

201324011B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

間脳下垂体機能障害に関する調査研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 大 磯 ユタカ

平成26年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

間脳下垂体機能障害に関する調査研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究代表者 大 磯 ュタカ

平成26年3月

目 次

I. 序 文	1
--------	---

II. 総合研究報告書	5
-------------	---

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

III. 会議記録

平成23年度研究班会議プログラム	17
平成24年度研究班会議プログラム	22
平成25年度研究班会議プログラム	28
間脳下垂体機能障害に関する調査研究班2011年度公開セミナー	34
間脳下垂体機能障害に関する調査研究班2012年度公開セミナー	35
間脳下垂体機能障害に関する調査研究班2013年度公開セミナー	36

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成23年度刊行物一覧	39
平成24年度刊行物一覧	54
平成25年度刊行物一覧	72

I. 序 文

「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業であり、1973年度にその研究が開始されて以来、継続した積極的な研究活動が進められてきました。2008～2010年度の3年間に引き続き、第2タームとなる2011～2013年度を私が研究代表者として多くの優れた研究分担者の協力を得ながら間脳下垂体疾患に対する網羅的な研究を全力で推進してきました。

難治性疾患の研究班の責務としては、疾患の病態解明、治療方法開発の展開、新規創薬などいわゆる研究的な側面と、診断・治療のガイドライン作成、研究成果の社会への還元のためのセミナー開催やホームページの充実など実務的側面の両面を持つ多彩な活動が求められています。当研究班ではそうした多面的任務を分担するだけでなく特定疾患治療研究事業で指定される7病態のみならず、関連する15疾患以上を研究対象としており、他の研究班には見られない非常に広い守備範囲を持つことも特徴となっています。

こうした背景の中でこの間に行ってきた研究活動としては、横断的ワーキングによる重点的研究として新規下垂体疾患の探索、自己免疫性下垂体炎とその関連疾患の診断法の策定、Cushing病の新規治療薬開発に向けた研究、機能性下垂体腫瘍の発症機構の解明、各種下垂体疾患の診断と治療のガイドラインの設定等があり、また個々の研究者が各担当疾患に関してその病態解析、発症予防、増悪抑止、治療ツールの開発などを行ってきました。さらに長期予後調査として、7年前に当班が独自に設置し運営を進めてきた下垂体疾患データベースの維持と解析、海外連携による国際共同研究、医療関係者、患者会、一般市民等への研究成果の周知（公開セミナー、独自ホームページ）等の企画にも積極的に取り組んできました。その結果、間脳下垂体の新規病態の発見や病態形成機序の解明、世界初となる診断方法の開発、新規治療法の臨床導入、未承認薬の承認取得、長期予後の評価、ガイドラインの定期的改訂など多くの良質な研究成果をあげることができました。

国の難病対策は2015年年初の実施を目標に現在の組織、制度、実行体制などが大きく変わることが確定しており、40年来継続してきた研究体制が全くと言ってよいほど姿を変えます。それに先立ち、2014年度からはこれまでの厚生労働科学研究費補助金の難治性疾患克服研究事業が難治性疾患政策研究事業に衣替えし、難病患者のQOL向上や政策に活用できる知見の収集が主たる事業目的となり、難病研究の網羅的推進というレベルから難病政策推進のためのインフラ整備という限定された役割になり、長年班研究に携わってきた私達にとっては少しの不安もありますが、今後もわれわれ研究者一人一人が難病患者さんの苦痛、不安を改善することのできる研究を継続していくことを最も重要な到達目標と認識し努力していく所存です。

2014年3月

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班

研究代表者 大磯ユタカ

Ⅱ. 総合研究報告書

間脳下垂体機能障害に関する調査研究

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

研究分担者：

肥塚 直美	東京女子医科大学医学部第二内科	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
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	高橋 裕	神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学
片上 秀喜	帝京大学ちば総合医療センター内科・臨床研究部	横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部
横谷 進	国立成育医療研究センター生体防御系内科部	大月 道夫	大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科
峯岸 敬	群馬大学大学院医学系研究科産科婦人科学	田原 重志	日本医科大学大学院医学研究科脳神経外科学
島津 章	京都医療センター臨床研究センター	須田 俊宏	* 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学
柳瀬 敏彦	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学	寺本 明	* 日本医科大学大学院医学研究科神経病態解析学
沖 隆	浜松医科大学第二内科	森 昌朋	* 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学
中里 雅光	宮崎大学医学部神経呼吸内分泌代謝学・呼吸器学	巽 圭太	* 宝塚大学看護学部 * (研究班参加当時の所属)
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		
岩崎 泰正	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門		
高野 幸路	北里大学医学部内分泌代謝内科		
竹腰 進	東海大学医学部基盤診療学系病理診断学		
山田 正信	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学		
清水 力	北海道大学病院検査・輸血部		
菅原 明	東北大学大学院医学系研究科分子内分泌学		

1. 研究目的

今回の3年度にわたる研究を開始するに当たって設定した研究目的は以下の通りである。間脳下垂体機能障害に関する調査研究班の研究対象は下垂体病変の7病態10疾患を超え、多様な難治性疾患を有効にしかも効率的に統合し研究を進めることが求められている。個々の下垂体疾患に関する専門性を持つ研究者は少なくないが、国際的に見ても全下垂体疾患に対し同一の目標を持ち単一の組織で研究を推進しているグループは皆無である。統合された下垂体疾患の

研究が必要な理由は下垂体という微小臓器に8種類の重要なホルモンが存在しており、機能的にも物理的にもこれらのホルモンは緊密な相互関係を持ち疾患の病態形成に関与するため個々の疾患研究だけでは十分な成果を上げにくい点にある。

当班には疫学、予後調査などについて長い蓄積があるが、今期も時代に即した新たな視点を十分に取り入れながら難治性下垂体疾患の診断と治療のガイドラインの切れ目のない策定、新規診断法の開発、新薬導入へ主体的取り組みのなど最終的に患者の長期予後改善を目的に研究を推進する。その目的を実現するための3年間の研究期間における課題を示す。1) 重点研究：横断的ワーキングによる新規下垂体疾患の探索、自己免疫性下垂体炎とその関連疾患の診断法・診断基準の策定、Cushing病の新規治療薬開発に向けた基礎研究。また各種下垂体疾患の診断と治療のガイドラインの設定および定期的更新。2) 個別研究：各疾患の病態解析、発症予防、増悪抑制、治療ツールの開発など。3) 長期予後調査：6年前から当班が独自に運営する下垂体疾患データベースの維持と登録推進。4) 対外連携研究：海外連携による共同研究を進め、広い視野で診断・治療の国際的標準化推進を行う。5) 社会連携活動：得られた成果について医療関係者、患者会、一般市民等への還元を公開セミナー開催、独自ホームページの積極的活用などにより行う。

2. 研究方法

1) 重点研究：

a) 下垂体疾患は多様性、多面性を持つ病態群であるため、横断的また集学的に研究する目的で以下の重要3課題を設定した。1) 自己免疫性下垂体疾患の病因解析と診断法・診

断基準の設定、2) Cushing病に対する新規薬物療法の開発、3) 機能性下垂体腺腫の腫瘍発生と増殖に関与する因子の研究。中でも診断が困難なリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断法確立を目的としてその診断検査法の開発を進める。またリンパ球性下垂体炎症例の蓄積により臨床像からIgG4関連下垂体炎等の類似病態との比較検討を行い、さらに自己免疫の関与が考えられる新たな後天性下垂体機能低下症の探索を行った。また有効な薬物治療を持たないCushing病に対する新規治療法の開発研究を行った。さらに機能性下垂体腺腫の腫瘍発生と増殖に関する研究ではGH産生腺腫について全ゲノムのメチローム解析を行った。b) 本研究班が対象とする間脳下垂体疾患はきわめて多数を擁するが、うち18疾患について診断と治療の手引き(ガイドライン)を策定し定期的に更新する。

2) 個別研究：

i) Cushing病ほか：

a) ACTH依存性Cushing症候群(CS)のスクリーニングテストの検証目的でCRHおよびdDAVP試験を用い検討。b) 薬物療法の候補(ソマトスタチンアナログとドパミンアゴニスト)の効果の検討。c) 副腎不全状態における下垂体の遺伝子発現の変化についてメラノコルチン2受容体欠損モデルを用いた検討。d) 糖質コルチコイド(GC)の至適補充量の設定目的で、持続血糖モニタリングの有用性について検討。e) Cushing病とその類似病態の鑑別診断目的でbACTH、pro γ 3-MSHに対する特異的な高感度測定法の開発。f) ACTH産生下垂体腺腫におけるPOMC遺伝子の恒常的な発現機序の詳細解明のため転写因子Hif1およびNFATが果たす役割の検討。

ii) 成長ホルモン (GH) 関連 :

a) 先端巨大症の予後検討目的で術後 GTT 時の GH 底値が 1ng/ml 未満症例の術後血中 IGF-I の推移を検討。 b) 先端巨大症における集学的治療の成績を評価するため、治療後のホルモンコントロール状況の検討。 c) 先端巨大症に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) の治療成績を、本邦と欧米の新たな基準で比較検討。 d) 下垂体腺腫における SOX2 陽性細胞の特性解析。 e) 宮崎県における先端巨大症の疫学調査。 f) の IGF-I 基準値を LMS 法により全年齢をカバーする平滑化曲線として作成。

iii) 抗利尿ホルモン (AVP) 分泌異常症 :

a) 中枢性尿崩症モデルマウスを用い小胞体ストレスの AVP ニューロン機能障害の発症機構を検討。 b) 中枢性尿崩症において渴感障害が生命予後におよぼす影響を検討。

iv) 下垂体腫瘍ほか :

a) TRH ノックアウトマウス下垂体を用い、TRH 依存性遺伝子の検索を行い、検索された NR4A1 の発現を検討。 b) ACTH 産生細胞の ACTH 顆粒分泌の可視化を行い分泌機構を解析。 c) TSH 産生腫瘍に対するソマトスタチンアナログ徐放製剤による治療の有用性を検討。

v) ゴナドトロピン分泌異常症 :

a) 本邦の PCOS 患者の FSH レセプター遺伝子多型を調査し、アミノ酸配列とゴナドトロピン製剤に対する反応性の相関の検討。 b) エストロゲン (E2) 長期間投与ラット下垂体で多ホルモン産生性の増殖性病変が生じる機序について解析。

3) 長期予後調査 :

班独自で運営する下垂体疾患データベースの継続とその解析を進めた。2006 年度より登録が開始されたデータベースには 2013 年までの約 7 年間で合計 434 例が蓄積。先端巨大症が約 23%、下垂体機能低下症約 38%、バソプレシン分泌低下症約 12% などであった。登録時データの入力が完了した症例についての基本集計と、一部の症例に対する短期的な縦断分析を行った。

4) 対外連携調査 :

海外の専門研究者と連携し、検体試料の交換などを開始した。今後国際的に統一された診断・治療ガイドライン作成を目標とする。

5) 社会連携活動 :

研究成果の社会還元を重視し、医療関係者、患者会、市民等を対象とした公開セミナー開催し、また情報発信媒体としてホームページの企画を充実させ、疾患に関する最新情報提供と患者支援機能の充実を図った。

(倫理面への配慮)

本研究計画の実施に際しては、各組織に設置された生命倫理委員会の承認下に行われる。その上で患者に対しインフォームドコンセントを十分に行い文書による同意を得て、倫理委員会の規約を遵守し実施する。個人情報外部に漏洩しないよう資料や解析データは厳重に管理しまたその秘匿化を行う。代表的臨床研究である「間脳下垂体疾患の予後に関する調査研究」では平成 19 年 3 月 27 日に名古屋大学臨床受託研究審査委員会の承認を得ている。

動物実験も組換え DNA 実験安全委員会などの委員会で承認を得た上で倫理基準に沿い

遂行する。動物の屠殺にあたっては適切な麻酔法等を十分考慮し苦痛を最小限に留めるよう配慮する。

3. 研究成果

1) 重点研究：

a) 自己免疫性下垂体疾患：リンパ球性漏斗下垂体後葉炎では、世界に先駆け診断マーカーを確立し、キット化に向け発見した責任抗原・自己抗体の国際特許出願の手続きを進めた。またELISA法構築についてもPMDA薬事戦略相談の個別面談を受け今後国内で治験を施行し早期に世界初の診断検査薬として実用化を目指す。一方、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、IgG4関連下垂体炎が希な疾患ではないことが明らかになった。また、PIT-1蛋白特異的に反応する細胞障害性T細胞が存在する疾患を発見し、「抗PIT-1抗体症候群」として報告した。

Cushing病の新規治療薬の開発：1) ACTH合成分泌阻害：RXRアゴニストHX630がACTH産生AtT20細胞に対し細胞増殖抑制・アポトーシス誘導作用と*Pomc*遺伝子転写およびACTH分泌抑制作用を示すことと、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。2) コルチゾール合成阻害：ACTH受容体が機能するために必須な補助蛋白(MRAP)の発現機序を検討し、MRAP遺伝子の転写開始点近傍にAP1(Fos/Jun)結合配列を認め、AP1阻害剤の臨床応用の可能性を認めた。

機能性下垂体腺腫の発生と腫瘍増殖：GH産生腺腫の検討では、従来候補遺伝子解析で報告された癌抑制遺伝子のプロモーター領域のメチル化は一部の遺伝子で観察されず、また一部の遺伝子ではgsp変異の有無に

より大きくメチル化状態が異なった。腫瘍発生、進展に関係するがん抑制遺伝子の発現抑制は、gsp変異という条件の有無によりその意義が異なることが明らかになった。また、hierarchical cluster analysisによって解析したところ、gsp変異の有無とは異なる分類で大きく二つのクラスターに分けられた。Gsp変異陽性腫瘍のすべてと、gsp変異陰性腫瘍の4割が一つの群となり、互いにepigenotypeが類似しており同様の腫瘍活性化機構が働いていることが推測された。他の群はgsp変異陰性の腫瘍の6割から構成されており、これらの中ではepigenotypeがほぼ同一であった。

b) 診断と治療の手引き(ガイドライン)を設定済みの18疾患について、診断法、治療法の進歩を背景に毎年数疾患を対象にその内容を順次改訂した。

2) 個別研究：

i) Cushing病関連：

a) Subclinicalを含むCushing病では、CRH試験で58.8%、dDAVP試験で37.5%が陽性を示した。異所性ACTH産生症候群では、各々100%、0%で陽性を示した。Cushing病でdDAVP 4 μ gではACTHの反応がなかったが、10 μ gではその反応が見られた症例があった。b) ソマトスタチンアナログとドパミンアゴニストの効果について検討した。いずれの薬剤も約40%の例において、血中ACTHが前値の50%以下に低下した。c) メラノコルチン2受容体ノックアウトマウスの下垂体における遺伝子発現を検討し、ニューロメジンBの発現上昇を認め、コルチコステロン投与後に低下した。d) 副腎機能低下症患者にヒドロコルチゾン(HC)分割投与下に持続血糖測定を行った。両側副腎摘出例では、

一日を通し高血糖時間帯は認めなかった。e) 活動期異所性ACTH産生症候群の血中 γ 1-MSH, γ 3-MSH, ACTH-IIの各濃度はいずれも高値を示し、血中POMC分子型は γ 1-MSHならびに γ 3-MSH活性はいずれも ≥ 15 kDaの大分子型のみ、ACTH-Iでは4.5kDaに、ACTH-IIでは多峰性に活性を示した。f) POMC遺伝子転写調節領域に hypoxia- response element (HRE) および NFAT 結合配列が存在し、AtT20細胞において内因性 Hif1 α /Arnt, NFAT の mRNA 発現を認めた。また Hif1 α /Arnt は用量依存性に POMC 遺伝子の転写活性を劇的に増強し、NFAT も有意な増強効果を示した。さらに Hif1 阻害剤、NFAT/calcineurin 阻害剤は POMC 遺伝子の基礎転写活性を有意に抑制した。

ii) 成長ホルモン (GH) 関連 :

a) 先端巨大症術後3か月のIGF-Iが基準値内の症例は89%で、うち60%がGH底値 < 0.4 ng/mlであった。IGF-Iが高値であった6例中4例がGH底値 < 0.4 ng/ml群であった。12か月後にはIGF-Iは94%で基準値内となり、うち60%がGH底値 < 0.4 ng/ml群であった。b) ミクロ腺腫ではTSSを施行した96%で、マクロ腺腫ではTSSを含む集学的治療により85%で寛解した。側方進展がKnosp 0, I, IIでのTSSを含む集学的治療による寛解率は各々100%, 91%, 92%であった。c) 先端巨大症治療において、海外並びに本邦の治癒基準とともに再手術の有無、術前GH値、腫瘍最大径に有意差を認めた。一方、術前IGF-I値については本邦の基準のみ有意差が見られた。新たな海外の治癒基準は従来のものより6%程度治癒率が劣った。d) SOX2陽性細胞は機能性腺腫により認めら

れやすく、悪性下垂体腺腫では観察されなかった。e) 宮崎県で30年間に診療した先端巨大症患者は102症例、男性42例、女性60例であった。特に2003年~2007年では男性8例に対し女性19例であり著しい性差を生じた。f) 新生児から健常成人計1,685例を解析し、各年齢で正規分布化を行い平滑化を行った。その結果、臨床上診断精度の高いIGF-1の基準値を提供することが可能となった。

iii) 抗利尿ホルモン (AVP) 分泌異常症 :

a) 家族性中枢性尿崩症遺伝子変異をノックインしたマウスにおけるAVPニューロンの細胞死の機序を明らかにするため間欠的脱水負荷を与えたところ、多尿が進行し、視床下部視索上核のAVPニューロンが減少することが確認された。電子顕微鏡を用いた検討では脱水負荷によりAVPニューロンの細胞質は空泡で占拠されていることが明らかとなった。b) 149名の中枢性尿崩症患者のうち、渴感正常群は126名、障害群は23名であった。生命予後は渴感障害群で有意に悪く、また渴感障害群で重症感染症に罹患しやすいことが明らかとなった。

iv) 下垂体腫瘍ほか :

a) 下垂体で発現する約15,000遺伝子の内、TRHにより刺激され、甲状腺ホルモンにより抑制される遺伝子は唯一TSH β 遺伝子であった。また、TSH β 遺伝子と同じクラスターに所属するNR4A1はTRHノックアウト下垂体においてTSH産生細胞特異的に発現が低下した。TRHはNR4A1遺伝子プロモーター活性を増加させ、NR4A1はTSH β 遺伝子プロモーターを刺激した。b) 無刺激下では微小腺腫において自発開口分泌が認められ、これは

正常下垂体ACTH細胞では認められず、Cushing病の過剰ACTH分泌を説明する。CRHによるACTH顆粒分泌動態の検討では、CRH投与後いったん自発分泌が減少したあと、30-60秒後に自発分泌を凌駕する活発な顆粒分泌が見られた。c) TSH産生下垂体腺腫症例にオクトレオチドLAR療法を試み、甲状腺機能の正常化、腫瘍縮小効果等が得られた。

v) ゴナドトロピン分泌異常症：

a) FSH レセプターのSNPs (680Ser/Ser)の分布は欧米では24%であるが、日本人では8%に満たない。欧米の診断基準ではPCOSと診断される症例であっても、680Ser/Asn患者はFSHが高くLH/FSH値が1以下となるために、日本の基準では除外される可能性が示された。b) E2投与によりゴナドトロフ細胞と類似する大型好酸性細胞からなる増殖性病変が多巣状性に認められた。この病変部には多能性維持に関わる転写因子SOX2発現が増加した。

3) 長期予後調査：

間脳下垂体機能障害は経過が長期となるものが多いため、その予後を単に生命予後のみで把握することは困難で、健康余命も評価することが重要である。当班の間脳下垂体疾患データベースを用い、主要症候、合併症、生活状況および一般集団との比較等を行い、主観的健康観では疾患特異性があることが示されるなど今後の治療方針の決定に参考となる成績を得た。

4) 対外連携調査：

本研究班として国際交流(Johns Hopkins 大学等)を積極的に進め、検体試料の相互利用体制を構築し、世界的に統一された診断基

準、治療指針設定に向け活動をした。さらに本研究班の対象18疾患に関し継続的にそのガイドラインを改定し、当研究班独自のホームページに掲載するとともに日本内分泌学会にも資料を提供しそのホームページに転用掲載されるなど医療の現場への情報発信を行っている。

5) 社会連携活動：

国内の関係患者会との連携を深め、研究者と患者、厚生行政の三者が効果的な連携により医療の良質化に進むよう中心となって遂行してきた。特に15年ほど前からわが国への導入を働きかけていた中枢性尿崩症治療として患者と医療現場の両者から強く求められていたデスマプレシン口腔内溶解錠の治験開始を本研究班ならびに関係患者会の緊密な協力のもと、「医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発」制度に申請し臨床治験を現実化し、その結果2012年12月に製造承認を得るなどの成果があった。

4. 考察

1) 重点研究：

a) 今回の研究期間における主要な成果としては、重点研究課題ではリンパ球性下垂体炎診断マーカーを確定し、これを臨床診断に展開応用できる基盤を構築した点である。抗Rph3a抗体はリンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)患者において非常に優れた有効な診断マーカーであり、またRph3aがAVP分泌への関与を示唆する結果を見出し、今後の病態解明に寄与する結果を得た。一方、PIT-1に対する免疫寛容の破綻が抗PIT-1抗体症候群で基礎にあり、PIT-1反応性細胞障害性T細胞がPIT-1依存性のGH,PRL,TSH産生細胞を特異的に障害すると同時に抗PIT-1抗体が

産生されると考えられた。さらにIgG4関連疾患の経過中には、IgG4関連下垂体炎合併による前葉機能低下症、中枢性尿崩症の出現に注意すべき成績を見た。Cushing病の新規診断法・薬物療法に関して、その候補分子を絞り込む成果が得られたため、引き続きこれらの研究成果をもとに、Cushing病の新規診断・治療法の早期の確立を目指す。さらに機能性下垂体腺腫の発生と腫瘍増殖に関する研究では、GH産生腺腫のGsp変異陰性群に少なくとも二つの大きく異なるepigenotypeを示す群があり、これらの原因となる体細胞変異が異なることが考えられた。

b) 診断と治療の手引き(ガイドライン)を定期的に更新し、これを本研究班独自のホームページに適宜掲載し、また日本内分泌学会にも提供したことにより、広く臨床診療上で利用され日本の下垂体疾患の診断・治療のスタンダードを提示してきた。

2) 個別研究：

i) Cushing病関連：

a) CRH、dDAVP試験の陽性率は必ずしも高くはないが、dDAVP試験についてはその投与量に関し今後多数例による精度検定する必要がある。b) 今回、SSTR2、D2DRのリガンドの効果について検討したが、いずれの薬剤も約40%の例で短期効果が認められた。下垂体手術後寛解に至らなかった例での治療選択肢として積極的に考慮して良いと考えられた。c) NMBの発現についてはCRHやDEX以外の因子によって制御されている可能性も考えられるが、抗NMB抗体、抗ACTH抗体等下垂体前葉ホルモンに対する抗体を用いた検討が必要である。d) 下垂体性副腎皮質機能低下症では、低血糖を呈する時間はほぼ健常

人と同様であり、高血糖時間がHC補充量に依存する傾向を認めた。また、血糖の推移からみると2分割投与の方が、より生理的な血糖変動が得られると考えられた。e) 新たに開発した γ 1-MSH RIAは大分子型のN端側POMC関連ペプチドのみを検出した。f) ACTH産生下垂体腫瘍細胞におけるPOMC遺伝子持続的発現の分子機序を解明したが、今回検討した2つの転写因子を分子標的に作用する薬剤の開発の有用性が考えられる。

ii) 成長ホルモン(GH)関連：

a) 先端巨大症術後早期のGH底値を欧米の新基準に適用すると現行の基準と比較し治癒率は低下した。しかしGH底値が0.4~1ng/mlであってもIGF-Iは基準値内で推移し、臨床的に明らかな再燃徴候なく経過観察されている症例が少なからず認められた。GHとIGF-Iの乖離例の治療管理上の位置づけに関して今後の長期成績を蓄積して検討する必要がある。b) 腫瘍の側方進展III以上の海綿静脈洞浸潤の強い症例では集学的治療を行っても寛解率は67%であり、今後は早期に発見してマイクロ腺腫のうちに治療することが望まれる。c) 今回の検討では治癒判定時期を6ヶ月以内としたが、それ以降に正常域に達する症例もあることが示された。このことから、術後早期に内分泌学的治癒が得られなかった症例に対する薬物導入のタイミングには注意を払う必要があると思われる。d) 今回の結果より下垂体腺腫に発現しているSOX2陽性細胞はSOX9共陽性として存在し、増殖や悪性化に関わっているのではなく、組織の維持、或いは下垂体腺腫におけるホルモン産生細胞の前駆細胞として存在している可能性が示唆された。e) 先端巨大症のような緩徐進行

性の疾患であれば、5年に一度程度の測定で先端巨大症の早期発見の手段として成立する可能性が考えられた。f)今回設定したIGF-Iの基準値を日本人の標準値として広く臨床の現場で活用することが望まれる。

iii) 抗利尿ホルモン (AVP) 分泌異常症：

抗利尿ホルモン (AVP) 分泌異常症：a) 家族性中枢性 (FNDI) モデルに間欠的脱水負荷を与えることで、中枢性尿崩症を進展させ、AVPニューロンの細胞死を惹起させることに成功した。また、FNDIマウスでは凝集体をAVPニューロンの小胞体内腔の一部の区画に局限させることで小胞体機能を維持していることが示唆された。小胞体内凝集体形成がAVPニューロンを細胞死から保護すること、そして最終的にオートファジーによる細胞死が生じている可能性が示唆された。b) 渇感障害を伴う中枢性尿崩症患者では重症感染症に罹患しやすく、生命予後が不良であることが明らかになった。

iv) 下垂体腫瘍ほか：

a) TRHはNR4A1を介して下垂体TSH β 遺伝子発現を制御している。b) ACTH分泌を抑制する作用をもつクッシング病の治療薬の候補が、実際に一部の腺腫からの自発開口分泌を抑制し、治療に有用であることを示すことができた。c) ソマトスタチンアナログ徐放製剤により甲状腺機能および腫瘍のコントロールが得られ、TSH産生腫瘍に対し有効な治療法の一つであることが明らかとなった。

v) ゴナドトロピン分泌異常症：

a) FSH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。一方、今回の結果は日本のPCOSの評価基準

のLHとFSHのそれぞれの絶対値を用いて比較することを含んでいるため、欧米の基準より厳しいものとなり症例の範囲が狭められている可能性を示すものである。b) E2投与モデルの検討から、多ホルモン産生増殖性病変の誘発にはSOX2が重要な役割を果たしていることが示唆された。

3) 長期予後調査：

登録後1～4年目の追跡データが登録された症例で縦断的な分析を行った結果、「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。

5. 評価

1) 達成度について

重点研究課題の達成度で最も特筆すべき成果はリンパ球性下垂体炎診断マーカーを確定し、これを臨床診断に展開応用した点である。診断に難渋し世界的にも確定診断法を持たないリンパ球性下垂体炎の病因蛋白とこれに対する自己抗体(抗Rph3a抗体)を世界で初めて同定し、本研究で得られた成果を国際特許出願し、世界初のリンパ球性下垂体炎の診断検査薬としてキット化に向けて開発中である。これにより、病態診断の精度を飛躍的に高めることを可能とするだけでなく、患者にとって大きな負担であった脳外科手術による生検による確定診断法を回避するができる。一方、Cushing病の新規診断法については新規測定法の開発等により診断精度を高め、また薬物療法に関してその候補分子を絞り込む具体的成果が得られたが、これを直ちに創薬に繋げることは組織的、経費的面からも超えるべき問題が多く今後の課題である。また、18種類という膨大な下垂体疾患の診断と治療の手引き(ガイドライン)を設定し

毎年その一部を更新し班独自ホームページ、日本内分泌学会への提供を行い、わが国の間脳下垂体疾患診療のスタンダードを常に示すことができた。個別研究では特に臨床応用に直結した成果を上げることができた。1,685例の健常人を解析し各年齢で平滑化を行い臨床上精度の高いIGF-1の基準値の提供、Cushing病との鑑別に難渋する異所性ACTH産生症候群の鑑別を容易にする大分子ACTHやpro γ 3-MSHに対する特異的な高感度測定法の開発、先端巨大症において各種治療法およびGH産生腺腫の浸潤度を検討しその予後解析などがその例である。個別研究は20課題以上が毎年行われるため、個別研究の達成度を詳細に示すことは困難であるが、臨床診療へ多くの知見をフィードバックできたものとする。さらに、現在も進行中の長期予後調査は当班の独自システムで6年以上の蓄積を行い、疾患予後あるいは治療法の有効性に関するデータの提供が可能な状況となってきた。海外との研究の連携も米国の2機関との連携を開始し、また市民公開セミナー、班独自ホームページの整備、患者会との交流等、社会連携活動も充実した活動を行った。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

世界に先駆けわが国から発信した成果としては、抗PIT-1抗体症候群という新規下垂体疾患を当班の研究により発見し、またリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の病因蛋白とそれに対する自己抗体を同定し、いずれも国際的に大きなインパクトを持って迎えられ臨床診療に大きな貢献をすることとなった。その他の個別研究も、当班の設定する下垂体疾患の診断と治療の手引き(ガイドライン)の改訂に関し基礎データとして活用されるなどの役割を

果たした。

さらに、市民向け公開セミナー、当班独自ホームページなどを通し、研究成果を定期的に社会に還元し、また厚生労働省特定疾患治療研究事業対象疾患の認定基準策定と改訂に寄与した。

3) 今後の展望について

総論的には治療予後評価による治療選択法の確定、新規治療薬の開発など一定の時間を必要とする研究が多くあるため、今後も継続した班研究を通しそうした実効のある研究成果を上げていくことが肝要と考える。各論的には、班研究の枠のみでは組織的にも予算的にも対応が不可能である研究が多くなっており、他の連携可能なプロジェクトなどと共同して研究を進めることも重要であり、たとえばiPS細胞を用いた研究では既に研究班を超えた横断的プロジェクトと連携した研究に着手している。

4) 研究内容の効率性について

当研究班の任務は20種類にもおよぶ間脳下垂体疾患について、1. 臨床研究、2. 基礎研究、3. 厚生行政(難病事業)への連携、4. わが国における下垂体疾患の診断と治療のスタンダードの提供、5. 研究成果の社会への還元と疾患の早期発見に向けた啓発など多様であるが、本研究期間中で20名を超える班員がそれぞれ精力的に取り組んだ結果、効率的な研究が施行されそれらの成果が上がったものと考えられる。

6. 結論

今回の研究期間における代表的研究の目標のうち、特に臨床展開が進展した課題は重点研究ではリンパ球性下垂体炎診断マーカーとなる責任病因蛋白が確定し、これを臨床

診断に展開応用する基盤を構築した点であり、国際特許出願手続の着手、キット化を前提としたPMDA薬事戦略の相談などを行った。また個別研究ではIGF-1基準値の全年齢をカバーする平滑化曲線の作成を新生児から18歳の健常小児と健常成人のIGF-1値を設定し、トランジション年齢でも使用可能な診断用基礎情報として提供できた。また、超高感度測定法を用いた異所性ACTH産生症候群の簡易診断法を構築しACTH関連病態の診断精度を飛躍的に上昇させた。また、国際連携研究としては米国Johns Hopkins大学などとの合同研究を進め、検体の相互解析などを進めた。社会連携活動では、患者会との連携を特に重視し、セミナーの開催、患者会での啓発、医薬品あるいは診断用試薬の開発にあたっての協力などが円滑に行われた。その結果、DDAVPの口腔内溶解錠がわが国で初めて2012年12月に承認を得るなどの成果を得た。

今後特に力点を置くべきものとしては、特にCushing病の治療薬の開発であり、基礎的解析は着実に進展したが、これを臨床に展開するためにはマンパワー、研究経費、産学協同などの諸点から効果的で実効的な方法論を駆使し研究を進める必要があるものと考え。創薬に向けた研究を進展させるためには他の機関、他の組織との連携を強める必要もあり、次期タームにおいてその実現を目指す。

さらに、臨床現場等への研究成果の活用としては、当研究班では「診療と治療の手引き」という形でガイドラインを作成、提供している。当班研究班が発信しているガイドライン

は18編におよび、その改訂、充実化を毎年順次行い、当研究班のホームページと内分泌学会ホームページに掲載し、臨床的に頻用され診療の手助けとなることはもちろん、難病対策としての厚労行政へも寄与しているものとする。

7. 研究発表

1) 国内

口頭発表	652件
原著論文による発表	81件
それ以外の発表	294件

2) 海外

口頭発表	96件
原著論文による発表	229件
それ以外の発表	14件

8. 知的財産の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

- 1) 「リンパ球性漏斗下垂体後葉炎のバイオマーカー及びその用途」国際特許出願 出願番号 PCT/JP2012/079776
- 2) KCNJ5 遺伝子を利用したアルドステロン産生腺腫の検査方法およびアルドステロン産生腺腫治療薬のスクリーニング方法 (特願2012-078098)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 会 議 記 録

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に関する調査研究班
平成23年度班会議

プログラム・抄録

日時：平成24年1月6日(金) 10:00～16:00

場所：班研究報告会：アステラス製薬株式会社 本社2階ホール

班連絡会議：同3階313会議室(12:00～13:00)

東京都中央区日本橋本町2-3-11

交通：JR山手線or京浜東北線or中央快速線／神田駅下車 東口より徒歩15分

JR総武快速線／新日本橋駅下車 5番出口より徒歩5分

地下鉄銀座線or半蔵門線／三越前駅下車 A10出口より徒歩3分

講演時間は各演題10分(うち口演7分、質疑3分)です。

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に関する調査研究班

班長 大磯ユタカ

開会の辞 (10:00～10:05)

大磯ユタカ

厚生労働省健康局疾患対策課 挨拶 (10:05～10:10)

バゾプレシン分泌異常症 (10:10～10:40)

座長 石川 三衛

1. 家族性中枢性尿崩症モデルマウスにおいてバゾプレシン mRNA の poly (A) 鎖は短縮する
有馬 寛、森下啓明、梶村益久、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
2. 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
浅野智子、青木 厚、佐々木正美、生駒亜希、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
3. 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
田原重志¹⁾、石井雄道¹⁾、大山健一¹⁾、長村義之²⁾、寺本 明¹⁾
日本医科大学 脳神経外科¹⁾、国際医療福祉大学 三田病院病理部²⁾

ACTH・GH分泌異常症 I (10:40～11:20)

座長 須田 俊宏

4. AtT-20細胞におけるソマトスタチン受容体アゴニストSOM230によるACTHの分泌/合成及び細胞増殖抑制効果
蔭山和則¹⁾、岩崎泰正²⁾、須田俊宏¹⁾
弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学¹⁾、高知大学 臨床医学部門²⁾
5. 種々のレチノイドX受容体(RXR)アゴニストがAtT20細胞の増殖・アポトーシスに及ぼす影響の検討
箱田明子¹⁾、宇留野晃²⁾、清水恭子¹⁾、伊藤貴子¹⁾、吉川雄朗³⁾、藤原幾磨⁴⁾、松田 謙⁵⁾、
工藤正孝⁵⁾、影近弘之⁶⁾、岩崎泰正⁷⁾、伊藤貞嘉⁵⁾、菅原 明¹⁾
東北大学大学院医学系研究科 病態検査学分野¹⁾、東北大学大学院医学系研究科 医化学
分野²⁾、東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野³⁾、東北大学大学院医学系研究科
小児病態学分野⁴⁾、東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野⁵⁾、東京医
科歯科大学大学院疾患生命科学部 薬化学分野⁶⁾、高知大学 臨床医学部門⁷⁾

6. 下垂体前葉ACTH産生細胞からの顆粒分泌機構の解析

高野幸路、高野順子

東京大学医学部 腎臓・内分泌内科

7. Cushing病の病態における視床下部AgRPの役割

岩崎泰正、西山 充、田口崇文、次田 誠、中山修一、岡崎瑞穂

高知大学保健管理センター・医学部内分泌代謝・腎臓内科

ACTH・GH分泌異常症 II (11:20～12:00)

座長 肥塚 直美

8. Cushing病における下垂体腺増大予測因子について

沖 隆、飯野和美、芝田尚子、柿沢圭介、中村浩淑

浜松医科大学 第2内科

9. 分娩後、視床下部性副腎皮質機能低下症を発症し、自然寛解した一例

明比祐子、橋本陽子、目連順子、柳瀬敏彦

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

10. 先端巨大症術後に75gOGTTで血中GH底値が1 μ g/L未満の症例におけるIGF-I値の推移についての検討

栗本真紀子¹⁾、福田いずみ¹⁾、肥塚直美¹⁾、山門佑有¹⁾、村岡東子¹⁾、天野耕作²⁾、
岡田芳和²⁾、市原淳弘¹⁾

東京女子医科大学 第二内科¹⁾、東京女子医科大学 脳神経外科²⁾

11. 手術後治癒と判定された成長ホルモン産生腺腫患者における成長ホルモン分泌能と、精神・身体機能への影響についての検討

藤尾信吾¹⁾、有田和徳¹⁾、平野宏文¹⁾、湯之上俊二¹⁾、羽生未佳¹⁾、有村 洋²⁾、
木村 崇²⁾、鄭 忠和²⁾、富永 篤³⁾、木下康之³⁾、栗栖 薫³⁾

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学¹⁾、鹿児島大学大学院医歯学総合研究
科 循環器・呼吸器・代謝内科学²⁾、広島大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科³⁾

昼休み (12:00～13:00)

班連絡会議(研究分担者のみ) (12:00～13:00) アステラス製薬(株)本社3階313会議室

12. 思春期における成長ホルモン分泌不全症 (GHD) の診断

堀川玲子¹⁾、内木正博¹⁾、野田雅裕¹⁾、水野裕介¹⁾、西垣五月¹⁾、山本晶子¹⁾、宮下健悟¹⁾、
横谷 進²⁾

国立成育医療研究センター 内分泌代謝科¹⁾、国立成育医療研究センター 生体防御系内
科部²⁾

13. 下垂体腫瘍患者における潜在性ホルモン産生と代謝異常との関連性の検討

清水 力¹⁾、永井 聡²⁾

北海道大学病院 検査・輸血部¹⁾、北海道大学病院 第二内科²⁾

14. GH、IGF-Iの肝臓における新たな作用の解明

高橋 裕、福岡秀規、井口元三

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学

15. MEN1における下垂体腫瘍発生機構の検討

山田正信、田口 亮、森 昌朋

群馬大学医学部 病態制御内科

16. 下垂体で高発現する遺伝子の下垂体細胞内や下垂体関連培養細胞株での発現解析

巽 圭太、高坂和芳

大阪大学 大学院医学系研究科 臨床検査診断学

17. ゴナドトロピン産生腺腫におけるホルモン産生のDNAメチル化制御機構

竹腰 進¹⁾、井野元智恵¹⁾、平安山英世¹⁾、中村直哉¹⁾、寺本 明²⁾、長村義之³⁾

東海大学医学部基盤診療学系病理診断学¹⁾、日本医科大学医学部脳神経外科学²⁾、国際医
療福祉大学病理診断センター³⁾

18. 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) におけるFSH受容体の遺伝的多型の重要性について

北原慈和、今井文晴、岸 裕司、中村和人、峯岸 敬

群馬大学大学院医学系研究科 産科婦人科学