

- of peripheral artery disease in diabetic patients. *Atherosclerosis* 234(2):360-5, 2014.
- 2) Yokomizo H, Inoguchi T, Sonoda N, Sakaki Y, Maeda Y, Inoue T, Hirata E, Takei R, Ikeda N, Fujii M, Fukuda K, Sasaki H, Takayanagi R. Maternal high-fat diet induces Insulin resistance and deterioration of pancreatic β -cell function in adult offspring with sex differences in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306(10):E1163-75, 2014.
 - 3) Nomura M, Tashiro N, Watanabe T, Hirata A, Abe I, Okabe T, Takayanagi R. Association of symptoms of gastroesophageal reflux with metabolic syndrome parameters in patients with endocrine disease. *ISRN Gastroenterol* 2014:863206, 2014.
 - 4) Matsuda Y, Kawate H, Shimada S, Matsuzaki C, Nagata H, Adachi M, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R. Perioperative sequential monitoring of hemodynamic parameters in patients with pheochromocytoma using the Non-Invasive Cardiac System (NICaS). *Endocr J* 61(6):571-5, 2014.
 - 5) Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Inoue T, Fujimura Y, Miura D, Takayanagi R. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 232(1):156-64, 2014.
 - 6) Nomura M, Morinaga H, Zhu HL, Wang L, Hasuzawa N, Takayanagi R, Teramoto N. Activation of activin type IB receptor signals in pancreatic β cells leads to defective insulin secretion through the attenuation of ATP-sensitive K⁺ channel activity. *Biochem Biophys Res Commun* 450(1):440-6, 2014.
 - 7) Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R. Long-term study of subclinical Cushing's syndrome shows high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients with functioning bilateral adrenal tumors. *Endocr J* 61(12):1205-12, 2014.
 - 8) Sakamoto S, Miyaji T, Hiasa M, Ichikawa R, Uematsu A, Iwatsuki K, Shibata A, Uneyama H, Takayanagi R, Yamamoto A, Omote H, Nomura M, Moriyama Y. Impairment of vesicular ATP release affects glucose metabolism and increases insulin sensitivity. *Sci Rep* 4:6689, 2014.
2. 書籍 なし
 3. 学会発表
 - 1) 蘆田健二, 野口由布子, 蓮澤奈央, 武市幸奈, 河手久弥, 松村祐介, 大中佳

- 三、野村政壽，高柳涼一．原発性アルドステロン症における血漿レニン活性値の診断的・治療的意義の検討．第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日．
- 2) 武市幸奈，河手久弥，蓮澤奈央，松村祐介，松崎千登勢，松田やよい，嶋田伸吾，河野倫子，阿部一朗，坂本昌平，蘆田健二，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．原発性アルドステロン症患者における骨代謝と動脈硬化の関連性についての検討．第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日．
- 3) 蓮澤奈央，武市幸奈，松村祐介，蘆田健二，河手久弥，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．褐色細胞腫患者における交感神経系を介した骨代謝調節の検討．第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日．
- 4) 蓮澤奈央，武市幸奈，松村祐介，蘆田健二，河手久弥，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．高齢者悪性褐色細胞腫の3例における骨病変の検討．第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12-14日．
- 5) 武市幸奈，河手久弥，蓮澤奈央，松村祐介，松田やよい，蘆田健二，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．高齢者原発性アルドステロン症患者における骨代謝と動脈硬化の関連性についての検討．第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12-14日．
- 6) 河手久弥，武市幸奈，松田やよい，松村祐介，蘆田健二，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．サブクリニカルクッシング症候群患者における動脈硬化と骨代謝の関連性．第56回日本老年医学会学術集会、福岡、2014年6月12-14日．
- 7) 堀内由布子，仲山倫子，武市幸奈，河野倫子，蘆田健二，河手久弥，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．多発嚢胞腎を合併しネフローゼ症候群を来した再発Cushing病の一例．第41回日本神経内分泌学会学術集会、東京、2014年10月31日-11月2日．
- 8) 河野倫子，河手久弥，武市幸奈，蘆田健二，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．メチラポン投与後の不正性器出血に対し、バゼドキシフェンが奏効した閉経後クッシング病の一例．第22回日本ステロイドホルモン学会学術集会、東京、2014年11月3日．
- 9) 武市幸奈，河手久弥，松田やよい，河野倫子，蘆田健二，大中佳三，野村政壽，高柳涼一．副腎性サブクリニカルクッシング症候群患者における動脈硬化と骨代謝の関連性．第22回日本ステロイドホルモン学会学術集会、東京、2014年11月3日．

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

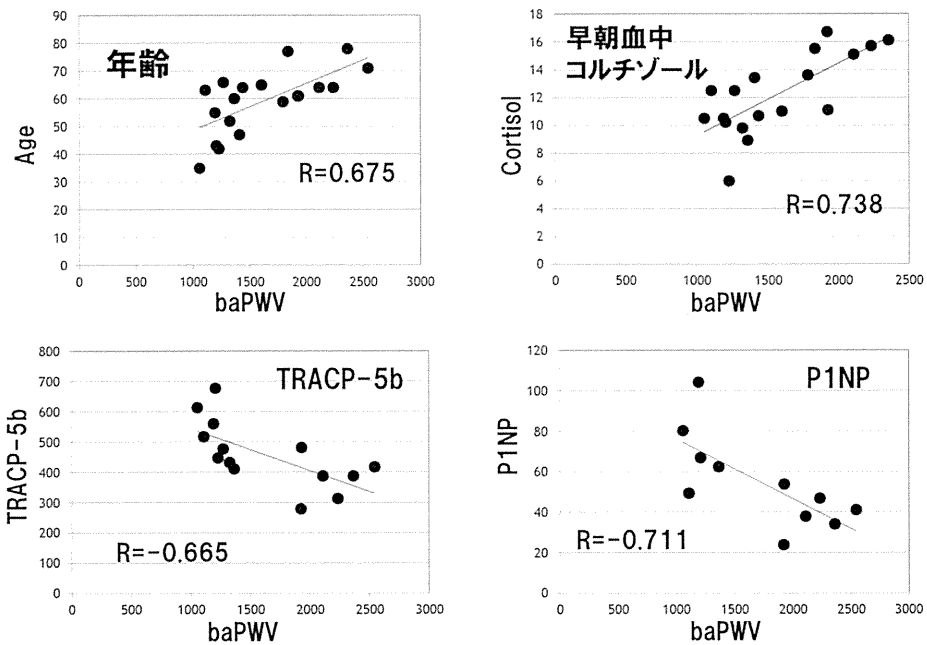


図1 SCS患者におけるbaPWVと相関する因子の検討
 SCS患者のbaPWVの値は、年齢・血圧に加えて、早朝血中コルチゾール値と高い正の相関を示した。一方、骨吸収マーカーTRACP-5b、骨形成マーカーP1NPとは有意な負の相関を示した。

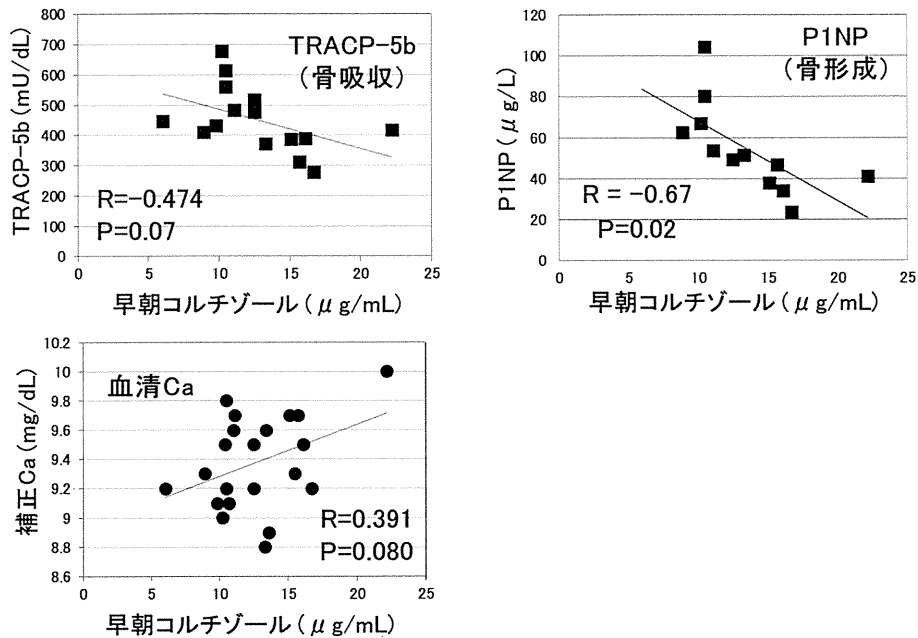


図2 SCS患者における早朝コルチゾール濃度と骨代謝関連因子との相関
 SCS患者の早朝コルチゾール濃度は、骨形成マーカーであるP1NPと有意な負の相関を示した。また早朝コルチゾール濃度は、骨吸収マーカーであるTRACP-5bと負の相関、血清Ca濃度と正の相関を示した。

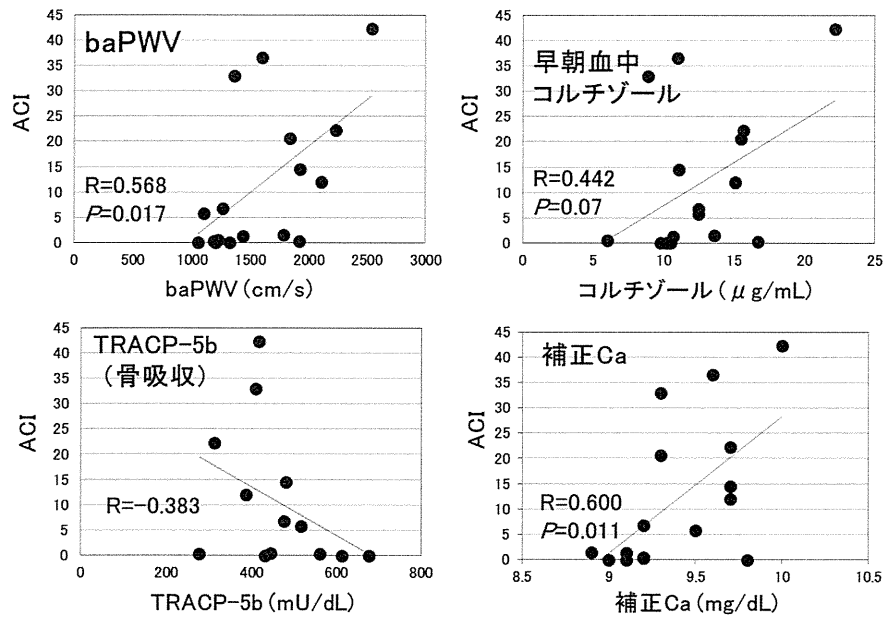


図3 SCS患者における大動脈石灰化指数と他の臨床データとの相関
 SCS患者において、腹部単純CT画像より大動脈石灰化指数を求め、他の臨床データとの関連を調べたところ、baPWVおよび血清Ca濃度と有意な正の相関を認めた。また、早朝血清コルチゾール濃度とも正の相関を示した。

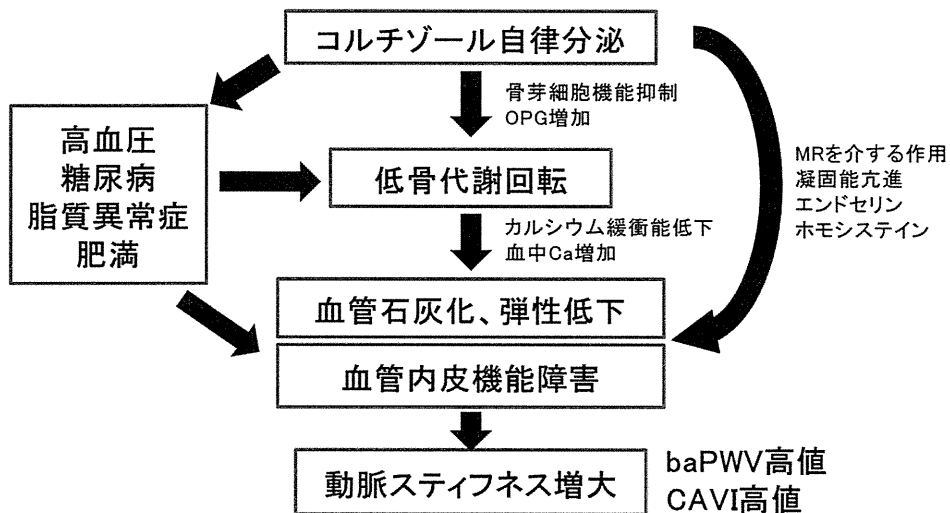


図4 SCS患者におけるコルチゾール、動脈硬化、骨代謝の関連
 SCS患者で認められた動脈硬化に関しては、コルチゾールの自律分泌が影響していると考えられる。コルチゾールによる骨形成低下やosteoprotegerin (OPG)を介する骨吸収低下が低骨代謝回転に関与している可能性がある。低骨代謝回転は、Ca緩衝能の低下につながり、血中Caが増加するため、血管の石灰化に至るものと推測される。

副腎性subclinical Cushing症候群診断における0.5mg デキサメタゾン抑制試験および21時血中コルチゾールの 適用可能性の検討

分担研究者 柳瀬 敏彦¹⁾

研究協力者 田邊 真紀人¹⁾ 明比 祐子¹⁾ 村瀬 邦崇¹⁾ 永石 綾子¹⁾ 野見山 崇¹⁾

河手 久弥²⁾ 野村 政壽²⁾ 高柳 涼一²⁾

1) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

2) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科

A. 研究目的

副腎性Subclinical Cushing症候群(SCS)やSubclinical Cushing病(SCD)は2型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満症といった頻度の高い生活習慣病症例の中に潜在し、原因となっている腫瘍の切除により病態が改善する例があることが報告されており、生活習慣病症例におけるスクリーニングには一定の意義があると考えられる。スクリーニングにはコルチゾール分泌の自律性の判定のため、外来でも簡便に施行しうるデキサメタゾン抑制試験(DST)が実施されることが多い。現在、本邦のSCSおよびSCDの診断基準上、SCSでは1mgDSTが、SCDでは0.5mgDSTを実施される。しかし、生活習慣病例においてスクリーニングとして実施する際副腎や下垂体の病変の有無は不明であることが多く、またスクリーニングとして幅広く検査を考える際、全例に下垂体MRIや腹部CTといった画像検査を実施することも現実的ではない。したがってスクリーニングの際、0.5mg/1mgDSTのどちらを行うべきか迷うことがある。そこで今回はSCSのスクリーニングに0.5mgDSTが適応できるか検討した。

またSCSにおいて深夜血中コルチゾール高値は診断上重要な所見である。本邦の診断基準上、SCS診断基準では「日内リズムの消失」と記載され、SCD診断基準では「深夜睡眠時の血中コルチゾール値」を判断基準とするよう記載されている。海外の文献では23時に血液検査を実施しているとするものが多く見られるが、施設状況によっては深夜23時の採血が困難な場合がある。今回、SCS診断に21時血中コルチゾール値が適応できるか検討した。

B. 研究方法

福岡大学病院内分泌・糖尿病内科および九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院し0.5mg/1mgDSTの両者を同時期に施行した128例(A群)、21時/23時血中コルチゾール値を同日に測定した32例(B群：AとBは一部重複)で検討した。

A群においては0.5mg/1mgDSTにおける血中コルチゾール値の相関を検討し近似直線上、現行SCS診断基準である1mgDSTのコルチゾール $3.0 \mu\text{g/dl}$ が0.5mgDSTでどの程度に相当するのか検討した。検討はSCS例も含め

た128例全例と、非SCS/CSに限定した117例の両者で行った。得られた0.5mgDSTのコルチゾール値で再度全例をスクリーニングした場合、SCSを見逃すことなく拾い上げられるかを検討した。

B群においては21時/23時血中コルチゾール値に相関が見られるかを検討した。また、21時と23時の血中コルチゾールが5未満の群と5以上の群に分けた場合、両群において1mgDSTのコルチゾールに差が見られるか、すなわち21時血中コルチゾール値は1mgDSTを絶対基準と考えた場合のコルチゾール分泌自律性を反映しているかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は入院中に診療の一環として実施した検査データを後方視的に収集して解析するものであり、本研究としての個別の文書による同意は取得していない。施設として検査データの利用については包括的に同意を得ている。採血に伴う一般的な危険性は通常の診療と同様、担当医より口頭で説明し同意を得ている。また検査データ収集の際、患者氏名を含むデータは福岡大学病院内分泌・糖尿病内科医局の鍵付きのデスクに保管されている。またデータ解析、公表にあたっては氏名を含まないデータで解析を行っている。

C. 研究成果

A群で0.5mg/1mgDSTにおける血中コルチゾール値の相関を検討した。0.5mgDSTでの血中コルチゾール値をy、1mgDSTでの値をxとした場合、128例全例での近似直線は $y=0.95x+1.11$ ($R^2=0.75$, $p<0.00001$)となり(図1)、非SCS/CS例117例のみでの近似直線は $y=1.84x+0.42$ ($R^2=0.32$, $p<0.00001$)となった(図2)。これによると、現

行SCS診断基準である1mgDSTのコルチゾール $3.0 \mu\text{g/dl}$ は0.5mgDSTで $4.0 \mu\text{g/dl}$ (128例全例で検討)、 $5.9 \mu\text{g/dl}$ (非SCS/CS例のみで検討)に相当した。

非SCS/CS例117例中0.5mgDSTでコルチゾール $\geq 4.0 \mu\text{g/dl}$ となったのは13例、コルチゾール $\geq 5.9 \mu\text{g/dl}$ となったのは8例であり、いずれのカットオフ値を採用した場合でも1割前後の偽陽性が生じる結果であった。一方現行診断基準でSCS/CSと確定診断された11例では、0.5mgDSTでコルチゾール $\geq 5.9 \mu\text{g/dl}$ であったのは6例にとどまり、コルチゾール $\geq 4.0 \mu\text{g/dl}$ は全例で満たしていた。すなわち0.5mgDSTでコルチゾール $\geq 5.9 \mu\text{g/dl}$ のカットオフ値では偽陰性が多く、見逃しが生じた。

B群において21時コルチゾール値と23時コルチゾール値それぞれと1mgDSTのコルチゾール値の相関を検討した。21時 ($R^2=0.42$, $p=0.000134$)、23時 ($R^2=0.53$, $p=0.0000752$)いずれも有意な相関が見られた(図3)。また、21時、23時コルチゾール値について5未満と5以上の2群に分けてそれぞれの群における1mgDSTのコルチゾール値を比較した(図4)。その結果21時に関してはコルチゾール ≥ 5 群で有意に1mgDSTコルチゾールが高値であった(Mann-WhitneyのU検定、 $p=0.0034$)。同様の解析を23時に関しても実施したがこちらは有意な差を認めなかった($p=0.0718$)。

D. 考察

0.5mg/1mgDSTにおける負荷後血中コルチゾール値の相関は、対象にSCS/CS例を含むか含まないかによって傾向が異なり、現行SCS診断基準である1mgDST負荷後コルチゾール $3.0 \mu\text{g/dl}$ に相当する0.5mgDST負荷

後コルチゾールについては4.0 μ g/dlと5.9 μ g/dlの2つの値が得られた。そこでこれらの値を用いた場合実際SCS/CS確診例をどの程度の確に診断しうるかを検討したところ、5.9 μ gでは偽陰性が多く見逃がしが生じた。一方この両者の値をカットオフ値とした際の偽陽性率は4.0 μ g/dlでは11.1%、5.9 μ g/dlでは6.8%であった。実臨床においてDSTはSCS診断のスクリーニングとして実施されることが多く、偽陰性が多いカットオフ値は好ましくない。一方でスクリーニングのカットオフ値を甘くすれば偽陽性が増え、不要な精査を多くの患者に強いる結果となり得るが0.5mgDSTでのカットオフ4.0 μ g/dlは偽陽性1割強であり許容しうる範囲内と考えられ、これらの症例ではその他の所見(ACTH基礎値ないしCRH負荷試験、夜間血中コルチゾール等)にて確定診断を行うと良いものとする。

B群の解析に関しては、21時血中コルチゾール値は1mgDSTでのコルチゾール値と相関を認め、また21時血中コルチゾール値 \geq 5 μ g/dl群においては $<$ 5 μ g/dl群に比較して1mgDST負荷後血中コルチゾール値が有意に高値であった。これらは21時血中コルチゾール値もコルチゾール分泌の自律性を反映しているものと考えられる。23時血中コルチゾールでも同様の解析を行い、血中コルチゾール \geq 5 μ g/dl群と $<$ 5 μ g/dl群において1mgDSTでのコルチゾール値に差が見られなかった。例数が少なく、23時血中コルチゾール6.5 μ g/dlであったが1mgDSTでのコルチゾール0.8 μ g/dlであった1例の影響を受けた可能性がある。

E. 結論

0.5mgDSTにおける血中コルチゾール \geq 4.0 μ g/dlおよび21時血中コルチゾール値高

値はそれぞれコルチゾール分泌自律性を反映した結果を示しており、SCSの診断に適用できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R : Long term follow-up of patients with subclinical Cushing's syndrome : a high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients carrying bilateral functioning adrenal tumors. Endocrine J in press 2015
- 2) Tanaka Y, Isobe K, Ma E, Imai T, Kikumori T, Matsuda T, Maeda Y, Sakurai A, Midorikawa S, Hataya Y, Kato T, Kamide K, Ikeda Y, Okada Y, Adachi M, Yanase T, Takahashi H, Yokoyama C, Arai Y, Hashimoto K, Shimano H, Hara H, Kawakami Y and Takekoshi K
Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma : diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients
Endocrine J 61(7):667-73,2014
- 3) Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R, Sasano H, Takeda Y, Shibata H, Sone M, Satoh F, Yamada M, Ueshiba H, Katabami T, Iwasaki Y1, Tanaka H,

Tanahashi Y, Suzuki S, Hasegawa T,
Katsumata N, Tajima T, Yanase T.
Prognosis of primary aldosteronism
in Japan: results from a nationwide
epidemiological study Endocrine J
2014;61(1):35-40.

2. 学会発表

- 1) 柳瀬敏彦：クリニカルアワー4：生活習慣病とステロイドホルモン
「アンドロゲンと生活習慣病」第87回
日本内分泌学会学術集会 2014.4.24
(福岡)
- 2) 柳瀬敏彦：イブニングセミナー2「副腎不全症におけるステロイド補充療法の診療指針と課題：modified-release hydrocortisone の現状」第87回日本内分泌学会学術集会 2014.4.24 (福岡)
- 3) 柳瀬敏彦：クリニカルアワー5 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業「副腎ホルモン産生異常症調査研究班の成果と今後の方向性」第87回日本内分泌学会学術集会 2014.4.25 (福岡) 第87回日本内分泌学会学術集会 2014.4.26 (福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

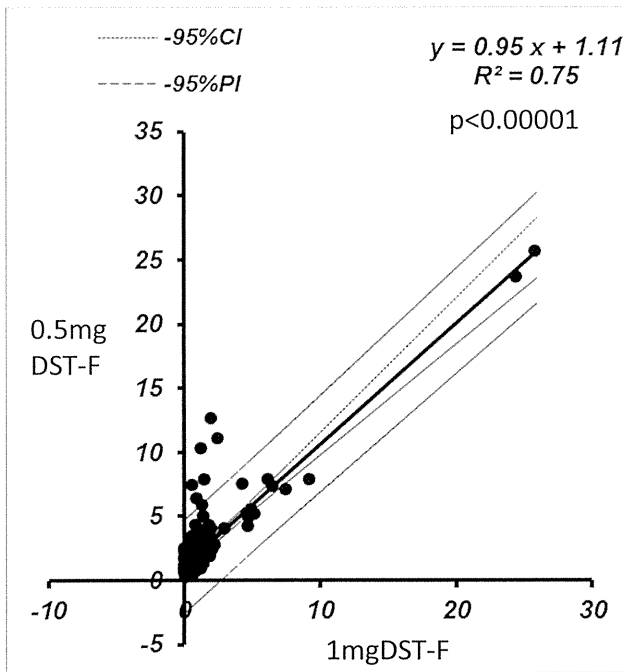
2. 実用新案登録

特になし

3. その他

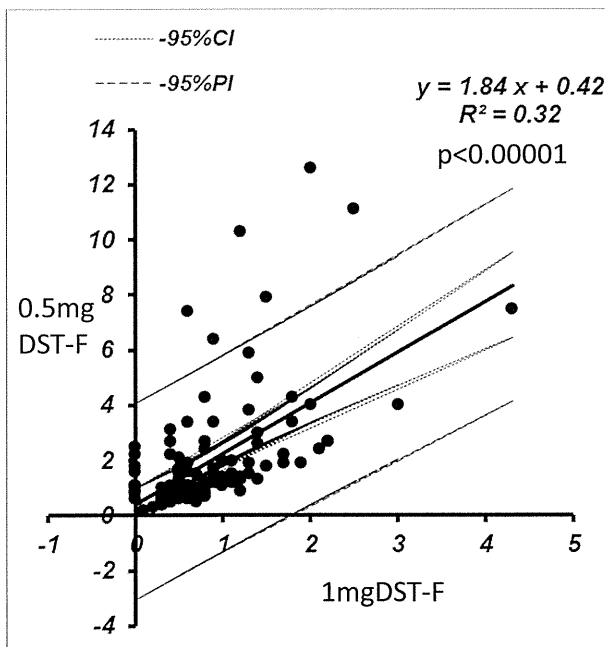
特になし

図1



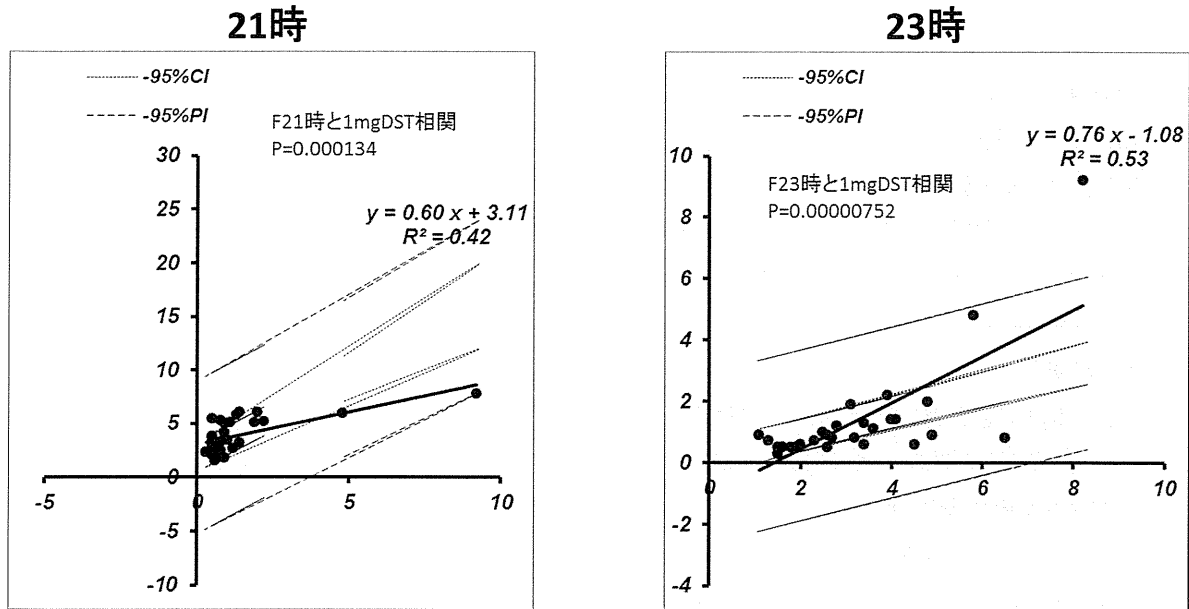
1mgDSTのF 3.0 μ g/dl
↓
0.5mgDSTのF 4.0 μ g/dlに相当

図2



1mgDSTのF 3.0 μ g/dl
↓
0.5mgDSTのF 5.9 μ g/dlに相当

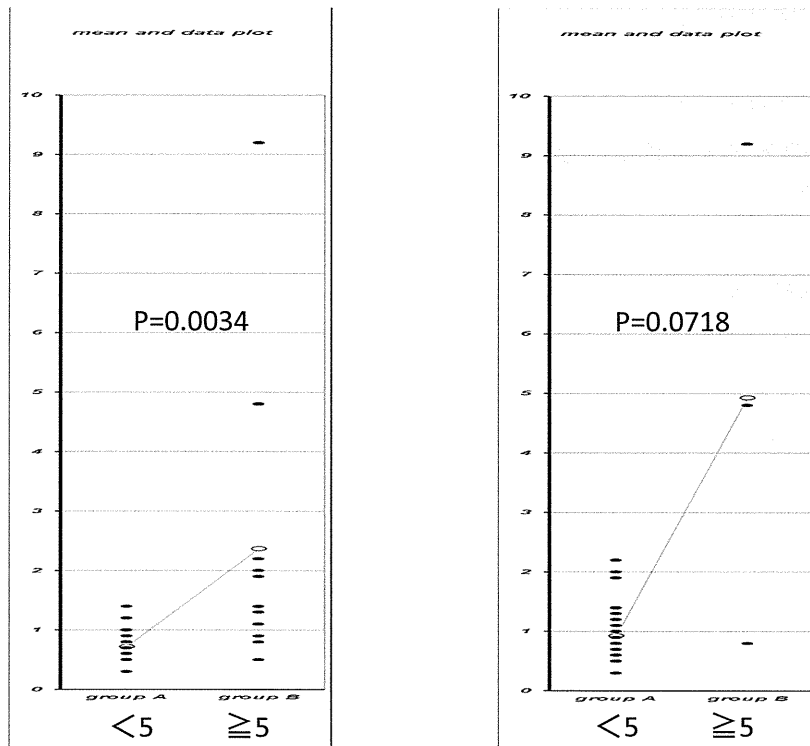
図3



コルチゾール21時<5群と≧5群の
1mgDST値比較

コルチゾール23時<5群と≧5群の
1mgDST値比較

図4



副腎皮質癌に関する研究

分担研究者 笹野公伸¹

研究協力者 山崎有人¹、中村保宏¹、佐藤文俊²、荒井陽一³、緑川早苗⁴、沖隆⁵、馬場聡⁶、

1－東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野、2－東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科
3－東北大学大学院医学系研究科 泌尿器科学分野、4－福島県立医科大学付属病院 糖尿病内
分泌代謝内科、5－浜松医科大学 地域家庭医療学、6－浜松医科大学付属病院 病理部

【研究要旨】

【目的】副腎皮質癌におけるKi67標識率は腫瘍の良悪性の鑑別診断のみならず、最も重要な臨床的予後因子の一つとしても報告されている。しかしKi67標識率の測定方法における均霑化は未だなされていない。そこで今回、我々は副腎皮質癌症例でKi67標識率の自動解析装置による解析(DIA:digital image analysis)、及び、目視による解析(MA:manual analysis)を行い、様々な方法で比較検討した。

【対象と方法】1990年から2013年に切除された副腎皮質癌18例（東北大学8例、福島県立医科大学4例、浜松医科大学5例）に対して、Ki67標識率の測定をhot spot法とaverage法で行い、更に両者をMAとDIAを行い、臨床的因子やWeissの基準との相関性について比較検討した。

【結果】副腎皮質癌におけるKi67標識率はhot spotにおいてaverageよりも有意に高値であり($P<0.05$)、hot spotでは臨床的予後やWeissの基準と有意な相関性を示した。また、DIAによるKi67標識率はhot spot・average双方において、MAとの有意な相関を示した。

【考察】DIAによるKi67標識率の解析は解析時間の短縮・再現性の向上という長所がある一方で、パラメータ設定が手動に近い点、炎症性細胞等の非腫瘍細胞を含んで測定してしまう点等が実際の臨床検体では問題になる。

A. 研究目的

副腎皮質癌は稀は悪性腫瘍ではあるが臨床予後が極めて悪い悪性腫瘍の一つである。その予後因子に関しては多くの報告があるが、Ki67標識率が現在最も有用な予後因子の一つとして提唱されている。しかし実際の副腎皮質癌におけるKi67標識率の解析方法に関しては必ずしも均霑化はされておらず研究報告間のばらつきが非常に大きい。病理医の肉眼による算出(Eye ball)により標識率を算出するmanual analysis (MA)は、解析時間が長

い事、測定者間の誤差拡大等の多くの問題点が指摘されている。一行自動解析装置によるdigital image analysis (DIA)は、時間の節約、再現性の向上といった利点が挙げられる一方、パラメータ設定が手動に近い点、炎症性細胞等の非腫瘍細胞を含んで測定してしまう点等が問題になっている。

しかし、これまでに副腎皮質癌におけるKi67標識率の測定方法間の比較検討に関してはまったく報告はされていない。今回、我々は副腎皮質癌症例でKi67標識率

の自動解析装置による解析(DIA: digital image analysis)、及び、目視による解析(MA: manual analysis)を行い、更には測定場所(hot spot・average)を考慮し、様々な方法で解析を行い、臨床的因子やWeissの基準との相関性を検討する事を目的とした。

B. 研究方法

1) 東北大学病院・福島県立医科大学付属病院・浜松医科大学付属病院にて切除された副腎皮質癌18例(東北大学8例、福島県立医科大学4例、浜松医科大学5例)を対象とした。Ki67標識率をhot spot法とaverage法にて測定し、各々、MA・DIAにて解析を行い比較検討した。

(倫理面への配慮)

症例はすべて匿名化して検索しており、研究計画は東北大学医学部・福島県立医科大学医学部・浜松医科大学医学部倫理委員会に提出済みである。

C. 研究結果

1) hot spot法とaverage法での比較の結果、MA・DIA共にhot spot法において、Ki67標識率は有意に高値であった(図1)。
2) hot spot法・average法共に、MA・DIAによるKi67標識率は有意に相関を示した(図2)。
3) 臨床的予後・Weissの基準と各測定方法間との相関性について比較検討を行ったところ、MAによるhot spot法において、有意な相関性を示した(図3・図4)。

D. 考察

副腎皮質癌において、腫瘍内のheterogeneityを考慮するとDIAによるKi67

標識率の解析は、解析時間の短縮・再現性の向上が有用であると考えられる。しかしながら、パラメータ設定が手動に近い点、炎症性細胞等の非腫瘍細胞を含んで測定してしまう点等が問題に考慮する必要がある。

E. 結語

副腎皮質癌におけるDIAによる解析は有用であるが、適応すべき症例に限られる。また、副腎皮質癌におけるKi67標識率はhot spotにおいて、腫瘍の悪性度を反映する。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito R, Miki Y, Hata S, Takagi K, Iida S, Oba Y, Ono K, Ishida T, Suzuki T, Ohuchi N, Sasano H: Aryl Hydrocarbon Receptor in Breast Cancer-A Newly Defined Prognostic Marker. *Horm Cancer*. 5(1):11-21. 2014
2. Felizola SJ, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kikuchi K, Nakamura T, Hozawa A, Wang L, Onodera Y, Ise K, McNamara KM, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H: Glutamate receptors and the regulation of steroidogenesis in the human adrenal gland: The metabotropic pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 382(1):170-177. 2014
3. Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Karashima S, Yoneda T, Demura Y, Maeda Y, Namiki M, Ono K, Nakamura Y, Sasano H, Akagi T, Yamagishi M, Saijoh K, Takeda Y: Dynamic CCAAT/Enhancer

- Binding Protein - Associated Changes of DNA Methylation in the Angiotensinogen Gene. *Hypertension*. 63(2):281-288. 2014
4. Felizola SJ, Nakamura Y, Arata Y, Ise K, Satoh F, Rainey WE, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H : Metallothionein-3 (MT-3) in the Human Adrenal Cortex and its Disorders. *Endocr Pathol*. 25(3):229-235. 2014
 5. Pilon C, Urbanet R, Williams TA, Maekawa T, Vettore S, Sirianni R, Pezzi V, Mulatero P, Fassina A, Sasano H, Fallo F : $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 inhibits the human H295R cell proliferation by cell cycle arrest : A model for a protective role of vitamin D receptor against adrenocortical cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 140:26-33. 2014
 6. Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, Arai Y, Nakamura Y, Sasano H, Ito S, Satoh F : Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(5):1593-1598. 2014
 7. Onodera Y, Motohashi H, Takagi K, Miki Y, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Hirakawa H, Sasano H, Yamamoto M, Suzuki T : NRF2 immunolocalization in human breast cancer patients as a prognostic factor. *Endocr Relat Cancer*. 21(2):241-252. 2014
 8. Felizola SJ, Nakamura Y, Ono Y, Kitamura K, Kikuchi K, Onodera Y, Ise K, Takase K, Sugawara A, Hattangady N, Rainey WE, Satoh F, Sasano H : PCP4 : a regulator of aldosterone synthesis in human adrenocortical tissues. *J Mol Endocrinol*. 52(2):159-167. 2014
 9. Rege J, Nakamura Y, Wang T, Merchen TD, Sasano H, Rainey WE : Transcriptome profiling reveals differentially expressed transcripts between the human adrenal zona fasciculata and zona reticularis. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(3):E518-E527. 2014
 10. Doi M, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H, Okamura H : Isoform-specific monoclonal antibodies against 3β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 99(2):E257-E262. 2014
 11. Nakamura Y, Hattangady NG, Ye P, Satoh F, Morimoto R, Ito-Saito T, Sugawara A, Ohba K, Takahashi K, Rainey WE, Sasano H : Aberrant gonadotropin-releasing hormone

- receptor (GnRHR) expression and its regulation of CYP11B2 expression and aldosterone production in adrenal aldosterone-producing adenoma (APA). *Mol Cell Endocrinol.* 384(1-2):102-108. 2014
12. Nakamura Y, Kurotaki Y, Ise K, Felizola SJ, McNamara KM, Sasano H : GATA6, SF1, NGFIB and DAX1 in the remodeled subcapsular zones in primary aldosteronism. *Endocr J.* 61(4):393-401. 2014
 13. Nihira K, Miki Y, Ono K, Suzuki T, Sasano H : An inhibition of p62/SQSTM1 caused autophagic cell death of several human carcinoma cells. *Cancer Sci.* 105(5):568-575. 2014
 14. Nishikawa T, Iwata M, Sasano H : Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 370(11):1071. 2014
 15. Yazdani S, Kasajima A, Tamaki K, Nakamura Y, Fujishima F, Ohtsuka H, Motoi F, Unno M, Watanabe M, Sato Y, Sasano H : Angiogenesis and vascular maturation in neuroendocrine tumors. *Hum Pathol.* 45(4):866-874. 2014
 16. Nihira K, Miki Y, Iida S, Narumi S, Ono K, Iwabuchi E, Ise K, Mori K, Saito M, Ebina M, Sato I, Maemondo M, Yamada-Okabe H, Kondo T, Sasano H : An activation of LC3A-mediated autophagy contributes to de novo and acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma. *J Pathol.* 234(2):277-288. 2014
 17. McNamara KM, Yoda T, Nurani AM, Shibahara Y, Miki Y, Wang L, Nakamura Y, Suzuki K, Yang Y, Abe E, Hirakawa H, Suzuki T, Nemoto N, Miyashita M, Tamaki K, Ishida T, Brown KA, Ohuchi N, Sasano H : Androgenic pathways in the progression of triple-negative breast carcinoma: a comparison between aggressive and non-aggressive subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 145(2):281-293. 2014
 18. Kasajima A, Nakamura Y, Adachi Y, Takahashi Y, Fujishima F, Chiba Y, Uehara S, Watanabe M, Sasano H : Oncocytic adrenocortical neoplasm arising from adrenal rest in the broad ligament of the uterus. *Pathol Int.* 64(4):183-188. 2014
 19. Nakamura Y, Fujishima F, Hui XG, Felizola SJ, Shibahara Y, Akahira JI, McNamara KM, Rainey WE, Sasano H : 3β HSD and CYB5A double positive adrenocortical cells during adrenal development/aging. *Endocr Res.* 40(1):8-13. 2014
 20. Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Satoh F, Qi X, Velarde-Miranda C, Plonczynski MW, Ise K, Kikuchi K, Rainey WE, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Sasano H : Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism:

- Immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies. *Mol Cell Endocrinol.* 392(1-2):73-79. 2014
21. Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Morimoto R, Iwakura Y, Kudo M, Seiji K, Takase K, Arai Y, Gomez-Sanchez CE, Ito S, Sasano H, Satoh F : Different Expression of 11β -Hydroxylase and Aldosterone Synthase Between Aldosterone-Producing Microadenomas and Macroadenomas. *Hypertension.* 64(2):438-444. 2014
 22. Taniuchi S, Fujishima F, Miki Y, Abe K, Nakamura Y, Sato S, Kasajima A, Fue M, Ishida K, Watanabe M, Sakakibara T, Maeda S, Suzuki T, Sasano H : Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung. *Mol Cell Endocrinol.* 392(1-2):136-143. 2014
 23. Takagi K, Moriguchi T, Miki Y, Nakamura Y, Watanabe M, Ishida T, Yamamoto M, Sasano H, Suzuki T : GATA4 immunolocalization in breast carcinoma as a potent prognostic predictor. *Cancer Sci.* 105(5):600-607. 2014
 24. Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, Zouboulis CC, Sasano H : Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol.* 222(3):301-312. 2014
 25. McNamara KM, Moore NL, Hickey TE, Sasano H, Tilley WD : Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 21(4):T161-T181. 2014
 26. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, Sasano H : Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 144 Pt B:268-279. 2014
 27. Bachurska S, Staykov D, Belovezhov V, Sasano H, Gulinac M, Stefanov C, Neumann HP : Bilateral pheochromocytoma/intra-adrenal paraganglioma in von Hippel-Lindau patient causing acute myocardial infarction. *Pol J Pathol.* 65:78-82. 2014
 28. Felizola SJ, Maekawa T, Nakamura Y, Satoh F, Ono Y, Kikuchi K, Aritomi S, Ikeda K, Yoshimura M, Tojo K, Sasano H : Voltage-gated calcium channels in the human adrenal and primary aldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 144 Pt B:410-416. 2014
 29. Fujii R, Hanamura T, Suzuki T, Gohno T, Shibahara Y, Niwa T, Yamaguchi Y, Ohnuki K, Kakugawa Y, Hirakawa H, Ishida T, Sasano H, Ohuchi N, Hayashi SI : Increased

- androgen receptor activity and cell proliferation in aromatase inhibitor-resistant breast carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 144 Pt B:513-522. 2014
30. Nakamura Y, Felizola SJ, Satoh F, Konosu-Fukaya S, Sasano H : Dissecting the molecular pathways of primary aldosteronism. *Pathol Int.* 64(10):482-489. 2014
31. Sato N, Nakamura Y, Takanami K, Ono Y, Omata K, Morimoto R, Satoh F, Ise K, Yamada S, Kasajima A, Fujishima F, Watanabe M, Arai Y, Sasano H : Case Report : Adrenal Oncocytoma Associated with Markedly Increased FDG Uptake and Immunohistochemically Positive for GLUT1. *Endocr Pathol.* 25(4):410-415. 2014
32. Eguchi K, Hoshide S, Nagashima S, Maekawa T, Sasano H, Kario K : An Adverse Pregnancy-associated Outcome due to Overlooked Primary Aldosteronism. *Intern Med.* 53(21):2499-2504. 2014
33. Felizola SJ, Nakamura Y, Ozawa Y, Ono Y, Morimoto R, Midorikawa S, Suzuki S, Satoh F, Sasano H : Activating Transcription Factor 3 (ATF3) in the Human Adrenal Cortex : Its Possible Involvement in Aldosterone Biosynthesis. *Tohoku J Exp Med.* 234(4):249-254. 2014
34. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Satoh F, Felizola SJ, Maekawa T, Ono Y, Morimoto R, Ise K, Takeda KI, Katsu K, Fujishima F, Kasajima A, Watanabe M, Arai Y, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Doi M, Okamura H, Sasano H : β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in human aldosterone-producing adenoma. *Mol Cell Endocrinol.* doi : 10.1016/j. mce. 2014. 10. 008. 2014. [Epub ahead of print]
35. Yasuda A, Seki T, Ito K, Takagi A, Watanabe D, Nakamura N, Hanai K, Terachi T, Maekawa T, Sasano H, Fukagawa M : A Rare Case of Cushing's Syndrome Due to Bilateral Adrenocortical Adenomas. *Tokai J Exp Clin Med.* 20;39(4):158-165. 2014
36. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Nakamura Y, Suzuki T, Nemoto N, Miyashita M, Nishimura R, Arima N, Tamaki K, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H : Androgen receptor and enzymes in lymph node metastasis and cancer reoccurrence in triple-negative breast cancer. *Int J Biol Markers.* doi: 10.5301/jbm. 5000132. 2014. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 山崎有人, 中村保宏, 佐藤文俊, 緑川早苗, 沖隆, 荒井陽一, 笹野公伸: 副腎皮質癌におけるKi67標識率の解析: eye ball versus image analysis. 第17回特定非営利活動法人東北内分泌研究会/第29回日本内分泌学会東北地方

- 会. 福島 2014年9月13日
2. 山崎有人, 中村保宏, 佐藤文俊, 緑川早苗, 沖隆, 馬場聡, 荒井陽一, 笹野公伸: 副腎皮質癌におけるKi67標識率の解析eye ball versus image analysis. 第18回日本内分泌病理学会学術総会. 東京 2014年11月1日
 3. Hironobu Sasano: Pathology and molecular biology update of endocrine hypertension : what clinicians should know in 2014. 49TH CONGRESS OF THE SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY, METABOLISM AND DIABETES OF SOUTH AFRICA. South Africa. April 11-13 2014
 4. Hironobu Sasano: 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in human aldosterone biosynthesis. CONFERENCE ON THE ADRENAL CORTEX. Chicago June, 17-20 2014
 5. Yoshikiyo Ono, Yasuhiro Nakamura, Ryo Morimoto, Yoshitsugu Iwakura, Masahiro Nezu, Kei Omata, Ken Matsuda, Masataka Kudo, Takashi Maekawa, Saulo JA Felizola, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Yoichi Arai, Celso E Gomez-Sanchez, Hironobu Sasano, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh : Histopathology and Steroidogenesis of Microadenomas Associated with Primary Aldosteronism. ICE/ENDO2014. Chicago. June, 21-24 2014
 6. Yasuhiro Miki, Kiyoshi Takagi, Zhulanqiqige Doe, Sota Tanaka, Takashi Suzuki, Hironobu Sasano, Kiyoshi Ito : Intratumoral Concentration of Stress Hormone, Cortisol in Endometrial Carcinoma. ICE/ENDO2014. Chicago. June 21-24 2014
 7. Yasuhiro Nakamura, Saulo JA Felizola, Kazue Ise, Yoshikiyo Ono, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano : Activating Transcription Factor 3 (ATF3) in Aldosterone-Producing Cells of Normal and Pathological Adrenal Tissues. ICE/ENDO2014. Chicago. June 21-24 2014
 8. Satoshi Monno, Takamitsu Tachikawa, Takashi Maekawa, Hironobu Sasano Cushing's Syndrome Due to Bilateral Cortisol-Secreting Adenomas with Unilateral DHEAS over-Secretion. a Case Report. ICE/ENDO2014. Chicago. June 21-24 2014
 9. Hironobu Sasano, Minako Sakurai, Yasuhiro Miki : Cross talk between adipocytes and carcinoma in human breast cancer. 12th International Aromatase Symposium. Chicago. June 25-26 2014
 10. Yasuhiro Nakamura, Saulo J.A. Felizola, Kenichiro Takeda, Koshin Katsu, Fumitoshi Satoh, Yoshikiyo Ono, Kazue Ise, Sanae Midorikawa, Shinichi Suzuki, Hironobu Sasano : Expression of Glucose Transporters in Human Adrenocortical Tissue. INTERNATIONAL 40th

- ALDOSTERONE CONFERENCE 2013. Chicago USA. June 19-20 2014
11. Yoshikiyo Ono, Yasuhiro Nakamura, Takashi Maekawa, Saulo J. A. Felizola Ryo Morimoto, Yoshitsugu Iwakura, Kei Omata, Masataka Kudo, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Yoichi Arai, Celso E. Gomez-Sanchez, Sadayoshi Ito, Hironobu Sasano, Fumitoshi Sato : The Different Expression of CYP11B1 and CYP11B2 between Aldosterone-producing Microadenomas and Macroadenomas. INTERNATIONAL 40th ALDOSTERONE CONFERENCE 2013. Chicago USA. June 19-20 2014
12. Fumitoshi Satoh, Yasuhiro Nakamura, Yoshikiyo Ono, Takashi Maekawa Saulo J. A. Felizola, Ryo Morimoto, Yoshitsugu Iwakura, Ken Matsuda, Kei Omata, Masataka Kudo, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Masao DOi, Hitoshi Okamura, Celso E. Gomez-Sanchez, Sadayoshi Ito, Hironobu Sasano : Pathological Subclassification and Steroidogenic Pathophysiology of Primary Aldosteronism. INTERNATIONAL 40th ALDOSTERONE CONFERENCE 2013. Chicago USA. June 19-20 2014
13. Hironobu Sasano, Keely McNamara : Plenary Lecture : Practical examples of the study of steroid metabolism in tissues - Androgen metabolism and action in breast and prostate cancers. the Steroid Today 2014. KOREA. July 11 2014
14. Hironobu Sasano : Pathological Society/Japanese Society of Pathology Lecture : Clinical relevance of AR and ER beta expression in triple negative breast cancers. The 26th European Congress of Pathology. London. Aug30-Sep3 2014

知的所有権の出願、取得状況

- 1) 特許取得
なし。
- 2) 実用新案登録
なし。
- 3) その他
なし。

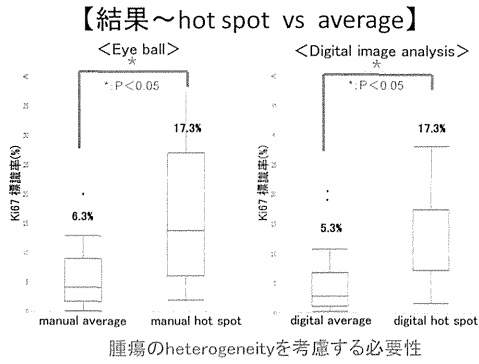


図 1 hot spot 法と average 法による Ki67 標識率の比較

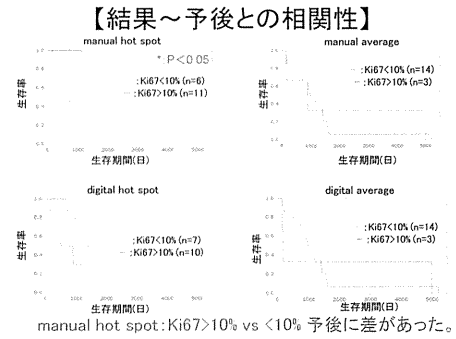


図 4 各測定方法による Ki67 標識率と臨床予後との相関性

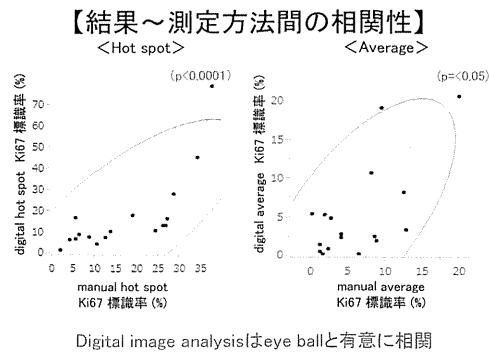


図 2 MA と DIA による Ki67 標識率の相関性

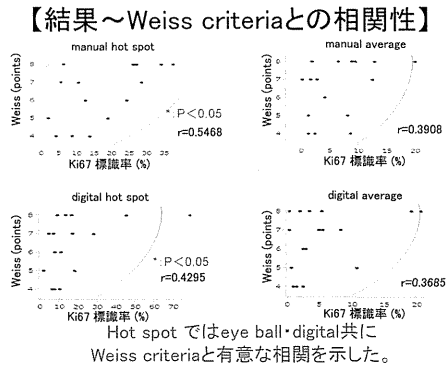


図 3 各測定方法による Ki67 標識率と Weiss の基準との相関性

VI. 会議記録