Inomoto C, Osamura RY, Teramoto A, Morita A.: A case of IgG4-related hypophysitis without pituitary insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 98 (5): 1808-11, 2013.
- 5) Oyama N, Tahara S, Oyama K, Ishii Y, Teramoto A.: Assessment of pre- and postoperative endocrine function in 94 patients with Rathke's cleft cyst. Endocr J. 60 (2): 207-13, 2013.
- 6) Fujio S, Tokimura H, Hirano H, Hanaya R, Kubo F, Yunoue S, Bohara M, Kinoshita Y, Tominaga A, Arimura H, Arita K: Severe growth hormone deficiency is rare in surgically-cured acromegalics . Pituitary 16: 326-332, 2013
- 7) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K.: The arginine and GHRP-2 tests as alternatives to the insulin tolerance test for the diagnosis of adult GH deficiency in Japanese patients: A comparison. Endocrine Journal 60: 97-105, 2013

- 8) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K: Pituitary adenomas in childhood and adolescence with a focus on intratumoral hemorrhage. *Pituitary* Epub ahead of print: 2013
- 9) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sugiyama K, Kurisu K: Impact of subclinical hemorrhage on the pituitary gland in patients with pituitary adenoma. *Clinical Endocrinology* Epub ahead of print: 2013
- 10) Bakhtiar Y, Hanaya R, Tokimura H, Hirano H, Oyoshi T, Fujio S, Bohara M, Arita K: Geometric survey on magnetic resonance imaging of growth hormone producing pituitary adenoma. *Pituitary* Epub ahead of print: 2013
- 11) Kinoshita Y, Tominaga A, Saitoh T, Usui S, Takayasu T, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K: Postoperative fever specific to neuroendoscopic procedures. *Neurosurgical review* Epub ahead of print: 1-6, 2013
- 12) Hattori Y, Tahara S, Ishii Y, Kitamura T, Inomoto C, Osamura RY, Teramoto A, Morita A.: A case of IgG4-related hypophysitis without pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 98 (5): 1808-11, 2013.
- 13) Oyama N, Tahara S, Oyama K, Ishii Y, Teramoto A.: Assessment of pre- and postoperative endocrine function in 94 patients with Rathke's cleft cyst. *Endocr J.* 60 (2): 207-13, 2013.
- 14) Hirohata T, Saito N, Takano K, Yamada S, Son JH, Yamada SM, Nakaguchi H, Hoya K, Murakami M, Mizutani A, Okinaga H, Matsuno A. Urinary growth hormone level and insulin-like growth factor-1 standard deviation score (IGF-SDS) can discriminate adult patients with severe growth hormone deficiency. *Endocr J.* 60: 369-373, 2012.
- 15) Ishii, H., Shimatsu, A., Okimura, Y., Tanaka, T., Hizuka, N., Kaji, H., Hanew, K., Oki, Y., Yamashiro, Y, Takano, K., Chihara, K. Development and Validation of a New Questionnaire Assessing Quality of Life in Adults with Hypopituitarism: Adult Hypopituitarism Questionnaire (AHQ) . *PLoS ONE* 7 (9) : e44304., 2012.
- 16) Yamada, H., Takano, K., Ayuzawa, N., Seki, G., Fujita, T.: Re-lowering of serum Na for osmotic demyelinating syndrome. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2012: 704639, 2012
- 17) Kinoshita Y, Hama S, Tominaga A, Arita K, Sugiyama K, Sakoguchi T, Usui S, Kurisu K: Supra-diaphragmatic pituitary adenoma removed through the trans-tuberculum sellae approach. *Neurologia Medico-Chirurgica* 52: 91-95, 2012
- 18) Sakoguchi T, Hama S, Tominaga A, Kinoshita Y, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K: Growth hormone receptor expression in brain tumors. *Hiroshima Journal of Medical Science* 61: 1-6, 2012
- 19) Kinoshita Y, Tominaga A, Usui S, Arita K, Sakoguchi T, Sugiyama K, Kurisu K: The arginine and GHRP-2 tests as alternatives to the insulin tolerance test for the diagnosis of adult GH deficiency in Japanese patients: A comparison. *Endocrine Journal*: 2012.



- 20) Matsuno, A., Mizutani, A., Okinaga, H., Takano, K., Yamada, S., Yamada, S.M., Nakaguchi, H., Hoya, K., Murakami, M., Takeuchi, M., Sugaya, M., Itoh, J., Takekoshi, S., Osamura, R.Y.: Molecular Morphology of Pituitary Cells, from Conventional Immunohistochemistry to Fluorescein Imaging. *Molecules*. 16: 3618-3635, 2011.
- 21) Matsuno, A., Mizutani, A., Okinaga, H., Takano, K., Yamada, S., Yamada, S.M., Nakaguchi, H., Hoya, K., Murakami, M., Takeuchi, M., Sugaya, M., Itoh, J., Takekoshi, S., Osamura, R.Y.: Functional molecular morphology of anterior pituitary cells, from hormone production to intracellular transport and secretion. *Med Mol Morphol.*, 44: 63-70, 2011.
- 22) Murakami, M., Mizutani, A., Asano, S., Katakami, H., Ozawa, Y., Yamazaki, K., Ishida, Y., Takano, K., Okinaga, H., Matsuno, A.: A mechanism of acquiring temozolomide resistance during transformation of atypical prolactinoma into prolactin-producing pituitary carcinoma. *Neurosurgery*, 68: E1761-1767, 2011
- 23) Fujio S, Tokimura H, Hanaya H, Hirano H, Arita K, Yunoue S, Bohara M, Arimura H, Kinoshita Y, Tominaga A: Gradual decline of IGF-1 over a year after transsphenoidal adenomectomy of GH producing pituitary adenomas. *Endocrine Journal*, 2011, vol. 58: 1087-1091
- 24) Kinoshita Y, Tominaga A, Arita K, Sugiyama K, Hanaya R, Hama S, Sakoguchi T, Usui S, Kurisu K: Post-operative hyponatremia in patients with pituitary adenoma: post-operative management with a uniform treatment protocol. *Endocrine Journal*, in press, 2011
- 25) Bohara M, Hirano H, Tokimura H, Hanaya R, Yonezawa H, Campos F, Sugiyama K, Sugata S, Arita K: Pineal mixed germ cell tumor with a synchronous sellar lesion in the sixth decade. *Brain Tumor Pathology*, 2011, vol. 28: 163-166
- 《和文》
- 1) 高野幸路：下垂体疾患治療の進歩，日本内科学会雑誌 101 巻4号：975-984：2012.
- 2) 藤尾信吾，羽生未佳，湯之上俊二，平野宏文，有田和徳，時村 洋，有田和徳，有村 洋，西尾善彦：機能性下垂体腺腫摘出術における腫瘍被膜外摘出の有効性と安全性. 日本内分泌学会雑誌 88 (Suppl. August 2012): 5-7, 2012
- 3) 廣畑倫生，松野 彰，山田正三，有田和徳，高野幸路，富永 篤，肥塚直美，池田秀敏，佐野壽昭，長村義之，田原重志，川俣貴一，石井雄道，寺本 明：日本間脳下垂体腫瘍学会下垂体腫瘍学会全国調査における下垂体癌・異型下垂体腺腫の病理学的解析. 日本内分泌学会雑誌 88 (Suppl. August 2012): 5-7, 2012
- 4) 藤尾信吾，羽生未佳，湯之上俊二，平野宏文，有田和徳，有村 洋，木村 崇，中崎満浩，鄭 忠和：先端巨大症における体組成の変化. 2011, 日本内分泌学会雑誌 vol. 87 (Suppl. August 2011): 28-31
- 《書籍》
- 1) 藤尾信吾，有田和徳：手術療法2) 顕微鏡・内視鏡併用経蝶形骨手術. アクロメガリーハンドブック改訂版(千原和夫，寺本明，島津章 編)，2013: 98-104, メディカルレ

ビュー(東京)

- 2) 藤尾信吾, 有田和徳, 有村 洋: 頭蓋咽頭腫術後に生じたソフトドリンクケトーシス. 認定医・専門医のための輸液・電解質・酸塩基平衡(下澤達雄, 有馬秀二 編), 2013, 202-203, 中山書店(東京)
  - 2) 藤尾信吾, 有田和徳: 顕微鏡・内視鏡併用経蝶形骨洞手術. NS Now 下垂体外科 Update(寺本明, 新井一, 塩川芳昭, 大畑建治 編), 2012: 130-141, メジカルビュー(東京)
  - 3) 藤尾信吾, 有田和徳: 転移性下垂体腫瘍. 内分泌シリーズ, 下垂体疾患診療マニュアル(平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄 編), 2012: 219-220, 診断と治療社(東京)
  - 4) 藤尾信吾, 有田和徳: 非機能性下垂体腺腫(ゴナドトロピン産生下垂体腺腫). 内分泌シリーズ, 下垂体疾患診療マニュアル(平田結喜緒, 山田正三, 成瀬光栄 編), 2012: 160-162, 診断と治療社(東京)
  - 5) 有田和徳, 湯之上俊二: 間脳下垂体腫瘍に対する薬物療法. イラストレイテッド脳腫瘍外科学(河本圭司, 本郷一博, 栗栖薫編), 2011: 246-250, 医学書院(東京)
- ## 2. 学会発表
- 1) 講演: 日本内分泌学会第22回臨床内分泌代謝Update. 下垂体前葉機能低下症の診断, 2013.02.18
  - 2) シンポジウム: 間脳下垂体腫瘍学会. 下垂体腫瘍の発生原因と病態生理, 2013.03.15. セミナー: 間脳下垂体腫瘍学会. 重症成人成長ホルモン分泌不全症の病態と治療, 2013.03.16
  - 3) セミナー: 日本内分泌学会総会. 先端巨大症の集学的治療, 2013.04.25. 特別シンポジウム: 日本脳神経外科学会. 下垂体腫瘍の内科治療, 2013.10.17. セミナー: 日本脳神経外科学会. 先端巨大症の内科治療とその基礎, 2013.10.18
  - 4) セミナー: 日本神経内分泌学会. 神経内分泌臨床の最近の進歩, 2013.10.25
  - 5) Kazunori Arita, Shingo Fujio, Mika Habu, Hirofumi Hirano, Ryosuke Hanaya, Hiroshi Tokimuara, Atsushi Tominaga: How to Manage Giant Pituitary Adenoma 15th WFNS World Congress of Neurosurgery (WFNS 2013), Oral presentation, Coex Convention Center, Seoul, Korea 2013.9.11
  - 6) 有田和徳: 下垂体腺腫の手術—私の工夫—. 第1回下垂体スキルアップカンファレンス(大阪市 ヒルトン大阪), 2013.7.20
  - 7) 田原 重志, 石井 雄道, 服部 裕次郎, 杉山 誠, 竹井 麻生, 喜多村 孝幸, 寺本 明, 森田 明夫: 先端巨大症に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術の治療成績と長期経過—本邦と欧米における新たな治療基準との比較—. 第72回日本脳神経外科学会学術総会(横浜), 2013.10.
  - 8) 田原重志, 喜多村孝幸, 石井雄道, 服部裕次郎, 竹井麻生, 山王直子, 寺本 明: 巨大下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻的手術の手術成績. 第71回日本脳神経外科学会学術総会(大阪), 2012.10
  - 9) 田原重志, 喜多村孝幸, 石井雄道, 大山健一, 竹井 生, 中久木卓也, 杉山 誠, 山王直子, 寺本 明: 内視鏡単独経鼻的手術を中心としたGH産生下垂体腺腫の集学的治療. 第70回日本脳神経外科学会学術総会(横浜), 2011.10
  - 10) Shigeyuki Tahara, Yudo Ishii, Yujiro Hattori, Takayuki Kitamura, Akira Teramoto, and Akio Morita: Surgical and Long-term Outcome of Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery for

Acromegaly: Differences between New and Conventional Criteria for Biochemical Cure. XV WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, Korea, 2013.09.

- 11) Shigeyuki Tahara, Takayuki Kitamura, Yudo Ishii, Mao Takei, Naoko Sanno, and Akira Teramoto: Endoscopic transsphenoidal surgery for GH secreting pituitary adenomas. The 5th Harbin International Neurosurgical Conference &

the WFNS education program (Endocrine course), 2012.07

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

#### 図1

Cuong V. Duong, Richard N. Clayton William E. Farrellらの報告で示された3例のGH腺腫と正常下垂体でメチル化の低下が認められた遺伝子

- |            |            |
|------------|------------|
| • ACTA1    | • HAAO     |
| • ALX4     | • KIAA0676 |
| • C6orf150 | • KIAA1822 |
| • CHST8    | • PGLYRP1  |
| • COL1A2   | • RAC2     |
| • DLX5     | • RASSF1   |
| • EFEMP1   | • Rhod     |
| • ERBB2    | • SECTM1   |
| • FLJ32569 | • SIPA1    |
| • FLJ46380 | • VILL     |
| • FLJ90166 |            |

図2

報告のある下記5遺伝子のうちRASSF1A以外はCuong V. Duong, Richard N. Clayton William E. Farrellらの3例を用いた報告では見出されなかったが、研究班の24例を用いた報告ではメチル化の低下が検出でき、GSP変異の有無でメチル化状態に差がないことも判明した。

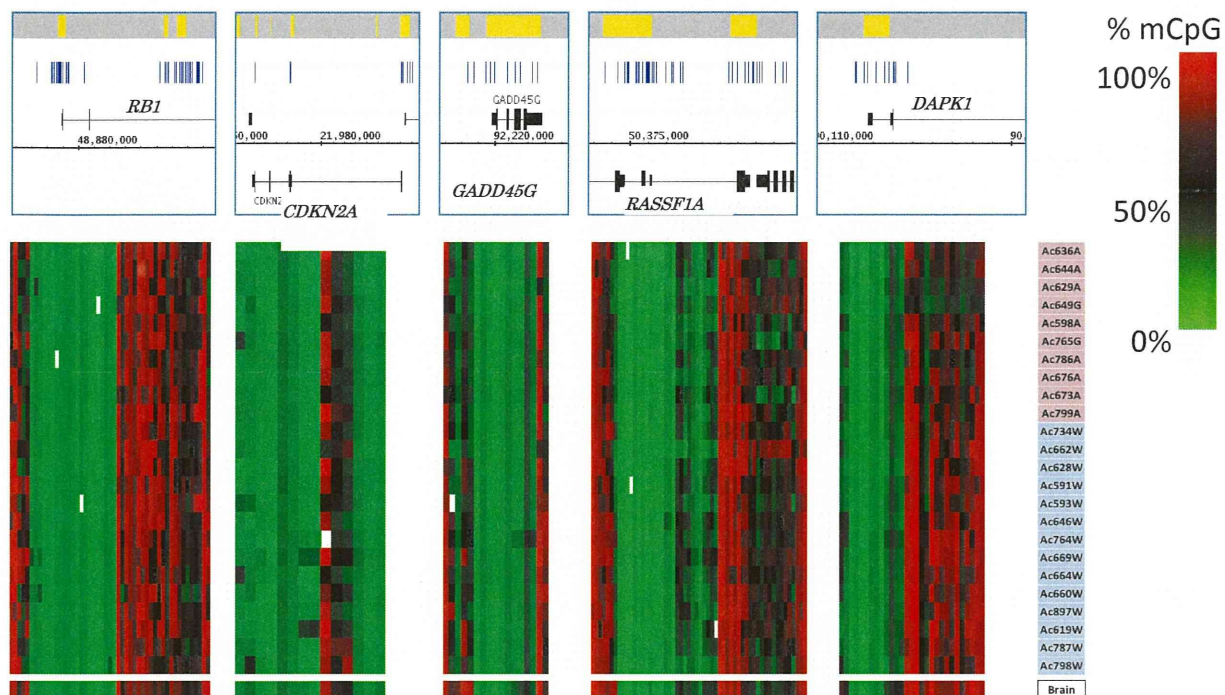
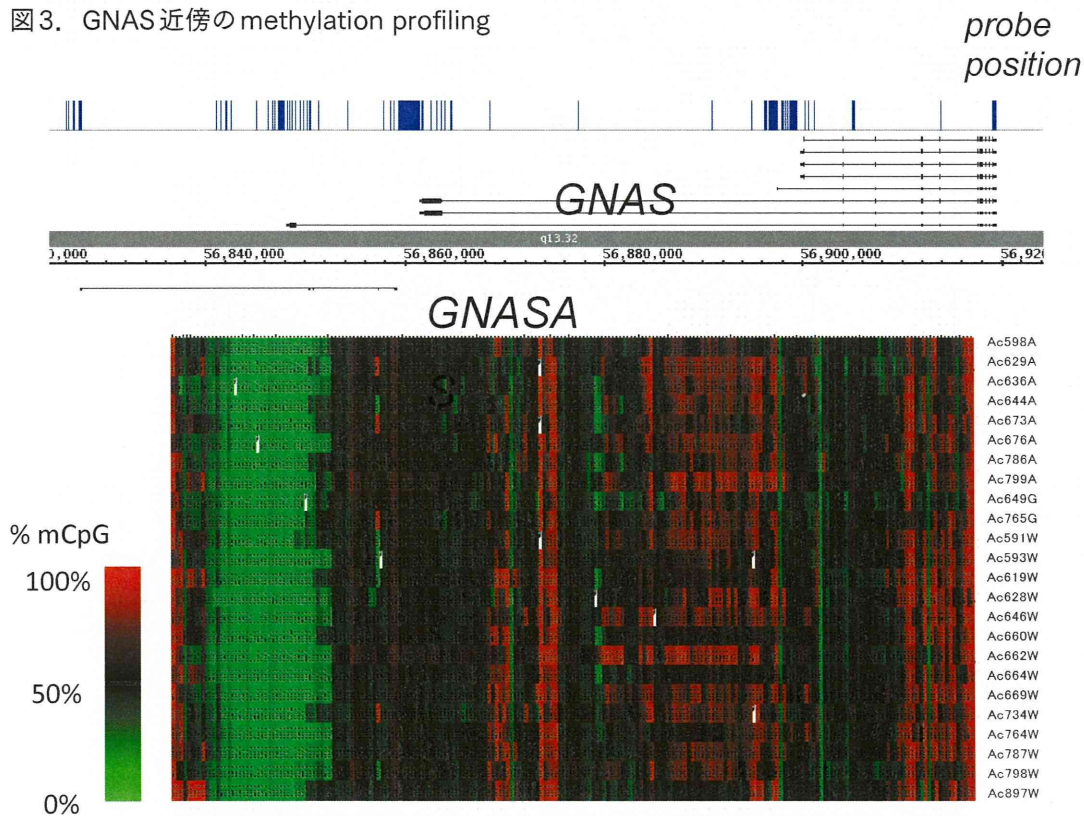


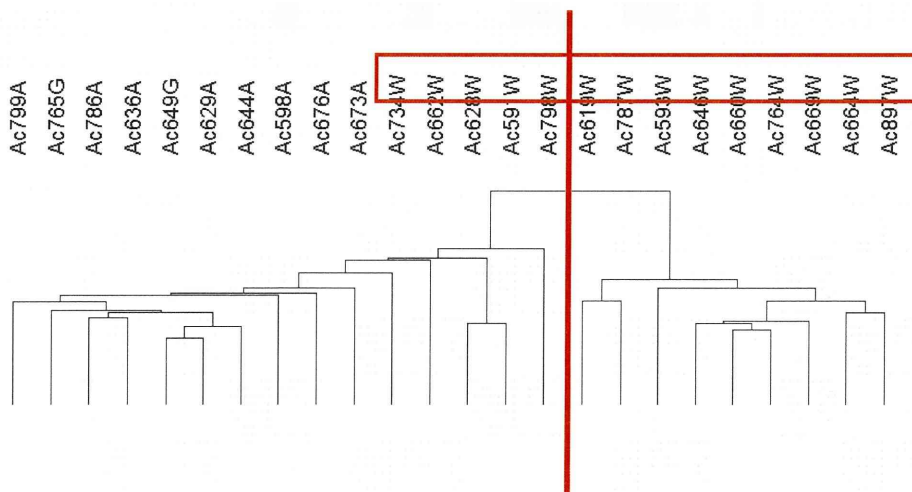
図3. GNAS近傍の methylation profiling



Takano K, Nagae G, Yasufuku-Takano J, Aburatani H, Teramoto A, Arita K,

図4. genome-wide 解析を行ったときの epigenomic profiles の hierarchical clustering 解析結果  
 腺腫番号の最後に W といったものが wild type で、ついてないものは *gsp* 変異例。

### Hierarchical clustering analysis

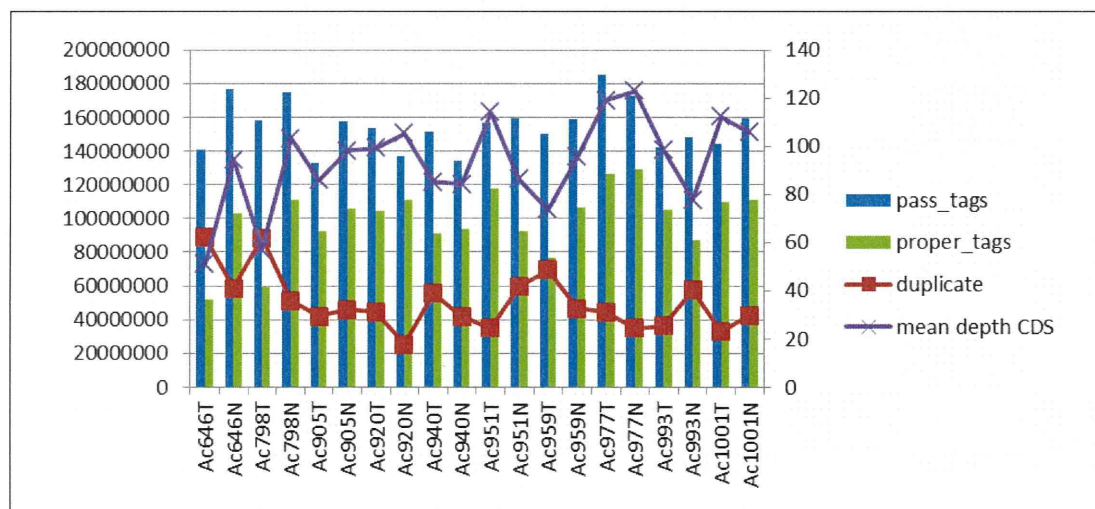


Takano K, Nagae G, Yasufuku-Takano J, Aburatani H, Teramoto A, Arita K,

図6. *gsp* 変異の有無と GHRH で起こる電気現象の有無の相関

*gsp* 変異のない GH 産生腺腫の中に GHRH で非選択的陽イオン電流の活性化がみられない (NSCC (-) と表現) 例が 8 例認められた。これらは、非選択的陽イオン電流が基礎状態ですでに活性化していることが示唆され、*gsp* 変異以外の原因で PKA が活性化状態にあることを示唆している。(文献6から引用)

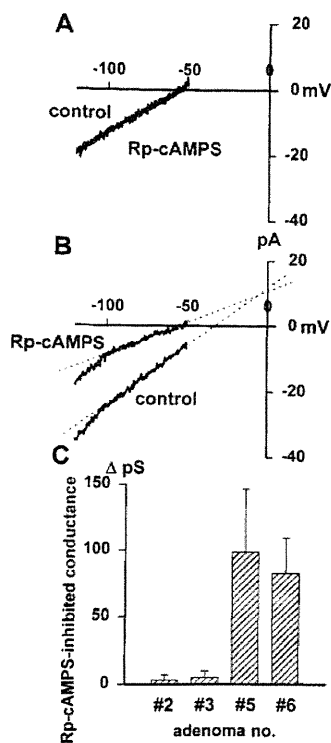
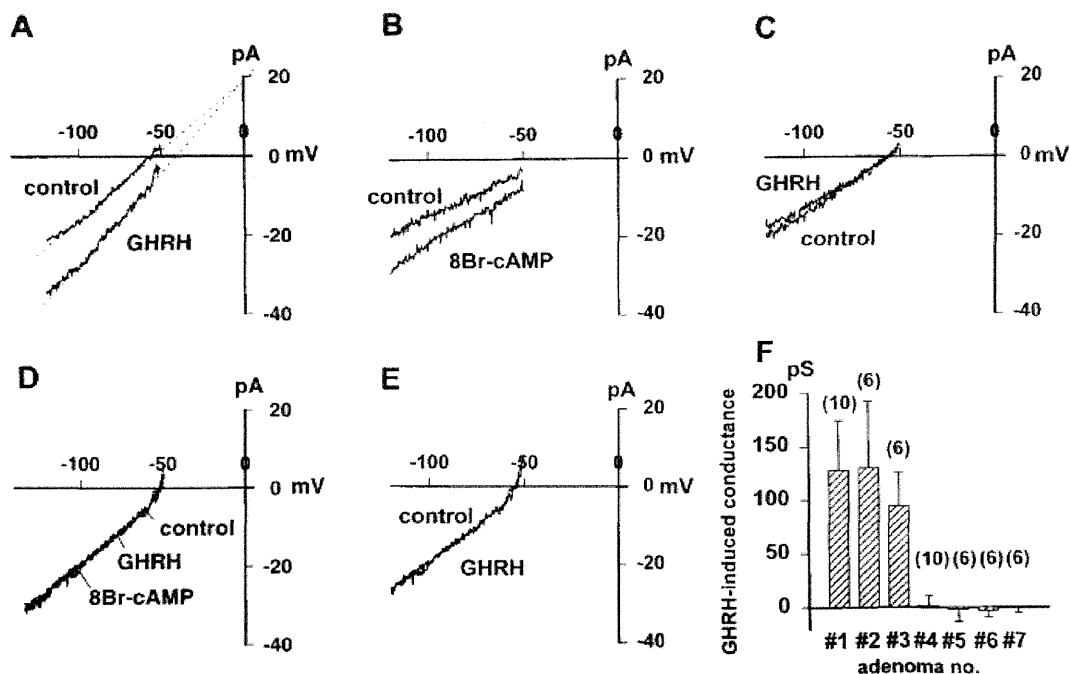
	NSCC (+)	NSCC (-)	未検	合計
<i>gsp</i> (+)	1	16	3	20
<i>gsp</i> (-)	4	8	0	12
合計	5	24		32



10 症例の exome 解析の結果。

図5. GH産生下垂体腺腫に引き起こされる電気生理現象

(上図) *gsp* 変異のない腺腫の腺腫細胞ではGHRHによって非選択性陽イオン電流が活性化し(A), 膜透過性cAMPアナログで同様の現象が起こる(B)が, *gsp* 変異のある腺腫の腺腫細胞では電流の活性化は起こらず(C), cAMPでも起こせない。(下図) 一方, PKA阻害薬で処理すると, *gsp* 変異のない腺腫では基底状態の電流の変化はないが(A), *gsp* 変異のある腺腫では基底状態の電流量が減少し, I-V関係から非選択性陽イオン電流が減少したことがわかる(B)。(文献6から引用)



## 自己免疫性下垂体炎の診断法の確立に関する研究 — 抗PIT-1抗体症候群とIgG4関連下垂体炎の病態の解明 —

研究分担者	高橋 裕	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
	島津 章	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター
	梶村 益久	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
	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
研究協力者	坂東 弘教	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
	山本 雅昭	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
	松本 隆作	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
	西沢 衡	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
	隅田健太郎	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
	高橋 路子	神戸大学医学部附属病院栄養管理部
	福岡 秀規	神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
	井口 元三	神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科

**研究要旨：**私たちはこれまでに後天性下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念「抗PIT-1抗体症候群」を報告した(JCI 2011)。今回その機序について検討した結果、PIT-1特異的に反応する細胞障害性T細胞が存在することが明らかになった。このことからPIT-1反応性細胞障害性T細胞がGH,PRL,TSH産生細胞を障害し抗PIT-1抗体症候群を発症した可能性が示唆された。IgG4関連疾患(IgG4RD)は血中IgG4濃度が上昇し、膵臓を始めとする種々の臓器の炎症、腫大をきたす疾患である。中でもIgG4関連下垂体炎の頻度、病態については十分明らかになっていない。今回私たちは自験例170例の下垂体前葉機能低下症/中枢性尿崩症をスクリーニングし、その頻度は下垂体前葉機能低下症/中枢性尿崩症の4%、下垂体炎の40%を占めており、決して希な疾患ではないことが明らかになった。またIgG4RDの経過中には、IgG4下垂体炎合併に注意すべきと考えられた。

### A. 研究目的

本研究課題においては、自己免疫性下垂体炎の診断法の確立に関する研究として抗PIT-1抗体症候群とIgG4関連下垂体炎の病態の解明を行った。

「抗PIT-1抗体症候群」は、後天性GH,PRL,TSH欠損症をきたす多腺性自己免疫症候群に関連した新たな疾患概念として2011年に私たちが報告した(Yamamoto M et al.

JCI 2011)。本症候群においては、複数の内分泌臓器が自己免疫機序によって障害されるが、下垂体においてはGH,PRL,TSH産生細胞が特異的に障害されている。また血中に抗Tg抗体などの種々の自己抗体とともに抗PIT-1抗体が存在している。これらの結果からPIT-1に対する自己免疫によって発症している(図1)と考えられるが、抗PIT-1抗体の意義、その発症機序には不明な点が多い。

2001年にHamanoらが自己免疫性膵炎で血清IgG4濃度が高値であること、IgG4陽性形質細胞が浸潤していることを報告した(NEJM 2001 344 732)。その後硬化性胆管炎、後腹膜線維症、ミクリッツ病、肥厚性硬膜炎など様々な臓器において同様の病態が発症しうることが明らかになりIgG4関連疾患と呼ばれている(Modern Rheumatology 2012 22 1)。下垂体については2004年以来、これまで約30例のIgG4関連下垂体炎が報告されており島津らがレビューで報告している(EJ 2009 56 1033)が、その頻度、病態については未だ十分明らかではない。本研究では、これらを明らかにするための臨床研究を行った。

## B. 研究方法

### (1) 抗PIT-1抗体症候群の病態の解明

患者血清に存在する抗PIT-1抗体の意義について、患者血清による下垂体初代培養系、GH, PRL産生細胞株であるGH3細胞を用いた細胞増殖活性に対する影響、補体依存性細胞障害性の有無について検討を行った。また患者リンパ球を用いてPIT-1蛋白に反応する細胞障害性T細胞の有無について検討を行った。

### (2) IgG4関連下垂体炎の頻度と病態の解明

下垂体機能低下症/中枢性尿崩症170症例を対象とした。腫瘍や先天異常など原因が特定されている症例を除外した後、IgG4関連下垂体炎の診断基準に基づき、1. 血清IgG4濃度 $\geq 135\text{mg/dL}$ 、2. 他臓器病変の合併、3. 組織のIgG4陽性細胞浸潤、の条件を1つ以上満たした症例についてスクリーニングを行った。また、診断された症例の臨床像、経過について検討を行った。

## (倫理面での配慮)

本研究計画の実施に際して臨床検体を使用する場合には、患者からインフォームドコンセントを得た上で神戸大学医学部倫理委員会の規約に基づいて行った。

## C. 研究結果

### (1) 抗PIT-1抗体症候群の病態の解明

下垂体初代培養系、GH, PRL産生細胞株であるGH3細胞を用いた細胞増殖活性、補体依存性細胞障害性に対する患者血清の影響の検討の結果、コントロールに比較して差を認めず、抗PIT-1抗体は原因というよりも結果として生じた可能性が考えられた。次に患者リンパ球を用いてPIT-1蛋白に反応する細胞障害性T細胞の有無について検討を行ったところ、興味深いことに患者において、ネガティブコントロールのPROPI蛋白には反応しないが、PIT-1蛋白に反応する細胞障害性T細胞が存在していることが明らかになった(Bando et al. Manuscript in submission)。

### (2) IgG4関連下垂体炎の頻度と病態の解明

全170症例中、IgG4関連下垂体炎と診断された症例は7例(男性3例、女性4例)であった(図2)。平均発症年齢は $57.3 \pm 11.3$ 歳、他臓器病変が下垂体炎に先行したのが4例で、下垂体炎が先行した症例は3例であった。ステロイド投与後で血中IgG4濃度が正常にもかかわらず組織の免疫染色によって4例が診断された。IgG4関連下垂体炎の頻度は下垂体機能低下症、尿崩症例中の4%、下垂体炎(23例)の30%であった(図3)(Bando et al. EJE 2013)。

## D. 考察

今回の結果から抗PIT-1抗体症候群におけ



る自己抗体は、原因というよりPIT-1に対する免疫寛容の破綻の結果として生じた可能性が考えられた。またその発症機序としてPIT-1蛋白を認識する細胞障害性T細胞が、PIT-1発現細胞においてMHC classIとともに提示されたPIT-1蛋白のエピトープを認識して特異的に攻撃した可能性が考えられた。細胞障害性T細胞は1型糖尿病などにおける発症機序と関わっていることが報告されており、今後モデル動物作製や、細胞障害性T細胞レパトアの解析を通じてさらにその発症機序を明らかにしたい。

IgG4関連下垂体炎に関して、今回の研究よりその頻度がこれまで考えられているよりも高い可能性が示唆された。また補充量のステロイドでも血中IgG4濃度が正常化する可能性があり、疑わしい場合にはステロイド補充前に血中濃度測定が望ましいと考えられた。また血中濃度が正常範囲でも組織の解析によって診断できる可能性も示された。さらに自己免疫性膵炎や後腹膜線維症などの他の臓器のIgG4関連疾患が先行しその後IgG4関連下垂体炎が発症した症例がむしろ多いことから、IgG4関連疾患経過中にはIgG4関連下垂体炎発症による下垂体機能低下症や中枢性尿崩症の合併に注意が必要であると考えられた。自験例を含むこれまで報告されている症例のレビューをまとめとして記載する(表1)(Bando et al. EJE 2013)。

## E. 結語

抗PIT-1抗体症候群、IgG4関連下垂体炎など自己免疫性下垂体炎には様々な病態があり、さらなる症例の集積と基礎的研究によってより病態が明らかになると考えられる。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 《著書》

- 1) 高橋 裕：糖尿病代謝疾患の分子標的と治療薬事典 D2 ドーパミン受容体作動薬. 羊土社 332-333, 2013
- 2) 高橋 裕：アхроメガリーハンドブック, アхроメガリーの病態とGH, IGF-I過剰. メディカルレビュー社 45-50, 2013
- 3) 高橋 裕：今日の臨床サポート 先端巨大症. エルゼビア・ジャパン2013(ウェブサイト：<http://clinicalsup.jp/jpoc/>)
- 4) 高橋 裕：医学大事典 成人成長ホルモン分泌不全症. 南江堂 2013, in press
- 5) 高橋 裕：医学大事典 成長ホルモン単独欠損症. 南江堂 2013, in press
- 6) 高橋 裕：医学大事典 下垂体前葉ホルモン単独欠損症. 南江堂 2013, in press
- 7) 高橋 裕：医学大事典 ラローン型低身長症. 南江堂 2013, in press
- 8) 高橋 裕, 高橋路子：最新肥満症学 新規のァディポサイトカイン ケマリン. 日本臨床 2013, in press
- 9) 井口元三, 高橋 裕：下垂体前葉機能低下症 内科外来基本処方Navi. 中外医学社 2013, in press
- 10) 福岡秀規, 高橋 裕：プロラクチノーマ. 内科外来基本処方Navi 中外医学社 2013, in press
- 11) 高橋 裕：先端巨大症 内科外来基本処方Navi. 中外医学社 2013, in press

#### 《英文論文》

- 1) Takahashi M, Inomata S, Okimura Y, Iguchi G, Fukuoka H, Miyake K, Koga

- D, Akamatsu S, Kasuga M, Takahashi Y. Decreased serum chemerin levels in male Japanese patients with type 2 diabetes: sex dimorphism. *Endocrine J.* 2013 60: 37-44
- 2) Sugiyama Y, Ikeshita N, Shibahara H, Yamamoto D, Kawagishi M, Iguchi G, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y. A PROP1-binding factor, AES cloned by yeast two-hybrid assay represses PROP1-induced Pit-1 gene expression. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 376: 93-8
- 3) Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, Yamamoto M, Yamada S, Takahashi Y. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocrine J.* 2013 60: 507-515
- 4) Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, Suda K, Bando H, Takahashi M, Nishizawa H, Seino S, Takahashi Y. SIRT1 regulates adaptive response of growth hormone-insulin-like growth factor-I axis under fasting conditions in the liver. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 110: 14948-53
- 5) Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Kohmura E, Takahashi Y. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013 Oct 28. [Epub ahead of print]
- 《和文論文》
- 1) 隅田健太郎, 井口元三, 橋本尚子, 廣田勇士, 坂東弘教, 山本雅昭, 西沢 衡, 福岡秀規, 高橋路子, 坂口一彦, 小川 渉, 清野 進, 高橋 裕: 糖尿病精査を契機にサブクリニカルアクロメガリーが疑われた2例. 第8回アクロメガリーフォーラム記録集, 52, 2013
- 2) 駒田久子, 廣田勇士, 坂口一彦, 中村友昭, 福岡秀規, 橋本尚子, 井口元三, 高橋 裕, 小川 渉, 清野 進: クランプ法を用いた内分泌疾患における耐糖能の検討. *日本内分泌学会雑誌*, 89 Suppl 30-32, 2013
- 3) 西沢 衡, 福岡秀規, 井口元三, 坂東弘教, 隅田健太郎, 山本雅昭, 高橋路子, 廣田勇士, 坂口一彦, 高橋 裕: リンパ球形下垂体炎の合併が疑われた水疱性類天疱瘡の一例. *日本内分泌学会雑誌*, 89 Suppl 30-32, 2013
- 4) 隅田健太郎, 井口元三, 廣田勇士, 坂東弘教, 山本雅昭, 西沢 衡, 福岡秀規, 高橋路子, 坂口一彦, 高橋 裕: 2型糖尿病における先端巨大症の頻度についての検討. *日本内分泌学会雑誌*, 89 Suppl 4-7, 2013
2. 学会発表
- 《国際学会》
- 1) The role of primary medical therapy and combined therapy in acromegaly. Takahashi Y. (Symposium) The 2nd Pituitary Expert Meeting in Asia 2013
- 2) Novel mechanism leading to hypopituitarism. Takahashi Y. (Symposium, invited speaker) The 9th Joint Meeting of Pediatric Endocrinology, ESPE, PES, APEG, ASPAE, JSPE, SLEP 2013
- 3) High serum cortisol levels at mid-night and after LDDST are associated with elevated levels of D-dimer in patients with Cushing's syndrome. Fukuoka H, Takaeuchi T,

- Iguchi G, Hirota Y, Takahashi Y. The 95th Annual Meeting of the Endocrine Society 2013
- 4) The pathophysiological analysis of novel 'anti-PIT-1 antibody syndrome'. Iguchi G, Bando H, Yamamoto M, Takeno R, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Fukuoka H, Takahashi Y. The 95th Annual Meeting of the Endocrine Society 2013
- 5) Pathophysiology of IgG4-related hypophysitis: an analysis of 7 patients. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Kohmura E, Takahashi Y. The 95th Annual Meeting of the Endocrine Society 2013
- 6) SIRT1 regulates adaptive response of GH-IGF-I axis under fasting conditions in the liver. Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, Suda K, Bando H, Takahashi M, Nishizawa H, Takahashi Y. The 95th Annual Meeting of the Endocrine Society 2013
- 7) IGF-I prevents the progression of hepatic fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis by inactivating hepatic stellate cells in a p53 dependent manner. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The 95th Annual Meeting of the Endocrine Society 2013
- 8) Frequency of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes and its significance. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hashimoto N, Hirota Y, Bando H, Yamamoto M, Nishizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The 95th Annual Meeting of the Endocrine Society 2013
- 《国内学会》
- 1) 高橋 裕：NAFLD/NASH発症の新たな機序：成長ホルモン/IGF-Iの役割（特別講演）。臨床肝臓病研究会，2013
- 2) 高橋 裕：健やかに生きるために大切な下垂体の役割とその病気（特別講演）。平成24年度堺市難病患者支援センター間脳下垂体機能障害学習会，2013
- 3) 高橋 裕：サブクリニカル機能性下垂体腺腫の病態（教育講演）。第23回日本間脳下垂体腫瘍学会，2013
- 4) 高橋 裕：成人GH分泌不全症の新たな病態と疾患概念（特別講演）。第1回脳と生活習慣病セミナー，2013
- 5) 高橋 裕：先端巨大症の新たな病態と治療戦略（ランチョンセミナー）。第86回日本内分泌学会学術総会，2013
- 6) 高橋 裕：成人GH分泌不全症の新たな病態と疾患概念（特別講演）。第77回宮城内分泌研究会
- 7) 高橋 裕：先端巨大症の新たな病態と治療戦略（特別講演）。Masterclass on Acromegaly，2013
- 8) 高橋 裕：成人GH分泌不全症の新たな病態と疾患概念（特別講演）。第1回成人GH分泌不全症セミナー，2013
- 9) 高橋 裕：成人GH分泌不全症の新たな病態と疾患概念（特別講演）。第34回東京成長ホルモン，成長因子セミナー，2013
- 10) 高橋 裕：成人GH分泌不全症の新たな病態と疾患概念（特別講演）。第4回西神戸内分泌糖尿病オープンカンファレンス，2013
- 11) 高橋 裕：下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念（特別講演）。AGHD Advisory Board Meeting，2013
- 12) 高橋 裕：下垂体機能低下症を呈する新

- たな疾患概念(特別講演). 第46回間脳下垂体疾患研究会, 2013
- 13) 高橋 裕: 成長ホルモン, IGF-Iの肝臓における新たな作用(教育講演). Pfizer Endocrinology forum, 2013
  - 14) 高橋 裕: 成人GH分泌不全症の新たな病態 NAFLD/NASH(特別講演). Endocrinology Forum in Supporo, 2013
  - 15) 高橋 裕: 非アルコール性脂肪性肝炎の新たなメカニズムー成長ホルモン, IGF-Iの役割ー(ランチョンセミナー). 第11回大連合大会(第35回日本臨床栄養学会総会, 第34回日本臨床栄養協会総会), 2013
  - 16) 高橋 裕: 下垂体機能低下症を呈する新しい疾患概念(特別講演). 第33回千駄木内分泌懇話会, 2013
  - 17) 高橋 裕: 小児がんサバイバーにおける内分泌代謝異常とその管理の重要性ー健やかな人生のためにー(ランチョンセミナー). 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 第11回日本小児がん看護学会, 第18回がんの子どもを守る会公開シンポジウム, 2013
  - 18) 高橋 裕: 先端巨大症の病態とそのメカニズム(ランチョンセミナー). 第24回日本間脳下垂体腫瘍学会, 2014
  - 19) 高橋 裕: 見逃しがちな糖尿病, 高血圧に潜む内分泌疾患(特別講演). 南大阪糖尿病セミナー, 2014
  - 20) 高橋 裕: GH/IGF-I系とサーチュインによる寿命調節機構とその意義(特別講演). 第28回東北成長障害・成長因子研究会, 2014
  - 21) 高橋 裕: 高齢化社会における骨粗鬆症の重要性, 病態と治療のトピックス(特別講演). 神戸市医師会講演会, 2014
  - 22) 高橋 裕: 内分泌機能検査のパールとピットフォール(シンポジウム:とことん神経内分泌). 第40回日本神経内分泌学会学術総会, 2013
  - 23) 高橋 裕: 診断治療に難渋した症例, 下垂体(コメンテーター). 第23回臨床内分泌代謝Update, 2014
  - 24) 吉岡奈美, 福岡秀規, 西原永潤, 宮内昭, 井口元三, 廣田勇士, 坂口一彦, 小川 渉, 清野 進, 高橋 裕: 新規TR $\beta$ 遺伝子変異(A234D)を認めた甲状腺ホルモン不応症の1家系, 第86回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2013年4月25-27日
  - 25) 隅田健太郎, 福岡秀規, 井口元三, 坂東弘教, 山本雅昭, 西沢 衡, 高橋路子, 清野 進, 高橋 裕: 下垂体腫瘍を認めない巨人症におけるSOCS2, IGF-IRの遺伝子解析, 第86回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2013年4月25-27日
  - 26) 坂東弘教, 井口元三, 福岡秀規, 隅田健太郎, 山本雅昭, 西沢 衡, 高橋路子, 谷口理章, 甲村英二, 清野 進, 高橋裕: IgG4陽性細胞が認められた肉芽腫性下垂体炎の1例, 第86回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2013年4月25-27日
  - 27) 山本雅昭, 福岡秀規, 井口元三, 中島進介, 高橋路子, 西沢 衡, 隅田健太郎, 坂東弘教, 清野 進, 高橋 裕: 腎嚢胞は先端巨大症における脳動脈瘤合併の危険因子である, 第86回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2013年4月25-27日
  - 28) 小武由紀子, 福岡秀規, 吉岡奈美, 廣田勇士, 井口元三, 坂口一彦, 小川 渉, 清野 進, 高橋 裕: 副甲状腺機能低下症をきっかけに成人期に診断された22q11.2欠失症候群の3例, 第86回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2013年4月