

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

PRL 分泌異常症に関する研究

研究分担者

大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 講師
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 センター長
中里 雅光 宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授
杉野 法広 山口大学大学院医学系研究科 産科婦人科学講座 教授

研究要旨

プロラクチン(PRL)分泌異常症 (PRL 分泌亢進症および分泌低下症)において既存の診断基準の問題点を明らかにし、改定案、重症度分類を作成した。本改定案、重症度分類の公表に向け、さらなる検討を行う予定である。

A．研究目的

プロラクチン (PRL)分泌異常症 (PRL 分泌亢進症および分泌低下症)において既存の診断基準の問題点を明らかにし、改定案を作成する。その上で臨床調査個人票および重症度の見直しを行う。

B．研究方法

既存の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により作成されたPRL分泌異常症の診断基準について最新文献、欧米の診断基準を参考に改定案を作成した。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし

C．研究結果

PRL分泌亢進症 主症候では男女共通項目の追記、検査所見では各施設での基準値の違いを考慮したPRL上昇の判定基準の

変更を行った。重症度分類では治療を踏まえた記載に変更した。

PRL分泌低下症 検査所見では各施設での基準値の違いを考慮したPRL低下の判定基準の変更を行った。

D．考察

最新文献、欧米の診断基準を踏まえ、既存の診断基準の問題点をできる限りした修正した案となり、臨床調査個人票の修正に有用であると考えられる。

E．結論

プロラクチン分泌亢進症および分泌低下症)において主要項目(主症候、検査所見)、鑑別診断、診断基準、重症度分類を作成した。今後公表に向けさらなる検討を行う予定である。

F．健康危険情報

略

G. 研究発表

1. 論文発表

Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi R, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I: Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardio- and cerebrovascular risk in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2017, 35, 1079-1085.

Shin J, Fukuhara A, Onodera T, Yokoyama C, Otsuki M, Shimomura I: Regulation of dipeptidyl peptidase-4, its substrate chemokines, and their receptors in adipose tissue of ob/ob mice. *Horm Metab Res*. 2017, 49, 380-387.

Hayashi R, Tamada D, Murata M, Mukai K, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I: Saline Infusion Test highly associated with the incidence of cardio- and cerebrovascular events in primary aldosteronism. *Endocr J*. 2017, 64, 507-513.

Onodera T, Fukuhara A, Shin J, Hayakawa T, Otsuki M, Shimomura I. Eicosapentaenoic acid and 5-HEPE enhance macrophage-mediated Treg induction in mice. *Sci Rep*. 2017, 7, 4560.

Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T, Shimatsu A. Anti-thyrotropin autoantibodies in patients with macro-thyrotropin and long-term changes in macro-thyrotropin and serum

thyrotropin levels. *Thyroid*, 27(2): 138-146, 2017

Yoshizawa M, Ieki Y, Takazakura E, Fukuta K, Hidaka T, Wakasugi T, Shimatsu A. Successful pregnancies and deliveries in a patient with evolving hypopituitarism due to pituitary stalk transection syndrome: role of growth hormone replacement. *Internal Medicine*, 56(5): 527-530, 2017

Shimatsu A, Ishii H, Nishinaga H, Murai A, Chihara K. Safety and effectiveness of long-term growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: a postmarketing, multicenter, observational study. *Endocrine Journal*, 64(7): 651-662, 2017

Tahara S, Murakami M, Kaneko T, Shimatsu A, on behalf of SOM230C1202 study group. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. *Endocrine Journal*, 64(7): 735-747, 2017

Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 20(5): 489-498, 2017

Ishii H, Shimatsu A, Nishinaga H, Murai O,

- Chihara K. Assessment of quality-of-life on 4-year growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: A post-marketing, multicenter, observational study. *Growth Hormone & IGF Research*, 36: 36-43, 2017
- Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, Yu Y, Witek P, Boscaro M, Salvatori R, Yamada M, Tauchmanova L, Roughton M, Ravichandran S, Petersenn S, Biller BMK, Newell-Price J; Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(1): 17-26, 2018
- McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, Popovic V, Trouillas J, Raverot G, Burman P; ESE survey collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *European Journal of Endocrinology*. 178(3):265-276, 2018
- Shimizu K, Yonekawa T, Yoshida M, Miyazato M, Miura A, Sakoda H, Yamaguchi H, Nakazato M. Conformational Change in the Ligand-Binding Pocket via a KISS1R Mutation (P147L) Leads to Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *J Endocr Soc*. 2017 Sep 5;1(10):1259-1271.
- Maekawa R, Ito R, Iwasaki Y, Saito K, Akutsu K, Takatori S, Ishii R, Kondo F, Arai Y, Ohgane J, Shiota K, Makino T, Sugino N (2017) Evidence of exposure to chemicals and heavy metals during pregnancy in Japanese women. *Reprod Med Biol* 16: 337-348.
- Tamura I, Shirafuta Y, Jozaki K, Kajimura T, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Asada H, Sato S, Tamura H, Sugino N (2017) Novel function of a transcription factor WT1 in regulating decidualization in human endometrial stromal cells and its molecular mechanism. *Endocrinology* 158:3696-3707.
- Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N (2017) Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 16: 330-336.
- Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, Minegishi T, Sugino N (2017) Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol* 16: 276-282
- Maekawa R, Taketani T, Mihara Y, Sato S, Okada M, Tamura I, Jozaki K, Kajimura T, Asada H, Tamura H, Takasaki A, Sugino N (2017) Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure. *Reprod Med Biol* 16: 206-227.

2. 学会発表

林令子, 玉田大介, 村田雅彦, 向井康祐, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響. 第90回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017

向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏,
下村伊一郎: 先端巨大症の糖代謝異常と 75g
経口ブドウ糖負荷試験における GH 奇異反
応の関連. 第 90 回日本内分泌学会学術総会,
京都, 2017

後藤雄子, 角野喜則, 田中壽, 押野悟, 木下
学, 北村哲宏, 大月道夫, 齋藤洋一: クッシ
ング病に対する静脈洞サンプリングの有用
性と治療成績との関連性. 第 90 回日本内分
泌学会学術総会, 京都, 2017

嶺尾良平, 向井康祐, 大月道夫, 木村武量,
小澤純二, 前田法一, 松岡孝昭, 今川彰久,
下村伊一郎: Kallmann 症候群に成長ホルモ
ン分泌低下を合併した 1 例. 第 90 回日本内
分泌学会学術総会, 京都, 2017

大月道夫, 向井康祐, 玉田大介, 北村哲宏,
押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症
における経口ブドウ糖負荷時の GH 奇異反
応とその意義. 第 44 回日本神経内分泌学会
学術集会, 相模原, 2017

沖田朋憲, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 大
月道夫, 前田法一, 松岡孝昭, 岩橋博見, 下
村伊一郎: 短期間で下垂体腫大が改善した
イピリムマブ誘発下垂体炎の 1 例. 第 27 回
臨床内分泌代謝 Update, 神戸, 2017

向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏,
後藤雄子, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎:
経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の GH 奇異反
応は先端巨大症の GH 分泌と薬物反応性と
関係する. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会,

浜松, 2018

Shimatsu A. Current status of medical treatment
of Cushing disease in Japan. 第 6PEMA 2017,
Incheon, Korea, 2017年8月27日

島津 章. 免疫チェックポイント阻害薬にお
ける内分泌障害. 第 15 回日本臨床腫瘍学
会学術集会, 神戸市, 2017年7月29日

米川忠人, 山口秀樹, 清水浩一郎, 中里雅光.
レンバチニブメシル酸塩投与により下垂体
腫瘍が縮小した甲状腺濾胞癌の一例. 第 45
回神経内分泌学会, 相模原市, 2017 年 10 月
23 日

杉野法広. 会長講演: 生殖医学研究のゆくえ.
第 62 回日本生殖医学会学術講演会・総会
(2017/11/16-17 下関市)

Sugino N. Molecular mechanism of ovulatio
n. The 22th Japan-German Symposium, 2017
/5/19-20, Ulm, Germany

Asada H, Okada M, Tamura H, Sugino N.
Thin endometrium transcriptome analysis re
veals a potential mechanism of implanta
tion failure. The 33rd Annual Meeting of the Eur
opean Society of Human Reproduction and
Embryology, July 2-5, 2017, Geneva, Switzerl
and

Tamura H, Okada M, Asada H, Sugino N.
Clinical outcomes of infertility treatment for
women with adenomyosis. The 33rd Annual
Meeting of the European Society of Human

Reproduction and Embryology, July 2-5,2017,
Geneva, Swizerland

Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Shirafuta Y, Sugino N. Epigenetic changes of the VEGF promoter region in rat granulosa cells undergoing luteinization after the LH surge. 50th Annual Meeting of the Society for the Study on Reproduction 2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA

Maekawa R, Tamura I, Shinagawa M, Shirafuta Y, Sugino N. Genome-wide DNA methylation analysis revealed stable DNA methylation status during decidualization in human endometrial stromal cells. 50th Annual Meeting of the Society for the Study on Reproduction 2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA

Tamura I, Shinagawa M, Shirafuta Y, Maekawa R, Sugino N. Importance of WT1 in the regulation of IGFBP1 and PRL in human endometrial stromal cells undergoing decidualization. 50th Annual Meeting of the Society for the Study on Reproduction 2017/7/13 ~ 7/16 Washington DC, USA

Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Okada M, Jozaki K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Importance of WT1 in the reregulation of IGFBP1 and PRL in human endometrial stromal cells undergoing decidualization. 4th World Congress Reproductive Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

Maekawa R, Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Okada M, Jozaki K, Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Genome-wide DNA methylation analysis revealed stable DNA methylation status during decidualization in human endometrial stromal cells. 4th World Congress Reproductive Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

Shinagawa M, Maekawa R, Tamura I, Shirafuta Y, Mihara Y, Okada M, Jozaki K, Asada H, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Epigenetic changes of the VEGF Promoter region in rat granulosa cells undergoing luteinization after the LH surge. 4th World Congress Reproductive Biology 2017/9/27-9/29 Okinawa, Japan

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし